

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN GIANG CHÂU

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG  
UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ  
CUNG GIAI ĐOẠN I,II**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**TRẦN GIANG CHÂU**

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG  
UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ  
CUNG GIAI ĐOẠN I,II**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Bùi Diệu

PGS.TS. Nguyễn Văn Tuyên

**HÀ NỘI – 2020**

## ***LỜI CẢM ƠN***

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS Bùi Diệu, PGS.TS Nguyễn Văn Tuyên người thầy đã hướng dẫn tận tình, quan tâm giúp đỡ tôi không chỉ trong quá trình thực hiện, hoàn thành luận án mà còn cả trong quá trình học tập và công tác.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn tới GS.TS Trần Văn Thuấn, Giám đốc Bệnh viện K, chủ nhiệm Bộ môn Ung thư trường Đại học Y Hà Nội, PGS.TS Lê Văn Quảng, Phó Giám đốc bệnh viện K, Phó chủ nhiệm Bộ môn Ung thư trường Đại học Y Hà Nội, đã tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn tới các nhà khoa học trong Hội đồng chấm luận án đã cho tôi những ý kiến quý báu để luận án được hoàn thiện hơn. Tôi xin trân trọng biết ơn các thầy cô đã dìu dắt tôi trong chuyên ngành ung thư cũng như trong phương pháp nghiên cứu khoa học.

Tôi xin trân trọng cảm ơn: Ban giám hiệu, Phòng đào tạo Sau đại học – Trường Đại Học Y Hà Nội. Ban giám đốc – Bệnh viện K

Các anh chị, bạn bè đồng nghiệp khoa Ngoại Phụ khoa, khoa Điều trị theo yêu cầu – Bệnh viện K đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi thực hiện và hoàn thành luận án này. Tôi xin cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình của những người bạn đã dành cho tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Để có ngày hôm nay, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn cùng với tình cảm sâu sắc nhất tới những người thân trong gia đình, những người luôn bên tôi, chia sẻ, động viên, giúp đỡ tôi trong cuộc sống, học tập và trong suốt quá trình hoàn thành luận án này.

**NCS Trần Giang Châu**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Trần Giang Châu, nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS Bùi Diệu, PGS.TS Nguyễn Văn Tuyên
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.

**Người viết cam đoan**

**NCS Trần Giang Châu**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DFS (Disease Free Survival): sống thêm không bệnh

ĐMC: động mạch chủ

ER (Erstrogen Receptor): thụ thể hormon Erstrogen

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics): hội sản phụ khoa quốc tế

GOG (Gynecologic Oncology Group): hội ung thư sản phụ khoa

OS ( Overall Survival): sống thêm toàn bộ

PR ( Progesterone Receptor): thụ thể hormon Progesterone

TNM ( Tumor Node Metastasis): u di căn hạch

UTBM: ung thư biểu mô

UTNMTC: ung thư nội mạc tử cung

WHO (World Health Organization): tổ chức y tế thế giới

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
1.1. Sinh bệnh học và di căn hạch trong ung thư nội mạc tử cung.....	3
1.1.1. Sinh bệnh học ung thư nội mạc tử cung.....	3
1.1.2. Các đường lan tràn ung thư trong UTMTC.....	3
1.1.3. Bạch huyết và di căn hạch của ung thư nội mạc tử cung.....	4
1.2. Chẩn đoán và phân chia giai đoạn ung thư nội mạc tử cung.....	6
1.2.1. Đặc điểm lâm sàng của ung thư nội mạc tử cung.....	6
1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của ung thư nội mạc tử cung.....	6
1.2.3. Phân chia giai đoạn ung thư nội mạc tử cung.....	9
1.3. Điều trị UTMTC và một số nghiên cứu về điều trị UTMTC trên thế giới.....	13
1.3.1. Điều trị phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung.....	13
1.3.2. Điều trị tia xạ trong ung thư nội mạc tử cung.....	19
1.3.3. Điều trị hóa chất ung thư nội mạc tử cung.....	22
1.3.4. Điều trị hormone và điều trị đích.....	23
1.3.5. Một số nghiên cứu về điều trị ung thư nội mạc tử cung.....	26
1.4. Một số yếu tố liên quan đến tiên lượng của ung thư nội mạc tử cung. .	28
1.4.1. Tuổi.....	28
1.4.2. Thể mô bệnh học.....	29
1.4.3. Độ mô học.....	31
1.4.4. Mức độ xâm lấn cơ tử cung.....	31
1.4.5. Mức độ xâm lấn mạch.....	32
1.4.6. Tế bào dịch rửa ổ bụng.....	32
1.4.7. Hạch di căn.....	33

1.4.8. Tình trạng thụ thể hóc môn.....	33
1.4.9. Độ ác tính của nhân tế bào.....	34
1.4.10. Kích thước khối u.....	34
1.4.11. DNA đa bội và những marker sinh học khác.....	34
1.4.12. Một số yếu tố khác.....	35
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>36</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	36
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:.....	37
2.2.2 Công thức tính cỡ mẫu.....	37
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu.....	38
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu.....	38
2.2.5. Tiến hành nghiên cứu.....	38
2.2.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu.....	50
2.2.7. Thu thập và xử lý số liệu.....	52
2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu.....	53
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>54</b>
3.1. Đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm ban đầu.....	54
3.1.1. Tuổi.....	54
3.1.2. Nơi ở.....	54
3.1.3. Tình hình sản phụ khoa.....	55
3.1.4. Triệu chứng phát hiện bệnh.....	55
3.1.5. Đặc điểm khối u.....	56
3.1.6. Đặc điểm thể mô bệnh học.....	57
3.1.7. Đặc điểm độ mô học.....	57

3.1.8. Tình trạng thụ thể hormone.....	58
3.1.9. Tình trạng di căn hạch.....	58
3.1.10. Phân loại giai đoạn bệnh theo FIGO.....	59
3.2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung.....	59
3.2.1. Các phương pháp điều trị ung thư nội mạc tử cung.....	59
3.2.2. Tình hình tử vong sau điều trị.....	60
3.2.3. Tình hình tái phát.....	60
3.2.4. Tình hình di căn.....	61
3.2.5. Thời gian sống thêm.....	61
3.3. Đánh giá các yếu tố tiên lượng ung thư nội mạc tử cung.....	63
3.3.1. Liên quan của yếu tố tuổi.....	63
3.3.2. Liên quan của kích thước khối u.....	64
3.3.3. Liên quan của mức độ xâm lấn cơ tử cung.....	67
3.3.4. Liên quan của hạch di căn.....	69
3.3.5. Liên quan của thể mô bệnh học.....	71
3.3.6. Liên quan của độ mô học.....	74
3.3.7. Liên quan của thụ thể hormone.....	76
3.3.8. Liên quan của giai đoạn bệnh.....	79
3.3.9. Phân tích mối liên quan đa biến.....	81
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>82</b>
4.1. Đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm ban đầu.....	82
4.1.1. Tuổi và tình hình sản phụ khoa.....	82
4.1.2. Đặc điểm kích thước u, mức độ xâm lấn u và giai đoạn bệnh.....	83
4.1.3. Đặc điểm thể mô bệnh học.....	84
4.1.4. Đặc điểm độ mô học.....	85
4.1.5. Tình trạng thụ thể hormone.....	85
4.1.6. Tình trạng di căn hạch.....	85



4.2. Kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung.....	86
4.2.1. Các phương pháp điều trị ung thư nội mạc tử cung.....	86
4.2.2. Tình hình tử vong sau điều trị.....	88
4.2.3. Tình hình tái phát.....	89
4.2.4. Tình hình di căn.....	90
4.2.5. Thời gian sống thêm.....	91
4.3. Đánh giá các yếu tố tiên lượng ung thư nội mạc tử cung.....	94
4.3.1. Liên quan của yếu tố tuổi.....	94
4.3.2. Liên quan của kích thước khối u.....	95
4.3.3. Liên quan của mức độ xâm lấn cơ tử cung.....	95
4.3.4. Liên quan của hạch di căn.....	96
4.3.5. Liên quan của thể mô bệnh học.....	99
4.3.6. Liên quan của độ mô học.....	102
4.3.7. Liên quan của thụ thể hormone.....	104
4.3.8. Liên quan của giai đoạn bệnh.....	105
4.3.9. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan tới ung thư nội mạc tử cung....	107
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>112</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>114</b>
<b>ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN.....</b>	<b>115</b>
<b>DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG</b>	
<b>TRÌNH NGHIÊN CỨU</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.....	54
Bảng 3.2.	Đặc điểm sản, phụ khoa.....	55
Bảng 3.3.	Triệu chứng khi nhập viện.....	55
Bảng 3.4.	Kích thước u, mức độ xâm lấn u.....	56
Bảng 3.5.	Phân loại thể mô bệnh học.....	57
Bảng 3.6.	Phân loại độ mô học.....	57
Bảng 3.7.	Tình trạng thụ thể hormone.....	58
Bảng 3.8.	Phân loại giai đoạn bệnh theo FIGO.....	59
Bảng 3.9.	Các phương pháp điều trị UTNMTC trong nghiên cứu.....	59
Bảng 3.10.	Các nguyên nhân gây tử vong.....	60
Bảng 3.11.	Vị trí xuất hiện tái phát.....	60
Bảng 3.12.	Vị trí xuất hiện di căn.....	61
Bảng 3.13.	Thời gian sống thêm không bệnh.....	61
Bảng 3.14.	Thời gian sống thêm toàn bộ.....	62
Bảng 3.15.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm tuổi.....	63
Bảng 3.16.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm kích thước khối u...64	
Bảng 3.17.	Liên quan kích thước u với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	65
Bảng 3.18.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các mức độ xâm lấn.....	67
Bảng 3.19.	Liên quan của mức độ xâm lấn với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	68
Bảng 3.20.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở nhóm không và có hạch di căn....	69
Bảng 3.21.	Liên quan di căn hạch với thời gian.....	70
Bảng 3.22.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các thể mô bệnh học.....	71

Bảng 3.23.	Liên quan của thể mô bệnh học với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	72
Bảng 3.24.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các độ mô học.....	74
Bảng 3.25.	Liên quan của độ mô học với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	74
Bảng 3.26.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm thụ thể hormone.....	76
Bảng 3.27.	Liên quan của thụ thể ER với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	76
Bảng 3.28.	Liên quan của thụ thể PR với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	77
Bảng 3.29.	Liên quan của nhóm thụ thể hormon với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	77
Bảng 3.30.	Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các giai đoạn bệnh.....	79
Bảng 3.31.	Liên quan của giai đoạn bệnh với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh.....	79
Bảng 3.32.	Mối liên quan đa biến của các yếu tố tiên lượng UTMTC.....	81
Bảng 4.1.	Tỷ lệ tái phát của các nghiên cứu.....	89
Bảng 4.2.	Tỷ lệ di căn của các nghiên cứu.....	90
Bảng 4.3.	Thời gian sống thêm không bệnh của một số nghiên cứu.....	92
Bảng 4.4.	Thời gian sống thêm toàn bộ của một số nghiên cứu.....	93

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm nghiên cứu.....	62
Biểu đồ 3.2.	Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm nghiên cứu.....	63
Biểu đồ 3.3.	Thời gian sống thêm không bệnh của 3 nhóm kích thước u....	66
Biểu đồ 3.4.	Thời gian sống thêm toàn bộ của 3 nhóm kích thước u.....	66
Biểu đồ 3.5.	Thời gian sống thêm không bệnh của 2 mức độ xâm lấn u. .	68
Biểu đồ 3.6.	Thời gian sống thêm toàn bộ của 2 mức độ xâm lấn u.....	69
Biểu đồ 3.7.	Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm có và không di căn hạch.....	70
Biểu đồ 3.8.	Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có và không di căn hạch.....	71
Biểu đồ 3.9.	Thời gian sống thêm không bệnh của 2 nhóm thể mô bệnh học...	73
Biểu đồ 3.10.	Thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm thể mô bệnh học...	73
Biểu đồ 3.11.	Thời gian sống thêm không bệnh của 3 nhóm độ mô học....	75
Biểu đồ 3.12.	Thời gian sống thêm toàn bộ của 3 nhóm độ mô học.....	75
Biểu đồ 3.13.	Thời gian sống thêm không bệnh của các nhóm thụ thể hormon.	78
Biểu đồ 3.14.	Thời gian sống thêm toàn bộ của các nhóm thụ thể hormon...	78
Biểu đồ 3.15.	Thời gian sống thêm không bệnh của các giai đoạn bệnh....	80
Biểu đồ 3.16.	Thời gian sống thêm toàn bộ của các giai đoạn bệnh.....	80

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Đường di căn hạch trong ung thư nội mạc tử cung.....	5
Hình 1.2.	Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I.....	11
Hình 1.3.	Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn II.....	11
Hình 1.4.	Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IIIB.....	12
Hình 1.5.	Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IIIC.....	12
Hình 1.6.	Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IVA.....	13
Hình 1.7.	Tỷ lệ di căn hạch trong ung thư nội mạc tử cung.....	19
Hình 1.8.	Tử cung đã được cắt bỏ toàn bộ và nạo vét hạch chậu.....	19
Hình 1.9.	Ung thư nội mạc tử cung thể tế bào sáng.....	30
Hình 1.10.	Ung thư nội mạc tử cung thể nhú thanh dịch.....	30

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung là ung thư phụ khoa hay gặp nhất ở các nước phát triển. Tại Mỹ, ung thư nội mạc tử cung là loại ung thư phổ biến nhất trong ung thư phụ khoa, chiếm 6% ung thư ở nữ giới. Năm 2018, trên toàn thế giới ước tính có khoảng 380 nghìn ca ung thư nội mạc tử cung. Tại Việt Nam, ung thư nội mạc tử cung là ung thư khá phổ biến, đứng hàng thứ hai trong ung thư phụ khoa, sau ung thư cổ tử cung. Mỗi năm có hơn bốn nghìn ca mới mắc và khoảng hơn một nghìn ca tử vong, đồng thời còn đứng hàng thứ 11 về tỷ lệ mắc trong các loại ung thư. Trong 5 năm gần đây, tỷ lệ mắc bệnh này có xu hướng gia tăng tại Việt Nam [1],[2],[3],[4],[5]. Cho đến nay, ở Việt Nam, vẫn chưa có nghiên cứu đầy đủ và toàn diện về ung thư nội mạc tử cung.

Ung thư nội mạc tử cung bắt đầu từ nội mạc tử cung, thường xuất hiện nhiều nhất sau tuổi sinh đẻ, ở phụ nữ mãn kinh từ 50-70 tuổi, liên quan đến một số yếu tố nguy cơ nhất định [4],[5],[6].

Phương pháp điều trị bệnh ung thư nội mạc tử cung: bao gồm phẫu thuật, tia xạ, hóa chất và nội tiết. Điều trị bằng phẫu thuật là phương pháp quan trọng nhất, được áp dụng cho phần lớn các bệnh nhân ở giai đoạn sớm. Ở giai đoạn muộn hơn, khi khối u đã lan rộng, việc phẫu thuật triệt căn gặp nhiều khó khăn và có nhiều biến chứng, do vậy điều trị chủ yếu ở giai đoạn này là tia xạ và hóa chất [4],[7].

Mặc dù ung thư nội mạc tử cung có tiên lượng tương đối tốt, có tỷ lệ thời gian sống thêm sau 5 năm khá cao từ 70% đến 80%, tuy nhiên để đạt được kết quả điều trị tốt ngoài lựa chọn phương pháp điều trị thì xác định và cân nhắc các yếu tố tiên lượng là vô cùng quan trọng giúp kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân [6],[7],[8].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về ung thư nội mạc tử cung và phương pháp điều trị, tại Việt nam đã có một số nghiên cứu về ung thư nội mạc tử cung, tuy nhiên thời gian theo dõi còn chưa được dài, việc theo dõi chưa được hệ thống đầy đủ, đồng thời một số yếu tố tiên lượng còn chưa được đánh giá kỹ càng.

Với mong muốn bệnh ung thư nội mạc tử cung đạt được hiệu quả điều trị cao hơn, đồng thời xác định rõ một số yếu tố tiên lượng bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này gồm hai mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I, II.***
- 2. Đánh giá một số yếu tố tiên lượng của ung thư biểu mô nội mạc tử cung.***

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Sinh bệnh học và di căn hạch trong ung thư nội mạc tử cung**

##### ***1.1.1. Sinh bệnh học ung thư nội mạc tử cung***

Hiện nay trên thế giới chia ung thư biểu nội mạc tử cung thành hai thể, loại phụ thuộc và loại không phụ thuộc estrogen. Loại phụ thuộc estrogen chiếm 75% - 85%, thường xảy ra ở người trẻ, hoặc ở tuổi mãn kinh với tiền căn có sử dụng estrogen không kèm progesteron, dù là estrogen nội sinh hay ngoại sinh. Ở những phụ nữ này, tăng sinh nội mạc tử cung tiến triển thành ung thư và loại ung thư này thường có khuynh hướng biệt hóa tốt và có tiên lượng tốt hơn.

Loại không phụ thuộc estrogen xảy ra ở những phụ nữ không có sử dụng estrogen, không có tăng sinh nội mạc tử cung, ung thư phát triển trên nền nội mạc xơ teo, thường kém biệt hóa và có tiên lượng xấu hơn. Loại này thường xảy ra ở phụ nữ lớn tuổi, mãn kinh, gầy và có tỷ lệ cao ở phụ nữ Mỹ gốc Phi và gốc Á.

Nghiên cứu phân tử cho thấy loại phụ thuộc estrogen có đột biến ở gen ức chế PTEN và ở gen sinh ung thư K-ras, còn loại không phụ thuộc estrogen có đột biến trên p53 [9],[10].

##### ***1.1.2. Các đường lan tràn ung thư trong UTMTC***

Xâm lấn trực tiếp là con đường lan tràn chủ yếu của bệnh, khởi đầu là xâm lấn lớp niêm mạc, tới lớp cơ, thậm chí ra tới lớp nhanh mạc và các cơ quan, cấu trúc kế cận quanh tử cung. Bệnh có thể lan xuống ống cổ và cổ tử cung.

Lan tràn qua vòi trứng hai bên: việc xuất hiện tế bào ung thư trong dịch ổ bụng, dịch rửa ổ bụng và di căn lan tràn trong ổ bụng xuất hiện ngay cả khi



tổn thương nguyên phát còn sớm, khu trú trong buồng tử cung là minh chứng khách quan cho con đường này. Việc nong lỗ cổ tử cung và nạo buồng cổ tử cung cũng được cho là một yếu tố làm tăng nguy cơ di căn lan tràn qua vòi trứng vào ổ phúc mạc.

Di căn theo đường bạch huyết tới hạnh châu bịt 2 bên và hạch chủ bụng. Mặc dù đường di căn thông thường là từ thân tử cung tới hạch chậu rồi tới hạch chủ bụng, xong cũng có nhiều trường hợp di căn ngay tới hạch chủ bụng, khi hạch chậu bịt âm tính [11].

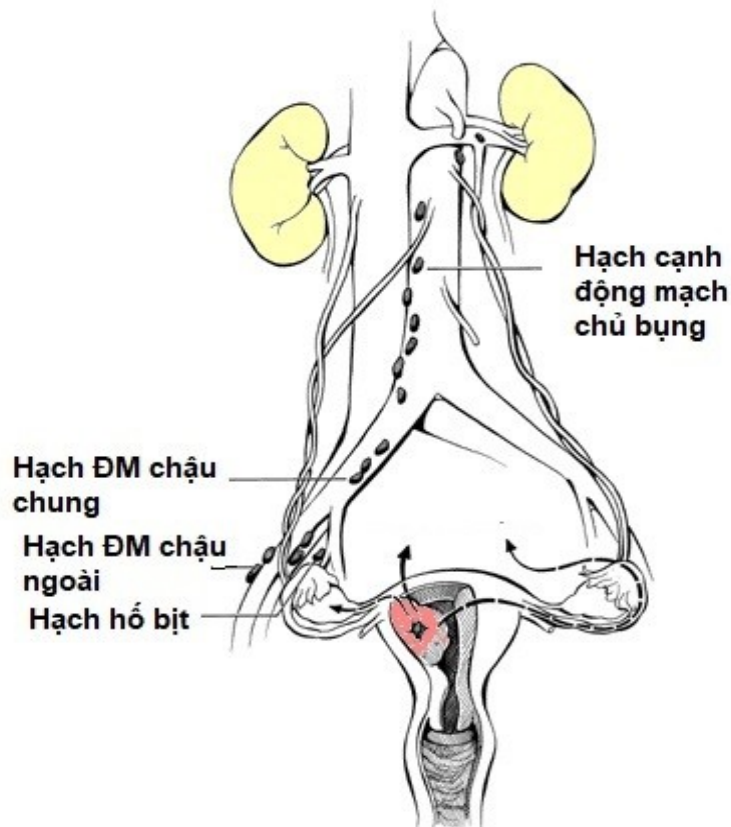
Di căn vào âm đạo thường ít gặp và thường xuất hiện tái phát tại âm đạo do việc cấy tế bào ung thư vào mỏm cụt âm đạo trong khi phẫu thuật, hoặc làm thủ thuật nạo buồng tử cung.

Di căn theo đường máu có thể cho di căn tới phổi, gan, não, xương, nhưng gặp với tỷ lệ thấp (2%) khi nguyên phát còn khu trú trong giới hạn tử cung [11],[12].

### ***1.1.3. Bạch huyết và di căn hạch của ung thư nội mạc tử cung***

Các mạch bạch huyết ở cổ và thân tử cung nối nhau và đổ vào một thân chung chạy dọc bên ngoài động mạch tử cung và cuối cùng đổ vào các hạch bạch huyết cạnh động mạch chậu trong, chậu ngoài, chậu chung và động mạch chủ bụng.

Đối với nhóm ung thư còn khu trú ở thân tử cung: hạch chậu ngoài và hạch bịt thường bị di căn. Đối với nhóm ung thư ăn lan đến cổ tử cung: hạch chậu ngoài và hạch chậu chung thường bị di căn hơn [14]. Khi ung thư còn khu trú ở thân tử cung, tỉ lệ hạch chậu chung bị di căn chỉ chiếm 30% của tổng số hạch chậu bị di căn. Nhưng khi ung thư lan đến cổ tử cung thì tỷ lệ này tăng đến 67% tổng số hạch chậu bị di căn. Nếu hạch bịt bị di căn thì có đến 64% di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng, ngược lại hạch bịt không bị di căn thì chỉ có 23% di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng [15].



**Hình 1.1. Đường di căn hạch trong ung thư nội mạc tử cung**

[www.aboutcancer.com/edomet\\_nodes.htm](http://www.aboutcancer.com/edomet_nodes.htm)

Tuy nhiên, thì đường dẫn lưu bạch huyết trong ung thư nội mạc tử cung vẫn chưa rõ ràng, thống nhất. Hiện tại chỉ thống nhất rằng hạch đầu tiên được dẫn lưu đến là hạch chậu ngoài. Riêng ung thư vùng đáy tử cung, dẫn lưu bạch huyết đi theo bó mạch máu buồng trứng và đến thẳng hạch cạnh động mạch chủ bụng [16],[17]. Bên cạnh hai đường chủ yếu trên còn có thể đi theo mạch máu chậu trong và chậu chung. Một số nghiên cứu khác cho rằng hạch bịt cũng thường bị di căn trong ung thư nội mạc tử cung [18].

Chúng ta cũng nhận thấy do tính chất phong phú đa dạng của đường dẫn lưu bạch huyết đối với thân tử cung, nên tế bào ung thư có thể di căn đến nhiều vị trí hạch khác nhau theo hai cách chính nêu trên, tuy nhiên không nhất thiết phải theo thứ tự mà đôi khi có thể bỏ qua những hạch cửa để đến những hạch xa hơn [15],[17].

## **1.2. Chẩn đoán và phân chia giai đoạn ung thư nội mạc tử cung**

### **1.2.1. Đặc điểm lâm sàng của ung thư nội mạc tử cung**

- Bệnh thường gặp ở phụ nữ độ tuổi 60 - 70 tuổi, trung bình 60 tuổi, 75% các trường hợp lớn hơn 50 tuổi [6].

- Khoảng 90% bệnh nhân có triệu chứng ra máu hay dịch ở âm đạo sau mãn kinh. Hoặc ra máu âm đạo giữa chu kì kinh hoặc đa kinh ở nhóm phụ nữ chưa mãn kinh [6],[16].

- Một số bệnh nhân có cảm giác căng tức hoặc khó chịu ở vùng chậu do thân tử cung to ra hoặc do ung thư an lan ra khỏi tử cung.

- Một số trường hợp không ra máu âm đạo do cổ tử cung bị xơ teo, nhất là ở bệnh nhân lớn tuổi, gây ra ứ máu hoặc mũ trong lòng tử cung, những trường hợp này thường có tiên lượng xấu.

- Khoảng < 5% bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung không có triệu chứng cơ năng hoặc thực thể, những bệnh nhân này thường được phát hiện qua xét nghiệm phết tế bào (PAP) có bất thường, qua cắt tử cung vì lý do khác, qua siêu âm hoặc chụp CT-scan [19],[20].

- Thăm khám lâm sàng: có thể phát hiện tử cung to hoặc không, phát hiện u xâm lấn cổ tử cung hoặc túi bọt ở giai đoạn muộn. Đặt mỏ vịt thấy máu hoặc dịch qua lỗ cổ tử cung [7],[11].

### **1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của ung thư nội mạc tử cung**

- Siêu âm, CT scanner và cộng hưởng từ giúp đánh giá mức độ xâm lấn cơ tử cung tương đối chính xác. Tùy thuộc mức độ xâm lấn chia theo lớn hay nhỏ hơn 1/2 độ dày lớp cơ tử cung, giới hạn xâm lấn đến cổ tử cung hay hơn nữa mà phân chia giai đoạn ung thư nội mạc tử cung.

- Định lượng CA-125 trong huyết tương thường cao trong ung thư biểu mô của buồng trứng, tuy nhiên cũng cao trong ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn muộn hay có di căn. Một công trình nghiên cứu cho

thấy CA125 cao trong 78% trường hợp ung thư nội mạc tử cung có di căn hạch [6],[16].

- Giải phẫu bệnh giúp xác định hình thái mô bệnh học, độ mô học  
***Phân loại thể mô học của WHO 2014 (hiện nay được sử dụng rộng rãi, gồm các loại sau):***

- + UTBM tuyến dạng nội mạc (Endometrioid adenocarcinoma)
  - Biến thể với biệt hóa vảy (Variant with squamous differentiation)
  - Biến thể tuyến nhung mao (Villoglandular variant)
  - Biến thể chế tiết (Secretory variant)
- + UTBM tuyến nhầy (Mucinous adenocarcinoma)
- + UTBM tuyến thanh dịch (Serous adenocarcinoma)
- + UTBM tuyến tế bào sáng (Clear cell adenocarcinoma)
- + UTBM tuyến hỗn hợp (Mixed adenocarcinoma)
- + UTBM tế bào vảy (Squamous cell carcinoma)
- + UTBM tế bào nhỏ (Small cell carcinoma)
- + UTBM không biệt hóa (Undifferentiated carcinoma)
- + Ung thư thần kinh nội tiết (Neuroendocrine tumor) [6],[10],[17],[21].

***Phân độ mô học của ung thư nội mạc tử cung theo WHO (2003) có ba độ mô học sau:***

- + Độ 1 (Grade I) (biệt hóa cao): < 5% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.
- + Độ 2 (Grade II) (biệt hóa vừa): 6 – 50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.
- + Độ 3 (Grade III) (biệt hóa thấp): > 50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.

Phần biệt hóa vảy hoặc dạng phôi dậu không xếp vào vùng đặc để phân độ mô học. Độ mô học tăng lên một độ khi nhân không điển hình được xác định là độ 3.

Trong ung thư biểu mô tuyến thanh dịch, tế bào sáng, tế bào vảy thì độ mô học được xem xét dựa vào độ của nhân [19],[21],[22].

### ***Độ ác tính của nhân***

Độ ác tính được xác định bởi: sự thay đổi kích thước, hình dạng, sự phân bố chất nhiễm sắc và kích thước hạt nhân [21],[23].

- + Độ 1: nhân có hình oval hoặc thon dài, chất nhiễm sắc phân tán đều, hạt nhân nhỏ, ít nhân chia.
- + Độ 3: nhân lớn rõ và đa hình thái, chất nhiễm sắc không đều thô và hạt nhân rõ bắt màu toan, nhiều nhân chia.
- + Độ 2: nhân có đặc điểm giữa độ 1 và độ 3.

(Nhân chia hoạt động và nhân chia bất thường gia tăng theo độ nhân)

Gần đây, còn có hệ thống phân loại mới chia độ ác tính UTMTC thành độ thấp (low grade) và độ cao (high grade) dựa vào các tiêu chuẩn sau:

Hình dạng nhú hoặc đám đặc là chủ yếu.

Chỉ số nhân chia  $\geq 6$  trên 10 vi trường có độ phóng đại lớn.

Nhân không điển hình rõ rệt.

- + Độ thấp: nhiều nhất là có một trong ba tiêu chuẩn trên.
- + Độ cao: ít nhất có hai trong ba tiêu chuẩn trên [23].

### ***Một số nghiên cứu đưa ra các kết luận về dạng mô học và độ mô học***

- + Carcinôm tuyến dạng nội mạc chiếm khoảng 75- 80%.
- + Ung thư biểu mô tuyến chế tiết: < 5%, có độ mô học thấp nhưng có tiên lượng tốt.
  - + Ung thư biểu mô tuyến nhú thanh dịch: <10%, là thể ác tính, mô học gần giống ung thư thanh dịch của buồng trứng hoặc vòi trứng, thường được phát hiện ở giai đoạn muộn và người già.
  - + Ung thư biểu mô tế bào sáng: < 5%, là thể mô bệnh học có tiên lượng xấu, lan tràn phúc mạc sớm.

+ Ung thư biểu mô tuyến tế bào vảy thành phần có cả biểu mô tuyến và biểu mô vảy, là thể mô bệnh học có tiên lượng xấu.

+ Ung thư biểu mô kém biệt hóa tiên lượng xấu [21],[22].

- Các xét nghiệm thường qui khác như điện tâm đồ, công thức máu, nhóm máu, chức năng gan, thận, phân tích nước tiểu. Chụp phổi thẳng để phát hiện xem có di căn phổi không, đồng thời đánh giá tình trạng tim, hô hấp của người bệnh.

- Nạo buồng tử cung là thủ thuật để lấy mẫu bệnh phẩm khối u làm chẩn đoán mô bệnh học. Việc xuất hiện của dụng cụ sinh thiết hút ngẫu nhiên buồng tử cung giúp làm giảm được tỷ lệ nạo buồng tử cung. Tuy nhiên, phương pháp này có tỷ lệ 10-15% là âm tính giả, khi đó việc nạo buồng tử cung là cần thiết để chẩn đoán xác định nếu nghi ngờ.

- Các thủ thuật như soi bàng quang, soi trực tràng, chụp thận có cản quang, chụp khung đại tràng.

### **1.2.3. Phân chia giai đoạn ung thư nội mạc tử cung**

Theo hiệp hội Sản phụ khoa quốc tế (FIGO) và phân loại TNM theo WHO

Hiện nay, đã ra đời bảng phân loại theo TNM 2017 và theo FIGO 2014 [6],[24].

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
Tx		Không đánh giá được tình trạng u nguyên phát
T0		Không có dấu hiệu của u nguyên phát
Tis		Ung thư tại chỗ (tiền xâm lấn)
T1	I	Ung thư còn khu trú trong buồng tử cung, bao gồm cả xâm lấn tuyến cổ trong
T1a	IA	Ung thư khu trú ở nội mạc tử cung, hoặc xâm lấn dưới 1/2 bề dày lớp cơ tử cung
T1b	IB	Ung thư xâm lấn từ 1/2 bề dày lớp cơ trở lên
T2	II	Ung thư xâm lấn mô đệm liên kết của cổ tử cung nhưng chưa vượt quá tử cung. Không bao gồm xâm

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
		lấn tuyến cổ trong
T3	III	Ung thư xâm lấn ra ngoài tử cung nhưng bệnh vẫn khu trú tại tiểu khung
T3a	IIIA	Ung thư xâm lấn ra thanh mạc và/ hoặc phần phụ (trực tiếp hoặc di căn).
T3b	IIIB	Ung thư xâm lấn trực tiếp hoặc di căn tới âm đạo (trực tiếp hoặc di căn) và/ hoặc xâm lấn parametrium
T4	IVA	Ung thư xâm lấn tới niêm mạc bàng quang và/ hoặc niêm mạc ruột.
Nx		Không đánh giá được tình trạng di căn hạch vùng
N0		Chưa di căn hạch vùng
N1		Di căn hạch chậu bịt
N1	IIIC1	Di căn hạch chậu bịt, kích thước từ 0,2-2 mm
N1a	IIIC1	Di căn hạch chậu bịt lớn hơn 2 mm
N2	IIIC2	Di căn tới hạch cạnh động mạch chủ, có hoặc không kèm theo hạch chậu bịt
	IIIC2	Kích thước hạch cạnh ĐMC 0,2-2 mm
N2a	IIIC2	Kích thước hạch cạnh ĐMC lớn hơn 2 mm
M0		Chưa có di căn xa
M1	IVB	Có di căn xa, hạch bẹn, ổ phúc mạc. không bao gồm di căn hạch chủ bụng, âm đạo, phần phụ và phúc mạc tiểu khung



**Hình 1.2. Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I**

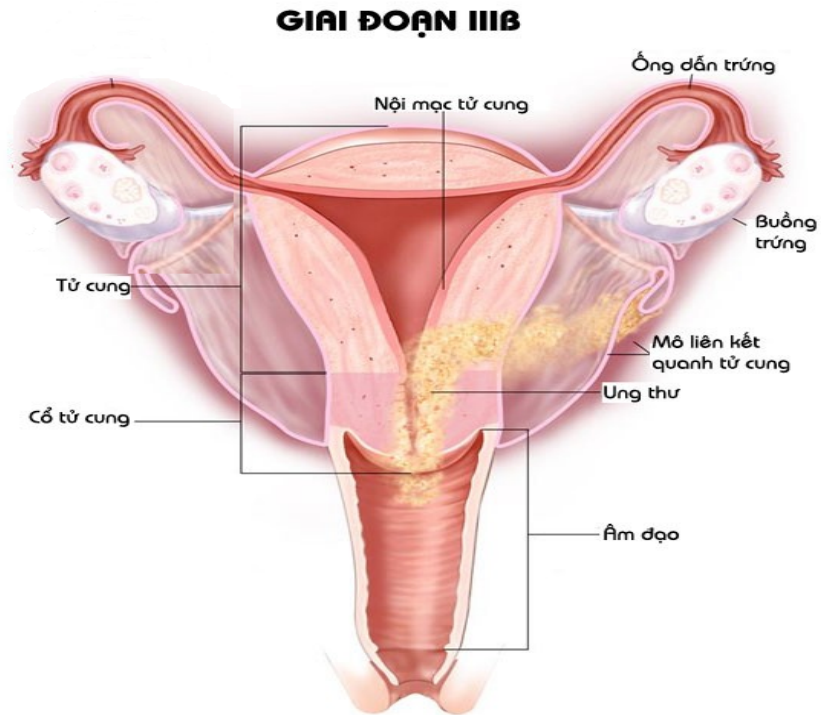
<http://www.epainassist.com/pelvic-pain/uterus/endometrial-cancer-or-uterine-cancer>



**Hình 1.3. Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn II**

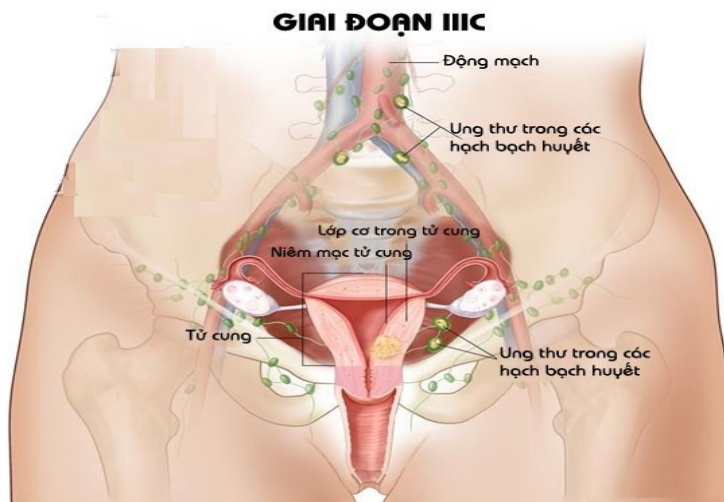
<http://www.epainassist.com/pelvic-pain/uterus/endometrial-cancer-or-uterine-cancer>





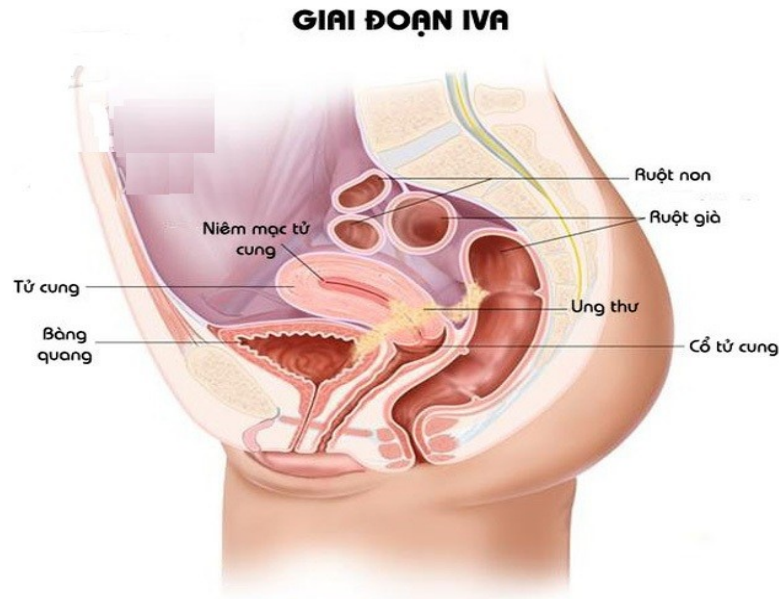
**Hình 1.4. Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IIIB**

<http://www.epainassist.com/pelvic-pain/uterus/endometrial-cancer-or-uterine-cancer>



**Hình 1.5. Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IIIC**

<http://www.epainassist.com/pelvic-pain/uterus/endometrial-cancer-or-uterine-cancer>



**Hình 1.6. Ung thư nội mạc tử cung giai đoạn IVA**

<http://www.epainassist.com/pelvic-pain/uterus/endometrial-cancer-or-uterine-cancer>

### **1.3. Điều trị UTMTC và một số nghiên cứu về điều trị UTMTC trên thế giới**

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong UTMTC. Hiện nay các phương pháp phẫu thuật hiện đại như phẫu thuật nội soi, phẫu thuật bằng rôbot đang được áp dụng tại các cơ sở điều trị. Điều trị tia xạ là phương pháp hữu hiệu thứ hai trong điều trị căn bệnh này. Điều trị hóa chất và nội tiết được áp dụng khi bệnh tái phát, di căn xa.

#### **1.3.1. Điều trị phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung**

##### **1.3.1.1. Giai đoạn I**

Phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật, bao gồm cắt tử cung toàn bộ và phần phụ hai bên theo đường bụng hoặc mổ nội soi. Trong khi phẫu thuật làm tế bào học dịch rửa phúc mạc và có thể vét hạch chậu, hạch chủ bụng khi có nghi ngờ để xét nghiệm mô bệnh học. Sau khi cắt tử cung và hai

phần phụ, tử cung được xẻ ra để quan sát đại thể ngay trong phòng mổ, phẫu thuật viên ghi nhận kích thước u [4],[6],[18].

Giai đoạn IA cân nhắc có thể điều trị xạ hay không tùy thuộc các yếu tố nguy cơ. Giai đoạn IB, xạ trị hỗ trợ được khuyến cáo cho các bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng xấu như độ mô học 2, với độ mô học 3 kèm theo có yếu tố nguy cơ có thể thêm chỉ định hóa chất hỗ trợ. Riêng độ mô học 1 nếu kèm theo các yếu tố nguy cơ cũng có chỉ định điều trị xạ hỗ trợ. Tia xạ bổ sung có thể giảm được 60% tỉ lệ tái phát vùng khung chậu và tăng 12% tỉ lệ sống thêm toàn bộ [4],[24],[25].

Một số tác giả trên thế giới cho rằng cắt tử cung toàn bộ và vét hạch hệ thống (tổ chức liên kết, mạch máu tử cung, dây chằng rộng) hai bên, phần trên của âm đạo, nạo hạch chậu hai bên không cần thiết trong điều trị ung thư nội mạc giai đoạn sớm vì không làm tăng tỷ lệ sống thêm so với cắt tử cung và phần phụ hai bên đơn thuần, ngược lại còn làm gia tăng biến chứng trong và sau mổ [6],[18].

### ***1.3.1.2. Giai đoạn II***

Phẫu thuật là phương pháp chủ đạo, trong đó bao gồm cắt tử cung toàn bộ kèm theo cắt phần phụ hai bên, lấy dịch rửa ổ bụng đánh giá tế bào học, vét hạch chậu, có thể vét lấy hạch chủ bụng nếu hạch chậu âm tính hoặc hạch chủ bụng kích thước lớn. Kèm theo sinh thiết mạc nối lớn, sinh thiết nhân di căn phúc mạc nếu có.

Hầu hết các trường hợp ở giai đoạn này cần điều trị tia xạ hỗ trợ, với độ mô học 3 có thể thêm cả hóa chất hỗ trợ. Nếu hạch âm tính có thể theo dõi. Nếu có 1 hạch dương tính thì điều trị tia xạ tử cung, nếu nhiều hạch hoặc hạch lớn có thể xem xét điều trị hóa chất hỗ trợ.

Điều trị tia xạ trước hoặc sau phẫu thuật có kết quả tương đương nhau. Tia xạ hậu phẫu toàn khung chậu 45-50Gy sau đó nâng liều bằng xạ áp sát lên 80-90Gy cho kết quả khả quan với tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh là 80%, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ là 90%. Tuy nhiên đối với trường hợp tổn thương tại cổ tử cung lớn, nên xạ trị trước, phẫu thuật được tiến hành sau 4-6 tuần [26].

### ***1.3.1.3. Điều trị giai đoạn III***

Giai đoạn III chiếm 7% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung, ở giai đoạn này ung thư đã ăn lan túi bì, vách chậu, phần phụ âm đạo. Nếu khối u lan tràn ở phần phụ hoặc vùng chậu có thể mổ đầu tiên để giảm kích thước u, sinh thiết hạch để đánh giá và xếp giai đoạn chính xác [24]. Việc điều trị tiếp theo phụ thuộc vào từng bệnh nhân, mức độ lan tràn của bệnh, có thể điều trị hóa chất, tia xạ hoặc phối hợp [4],[24],[27]. Kết quả điều trị tùy thuộc vào mức độ lan rộng của bệnh. Sống thêm 5 năm cho giai đoạn III tính chung là 54% (nếu chỉ xâm lấn đến phần phụ tỉ lệ này là 80%, còn nếu xâm lấn đến các cơ quan khác vùng chậu thì tỉ lệ này là 15%) [28]. Di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng có tỷ lệ sống thêm không tái phát đối với giai đoạn này khoảng 30% sau phẫu thuật và điều trị tia xạ bổ trợ. Hóa chất bổ trợ giảm được tỷ lệ tái phát và tăng thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung ở giai đoạn này [29],[30].

### ***1.3.1.4. Điều trị giai đoạn IV và tái phát.***

Giai đoạn IV khi ung thư xâm lấn đến bàng quang, trực tràng hoặc lan ra khỏi vùng chậu, chiếm khoảng 3% các trường hợp [24].

Điều trị tùy từng bệnh nhân và thường kết hợp giữa phẫu thuật, tia xạ trị, hóa chất và nội tiết, nhằm giảm triệu chứng chảy máu, biến chứng của bàng quang, trực tràng. Có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy phẫu thuật

giảm tổng khối tế bào u làm tăng thêm thời gian sống còn của bệnh nhân ở giai đoạn IV, từ 18 - 34 tháng so với 8- 11 tháng nếu không phẫu thuật. Cắt nửa chậu rất hiếm khi được thực hiện trong những trường hợp ung thư còn khu trú ở bàng quang - trực tràng [30].

Bệnh nhân giai đoạn muộn hoặc tái phát ở các vị trí xa, có thể điều trị triệu chứng bằng tia xạ chống đau, chống chảy máu và chèn ép. Hóa chất trong giai đoạn này có tác dụng giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện thời gian sống thêm. Qua nhiều nghiên cứu cho thấy phác đồ phối hợp palitaxel và carboplatin có tỷ lệ đáp ứng cao nhất lên tới 60%. Điều trị nội tiết (progestine) phối hợp với hóa chất làm tăng tỷ lệ đáp ứng lên tới 90% [6],[31].

#### ***1.3.1.5. Chỉ định vét hạch trong phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung***

Vét hạch chậu hai bên và vét hạch chủ bụng đóng vai trò quan trọng trong điều trị phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung và góp phần đánh giá giai đoạn và tiên lượng bệnh. Chỉ định vét hạch trong nghiên cứu là do phẫu thuật viên và các yếu tố nguy cơ (độ mô học, xâm lấn cơ tử cung, di căn phần phụ, xâm lấn cổ tử cung).

##### ***- Vét hạch chậu***

Không có phương pháp chẩn đoán hình ảnh nào có thể đánh giá chính xác tuyệt đối được vi di căn hạch trước mổ. Do đó việc vét toàn bộ hạch chậu bịt là rất cần thiết đối với bệnh nhân có chỉ định [4],[6].

Một nghiên cứu lớn của SEER từ năm 1990 đến 2001, trên 114433 bệnh nhân, Chan và cộng sự đưa ra kết luận là nếu vét được 21 đến 25 hạch có thể phát hiện được 1 hạch di căn [32].

### **- Vết hạch chủ bụng**

Mặc dù một số tác giả cho rằng nên vết hạch chủ bụng với các bệnh nhân có nguy cơ cao hoặc có di căn hai hạch chậu trở lên. Đối với bệnh nhân già và béo phì việc này sẽ tăng nguy cơ cho bệnh nhân như kéo dài thời gian phẫu thuật và chảy máu, khi đó một cuộc phẫu thuật có vết hạch chủ bụng kỹ càng hiệu quả, tăng nguy cơ hậu phẫu cũng như phù nề 2 chi dưới (limb lymphedema) khoảng 20%.

Đối với bệnh nhân nhiều tuổi và có nguy cơ phẫu thuật cao nên phẫu thuật lấy hạch chọn lọc, không nên vết hạch rộng rãi quá.

Theo số liệu GOG: thường hạch chủ bụng dương tính khi:

- Nhiều hạch chậu dương tính
- Có di căn phần phụ
- Giai đoạn II, III và ung thư xâm lấn trên 1/3 lớp cơ [6].

Nomula và cộng sự nghiên cứu đa biến trên 841 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung được phẫu thuật, trong 115 bệnh nhân có vết hạch chậu cùng hạch chủ bụng có 96,2% bệnh nhân hạch chủ bụng âm tính, khi hạch chậu âm tính, tuy nhiên khi hạch chậu dương tính thì 48% có di căn hạch chủ bụng [33].

### **- Sinh thiết mạc nối lớn**

Trong quá trình phẫu thuật nên sinh thiết mạc nối lớn bởi vì có thể di căn mạc nối lớn đối với bệnh nhân giai đoạn III hay xâm lấn trên 50% lớp cơ.

Có thể kiểm tra kỹ phúc mạc ổ bụng tiểu khung trong một số trường hợp u xâm lấn ra thanh mạc hoặc chiếm toàn bộ tử cung. Nên sinh thiết tức thì nếu có tổn thương nghi ngờ. Kích thước mạc nối sinh thiết nên là 5x5cm [34].

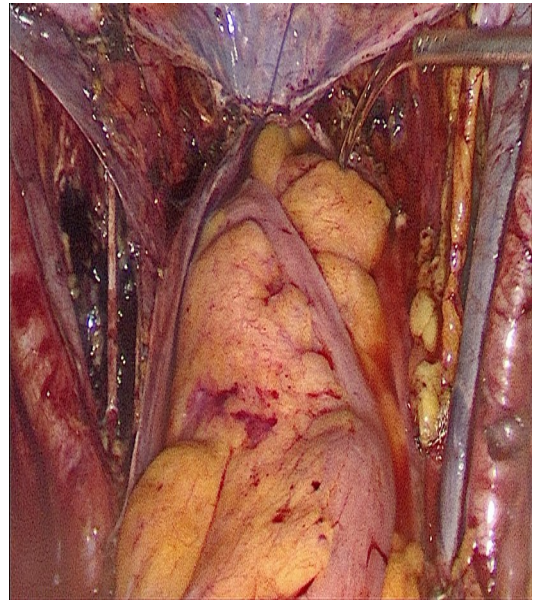
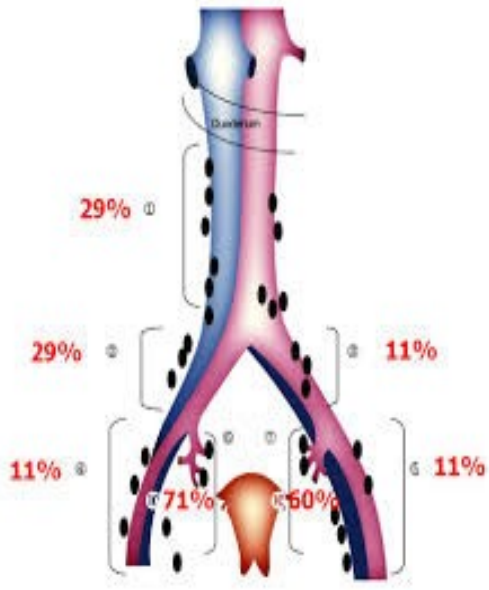
### **- Sinh thiết hạch cửa**

Sinh thiết hạch được nghiên cứu nhiều trong các ung thư tạng đặc, giả thuyết đưa ra là khi hạch cửa (một hoặc vài hạch) âm tính thì các nhóm hạch còn lại sẽ âm tính và không cần phải vét toàn bộ hạch.

Bản đồ hạch sẽ được xác định khi dùng các chất chỉ điểm để bơm vào khối u. Thường hay sử dụng thuốc nhuộm xanh hoặc các chất đánh dấu đồng vị phóng xạ. Kết quả tốt nhất khi cả hai phương pháp được sử dụng đồng thời. Tc<sup>99</sup> thường được sử dụng nhiều nhất vì thời gian bán hủy là 6 giờ.

Có 3 phương pháp được sử dụng xác định hạch cửa trong ung thư nội mạc tử cung: tiêm chất chỉ điểm vào cổ tử cung, tiêm quanh khối u qua nội soi và tiêm qua thanh mạc vào lớp cơ dưới thanh mạc của đáy tử cung [35],[36].

Kết quả cho thấy thường tiêm quanh u là hiệu quả và chính xác nhất. Theo Nikura, 28 bệnh nhân số lượng hạch phát hiện trung bình là 3,1 chính xác 82% [13]. Maccauo, 26 bệnh nhân số lượng hạch phát hiện trung bình là 3,05, chính xác 100% [37]. Mặc dù kết quả phát hiện trong các nghiên cứu gần như 100% các trường hợp, tuy nhiên hạch chậu hai bên và hạch chủ bụng chỉ phát hiện được 50%.





**Hình 1.7. Tỷ lệ di căn hạch trong  
ung thư nội mạc tử cung**

<http://dx.doi.org/10.1594/ecr2012/C-1291r>

**Hình 1.8. Tử cung đã được cắt  
bỏ toàn bộ và nạo vét hạch chậu**

### ***1.3.2. Điều trị tia xạ trong ung thư nội mạc tử cung***

#### ***1.3.2.1. Điều trị tia xạ đơn thuần trong ung thư nội mạc tử cung***

Một số bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung có bệnh nội khoa kèm theo như cao huyết áp, tiểu đường, bệnh tim mạch, phổi, thận, thần kinh, khiến không thể phẫu thuật được, nên chỉ xạ trị đơn thuần.

Một số nghiên cứu cho thấy trên bệnh nhân giai đoạn I,II, điều trị tia xạ đơn thuần có tỷ lệ tái phát tại chỗ sau điều trị từ 9% đến 22%, thời gian sống sau 5 năm khoảng từ 45% đến 88%, tỷ lệ biến chứng từ 2% đến 17% [25],[38].

#### ***1.3.2.2. Điều trị tia xạ bổ trợ trong ung thư nội mạc tử cung***

Tia xạ bổ trợ sau mổ ung thư nội mạc tử cung có thể lựa chọn các phương pháp sau: tia xạ áp sát móm cụt âm đạo, tia xạ ngoài vùng chậu, tia xạ toàn ổ bụng

##### ***- Tia xạ áp sát móm cụt âm đạo***

Phương pháp này giúp đưa liều xạ cao nhất tới niêm mạc âm đạo trong khi hạn chế liều tới tổ chức mô lành xung quanh như bàng quang, trực tràng và ruột non. Xạ áp sát xuất liều cao sử dụng đồng vị phóng xạ  $Ir - 192$  là phương pháp hay được sử dụng. Bộ dụng cụ sử dụng là bộ áp hình trụ. Phương pháp này có thể sử dụng cho người bệnh điều trị ngoại trú và không cần giảm đau cũng như không có ngay cơ phơi nhiễm phóng xạ cho nhân viên y tế. Người bệnh được bắt đầu điều trị sau phẫu thuật khoảng 4 tuần tùy thuộc vào mức độ liên của móm cụt âm đạo. Liều được chỉ định tới độ sâu 0,5cm từ bề mặt niêm mạc âm đạo. Thường sử dụng bộ dụng cụ hình trụ có đường kính khoảng 3cm để điều trị 4-7 cm chiều dài âm đạo, tùy thuộc vào mức độ xâm lấn của u và độ mô học. Với người bệnh có độ mô học u là độ 3, ung thư biểu mô tế bào sáng hoặc thanh dịch, độ dài âm đạo được điều trị khoảng 7cm dựa

trên sự tính toán khả năng xâm lấn dưới niêm mạc âm đạo dẫn tới tái phát ở những thể giải phẫu này. Với người bệnh ung thư biểu mô tuyến nội mạc độ 1 hoặc 2, chiều dài âm đạo điều trị là 4cm nếu xâm lấn dưới 50% lớp cơ, 5cm nếu xâm lấn trên 50% lớp cơ và cm nếu có xâm lấn cổ tử cung. Tia xạ tại chỗ làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ. Theo nghiên cứu của Fanning 2001, nghiên cứu trên 66 bệnh nhân điều trị HDR 21Gy, sau mổ theo dõi 4,4 năm, không có bệnh nhân nào tái phát [39]. Horronitz và cộng sự nghiên cứu trên 143 bệnh nhân điều trị HDR 21Gy, 65 tháng chỉ có 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ và 2 bệnh nhân tái phát khung chậu [40]. Jolly nghiên cứu trên 50 bệnh nhân HDR 30Gy, theo dõi 38 tháng có 2 bệnh nhân tái phát tại chỗ [41]. Nghiên cứu trên 100 bệnh nhân HDR 21Gy, sau 24 tháng không có trường hợp nào tái phát. Nhìn chung các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân khác nhau, thời gian theo dõi khác nhau nhưng đều cho thấy tỷ lệ tái phát tại chỗ cũng như tái phát tại khung chậu đều rất thấp nếu chỉ điều trị đơn thuần HDR [42],[43].

Số liệu từ Mayo Clinic cũng gợi ý rằng điều trị HDR nên xem xét với các bệnh nhân có nguy cơ thấp mặc dù có xâm lấn mạch trên mô bệnh học [44]. Tuy nhiên nếu có hạch di căn thì nhất thiết phải điều trị tia xạ ngoài nếu không thì khả năng tái phát khung chậu là rất cao [43],[45].

#### **- Tia xạ toàn khung chậu**

Bệnh nhân với hạch chậu dương tính, sau phẫu thuật tốt nhất nên được điều trị tia xạ khung chậu.

#### *Kỹ thuật điều trị tia xạ toàn khung chậu thường quy:*

Thể tích điều trị bao gồm hạch chậu (hạch bit, hạch chậu ngoài, chậu trong và chậu gốc), 2/3 trên âm đạo. Hạch trước xương cùng được chỉ định xạ trị trong trường hợp có xâm lấn cổ tử cung. Ưu tiên sử dụng mức năng lượng

15MV giúp giảm liều xạ tại da và tổ chức dưới da. Sử dụng kỹ thuật tox technique với 4 trường chiếu giúp giảm liều tới ruột non và bàng quang, trực tràng. Giới hạn trên của 2 trường chiếu trước sau ở ngang mức L5-S11. Giới hạn dưới ở dưới hố bịt. Giới hạn bên cách bờ trong khung xương chậu khoảng 2cm. Trường chiếu bên có giới hạn trước là phía trước xương mu. Giới hạn sau ngang mức S2-3. Liều xạ khoảng 1,8-2Gy mỗi phân liều, tổng liều 45-50Gy.

*Điều trị tia xạ điều biến liều:*

Người bệnh nằm ngửa và được cố định bằng Aquaplast. Sử dụng cản quang đường uống giúp xác định ruột non và đại tràng. Sử dụng cả cản quang âm đạo giúp xác định phần trên âm đạo và cản quang tĩnh mạch để xác định bó mạch chậu bịt.

**- Tia xạ trường chiếu mở rộng**

Tỷ lệ thất bại đối với các trường hợp có di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng nếu chỉ tia xạ đơn thuần tiểu khung là từ 15-20%. Khoảng 50% bệnh nhân có di căn hạch chậu hoặc di căn hạch chậu cả hai bên sẽ có di căn hạch chủ bụng [46].

Khoảng 40% bệnh nhân có hạch chủ bụng dương tính sẽ được cải thiện thời gian sống thêm, không tái phát bệnh nếu được điều trị tia xạ trường chiếu hỗ trợ mở rộng thêm hạch chủ bụng [47].

**- Tia xạ toàn ổ bụng**

Tia xạ toàn ổ bụng đã được điều trị từ rất lâu trên những bệnh nhân với di căn mạc nối, phần phụ hay phúc mạc. Phương pháp này thường được áp dụng chỉ định cho bệnh nhân giai đoạn III, IV. Nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn III, IV điều trị tia xạ áp sát liều cao kết hợp tia

xạ khung chậu và động mạch chủ bụng. GOG đánh giá sau 3 năm, tỷ lệ sống không bệnh là 29% cho thể ung thư biểu mô dạng nội mạc, 27% cho bệnh nhân thể thanh dịch và tế bào sáng [48].

Hiện nay, nhiều nghiên cứu trên gợi ý rằng nên kết hợp điều trị tia xạ và hóa chất trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn muộn. Tuy nhiên việc chỉ định điều trị tia xạ toàn ổ bụng đang cần phải cân nhắc thêm [49],[50].

### ***1.3.3. Điều trị hóa chất ung thư nội mạc tử cung***

#### ***1.3.3.1. Chỉ định điều trị***

Điều trị hóa chất hỗ trợ được áp dụng cho bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn tuy nhiên, hiện nay chỉ định điều trị điều trị này đang được mở rộng phụ thuộc vào có hay không một số các yếu tố nguy cơ.

#### ***1.3.3.2. Phác đồ điều trị***

Mặc dù có rất nhiều công thức đơn hóa chất hay đa hóa chất, nhưng ung thư nội mạc tử cung di căn thường đáp ứng kém và thời gian sống thêm vẫn thấp. Hóa chất thường dùng là Doxorubicin, Platinum (Cisplatin hoặc Cathoplatin) kết hợp với Paclitaxel (Taxol). Một số phác đồ thường áp dụng trên thế giới cũng như tại bệnh viện K:

- Doxorubicin 50mg - 60mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần
- Cisplatin 60mg - 75mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần
- Carboplatin 350mg - 400mg/m<sup>2</sup> mỗi 4 tuần . Cho tỉ lệ đáp ứng từ 21% đến 29%.

- Paclitaxel 250mg/m<sup>2</sup> truyền trong 24 giờ hoặc 175mg/m<sup>2</sup> truyền trong 3 giờ mỗi 3 tuần, cho đáp ứng tỉ lệ khoảng 36%.

- Một số hoạt chất như Cyclophosphamide, Melphalan, Fluorouracil, Altretamine Liposomal, Topotecan cũng có tác dụng chống carcinôm nội mạc tử cung, nhưng chỉ đáp ứng một phần, thời gian sống thêm khoảng 4 - 8 tháng
- Các phác đồ kết hợp doxorubicin và Ciplastin, Cyclophosphamide, Doxorubicin và Ciplastin, Paclitaxel và Ciplastin có hoặc không có Doxorubicin, Carboplatin và Paclitaxel cho kết quả đáp ứng từ 38% đến 76% [4],[46],[49].

### ***1.3.4. Điều trị hóc môn và điều trị đích***

#### ***1.3.4.1. Progestin***

Mặc dù vai trò của Progestin trong điều trị bệnh nhân tái phát và di căn đã được chứng minh nhưng hiện nay vẫn chưa được chỉ định chính thức như một điều trị bổ trợ. Hóc môn có thể được sử dụng qua đường tiêm, tuy nhiên đường uống cũng rất hiệu quả. Nhiều nghiên cứu dùng Progestins trên bệnh nhân giai đoạn I, II, tuy nhiên không có sự khác nhau về thời gian sống thêm toàn bộ [50].

Nghiên cứu tỷ lệ đáp ứng điều trị progestin ở các giai đoạn có liên quan đến thụ thể nội tiết ER, PR cho kết quả khác nhau, ở giai đoạn sớm, tỷ lệ đáp ứng là 20,5%, ở giai đoạn muộn, tỷ lệ đáp ứng là 1,4%. Khi ER và PR dương tính, tỷ lệ đáp ứng 70%. Ngược lại, khi ER và PR âm tính, tỷ lệ đáp ứng chỉ từ 5% - 15%. Sự vắng mặt thụ thể ER, PR cùng với giai đoạn muộn có tỷ lệ đáp ứng thấp [51],[52].

Trong nghiên cứu của GOG (Gynecologic Oncology Group), nhóm bệnh nhân được điều trị liều progestin thấp thì có 11% đáp ứng hoàn toàn, 8% đáp ứng một phần, nhóm bệnh nhân được điều trị liều cao có 9% đáp ứng

hoàn toàn, 6% đáp ứng một phần. Thời gian sống thêm trung bình là 11,1 tháng và 7 tháng tương ứng với nhóm liều thấp và liều cao [7].

Từ kết quả trên GOG đưa ra kết luận về liều điều trị của progestin là 200mg/1 ngày là liều tối thiểu để điều trị có hiệu quả đối với bệnh nhân giai đoạn muộn hoặc tái phát, đặc biệt là bệnh nhân có độ biệt hóa cao và có PR dương tính. Bệnh nhân với độ biệt hóa thấp, PR âm tính chỉ đáp ứng từ 8% đến 9% [7],[51].

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào khẳng định là liều điều trị thấp là không có hiệu quả, do đó việc sử dụng liều thấp thăm dò là cần thiết để tránh được biến chứng của điều trị [50],[51].

#### ***1.3.4.2. Tamoxifen***

Tamoxifen là loại kháng estrogen, được cân nhắc sử dụng trong ung thư nội mạc tử cung có di căn xa, dựa vào kinh nghiệm sử dụng trong điều trị ung thư vú. Được dùng đơn thuần hay kết hợp với Progesteron với cơ chế là làm giảm sự kết hợp của Estradiol với thụ thể của Estrogen và tăng lượng thụ thể Progesteron. Tamoxifen cũng được sử dụng trong trường hợp bệnh nhân tái phát hoặc di căn, thường được sử dụng cho nhiều bệnh nhân có đáp ứng với progestins, tuy nhiên cũng có số ít trường hợp không đáp ứng với progestin.

Không giống như progestins, dường như Tamoxifen thường có tác dụng với bệnh nhân độ mô học biệt hóa thấp, thụ thể nội tiết dương tính và chưa điều trị nội tiết trước đó [6],[52]. Tuy nhiên, để thận trọng hơn, nên đánh giá buồng trứng trước khi điều trị bảo tồn với những bệnh nhân này vì có khả năng ung thư buồng trứng kèm theo. Một số nghiên cứu đã ghi nhận có một tỷ lệ nhất định ung thư buồng trứng kèm theo ung thư nội mạc tử cung. Chính vì những kết quả nghiên cứu nêu trên mà việc điều trị

bảo tồn phải rất thận trọng và tốt nhất nên đánh giá kỹ buồng trứng trước khi điều trị bảo tồn, cần loại trừ khả năng ung thư buồng trứng trước điều trị như đánh giá các chất chỉ điểm (marker), cần có hình ảnh cụ thể, thậm chí sinh thiết buồng trứng trước khi điều trị [50],[52].

#### **1.3.4.3. Điều trị các hóc môn khác và điều trị đích**

Sau khi điều trị ung thư biểu mô nội mạc tử cung, bệnh nhân phải chịu sự thiếu hụt estrogen như rối loạn vận mạch, khô âm đạo, chóng mặt, lâu dài bị loãng xương, thoái hóa khớp, bệnh tim mạch,... nên việc điều trị bằng estrogen được đặt ra. Mặc dù trước đây các tác giả cho rằng việc sử dụng estrogen thay thế có thể làm bùng phát những ổ di căn âm thầm, tuy nhiên vẫn chưa có cơ sở để chứng minh rằng việc sử dụng estrogen sau điều trị carcinôm nội mạc tử cung làm gia tăng tỉ lệ tái phát hoặc di căn [52].

Một loại thuốc điều trị đích khác dùng ở phase II, III như Iressa (EGFR), Trastuzumab (HER2/NEU), Bevacizumab (VEGF). Việc gia tăng mức độ VEGF liên quan đến tiên lượng xấu của ung thư nội mạc tử cung. Nghiên cứu tiến hành kết hợp Bevacizumab (VEGF) với Doxorubicin cho thấy bước đầu cho kết quả khả quan [6],[52],[53].

Tóm lại, từ kết quả của nhiều nghiên cứu, một số nhận định về điều trị nội tiết trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung như sau:

- Bệnh nhân giai đoạn muộn và đã tái phát thường có đáp ứng điều trị thấp và có thể liên quan tới ER, PR
- Ung thư biệt hóa cao đáp ứng tốt
- Mức PR giảm nhiều hơn ở giai đoạn càng muộn



- Progestins dùng đường uống và đặt buồng tử cung thích hợp bệnh nhân giai đoạn sớm với độ biệt hóa cao.

### ***1.3.5. Một số nghiên cứu về điều trị ung thư nội mạc tử cung***

Phẫu thuật mổ mở là kinh điển trong điều trị ung thư nội mạc tử cung tuy nhiên trong hai thập niên gần đây trên thế giới phẫu thuật nội soi đã được áp dụng có hiệu quả trong ung thư nội mạc tử cung. Nhiều trung tâm phẫu thuật nội soi đã tiến hành thành công vét hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ bụng, và đang dần được phổ biến rộng rãi trên thế giới. So với mổ mở mổ nội soi có thời gian mổ lâu hơn nhưng giảm được số ngày nằm viện, đau đớn và chi phí cho bệnh nhân [54]. Trong một nghiên cứu so sánh khác trên 4200 trường hợp ung thư nội mạc tử cung được mổ nội soi và mổ mở, kết quả ghi nhận bệnh nhân được mổ nội soi ít biến chứng hơn, số ngày nằm viện ít hơn, chi phí bệnh viện rẻ hơn và không có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát và thời gian sống thêm giữa 2 nhóm bệnh nhân này [55].

Nghiên cứu về nạo vét hạch chậu và chủ bụng trong phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung cũng được đưa ra. Chỉ định vét hạch trong nghiên cứu là do phẫu thuật viên và các trường hợp có tiên lượng tốt (độ mô học, xâm lấn cơ tử cung, di căn phần phụ, xâm lấn cổ tử cung, dịch ổ bụng dương tính).

Nghiên cứu trên 649 bệnh nhân phẫu thuật, trong đó 212 bệnh nhân vét hạch chậu nhiều vị trí (trung bình 11 hạch), 205 bệnh nhân vét hạch chọn lọc (trung bình 4 hạch) và 208 bệnh nhân không vét hạch. Chia hai nhóm: bệnh nhân được theo dõi 3 năm, kết quả các bệnh nhân vét hạch chậu nhiều vị trí có thời gian sống thêm toàn bộ cao nhất ( $p=0,002$ ) với cả nhóm có nguy cơ thấp và nguy cơ cao. Nhiều nghiên cứu cùng ghi nhận khi vét hạch chậu một cách hệ thống thì cho kết quả tốt hơn [32],[34],[47].

Ngoài phẫu thuật, tia xạ cũng là phương pháp được áp dụng trong điều trị ung thư nội mạc tử cung. Một nghiên cứu trên 715 bệnh nhân ở 19 trung tâm tia xạ khác nhau. Bệnh nhân ở giai đoạn I được chia thành hai nhóm bao gồm nhóm có tia xạ khung chậu sau mổ và nhóm chỉ phẫu thuật đơn thuần. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm không khác nhau giữa hai nhóm. Tỷ lệ biến chứng với nhóm tia xạ là 26%. Sau khi tiến hành nghiên cứu đa biến họ đưa ra kết luận là không nên tia xạ khung chậu trên bệnh nhân giai đoạn I chưa xâm lấn cơ và dưới 60 tuổi. Tuy nhiên sau 10 năm theo dõi, nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị tia xạ là dưới 5%, trong khi nhóm không điều trị tia xạ trên 14%. Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận điều trị bổ trợ tia xạ là cần thiết tùy thuộc giai đoạn và tình trạng hạch [45],[46],[49].

GOG đã tiến hành nghiên cứu phase II để đánh giá một vài thuốc mới như Gonadotropin là hormone giải phóng (Goserelin và Leuprolide) áp dụng cho bệnh nhân ung thư tái phát, kết quả đáp ứng từ 0% đến 35%. Thuốc ức chế Aromatase cũng được tiến hành nghiên cứu trên 168 bệnh nhân phase II, GOG công bố kết quả là có 9% đáp ứng với thuốc này. Nghiên cứu về thuốc Letrozole cho kết quả đáp ứng là 9,4%. Nghiên cứu điều trị Sorafenib (thuốc ức chế tăng sinh mạch máu) cho kết quả có tỷ lệ đáp ứng là 5%, và có 50% bệnh nhân ổn định, 39% bệnh nhân tái phát ung thư [7],[56],[57].

#### **1.4. Một số yếu tố liên quan đến tiên lượng của ung thư nội mạc tử cung**

Nhiều nghiên cứu cho thấy cùng áp dụng phác đồ điều trị nhưng kết quả khác nhau tùy từng trường hợp. Qua theo dõi, phân tích cho thấy nhiều yếu tố ảnh hưởng đến di căn, tái phát và sống thêm sau điều trị của bệnh. Các yếu tố bao gồm tuổi, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, độ mô học, mức độ xâm lấn

lớp cơ tử cung, sự xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết, di căn hạch, kích thước u, thụ thể estrogen và progesteron.

#### **1.4.1. Tuổi**

Nhiều nghiên cứu ghi nhận tuổi được xác định là yếu tố tiên lượng độc lập. Bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung trẻ tuổi có tiên lượng tốt hơn lớn tuổi. Nghiên cứu cho kết quả tỷ lệ sống trên 5 năm đối với nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi là 60,9% so với nhóm dưới 50 tuổi là 92,1% [58].

Một nghiên cứu khác của GOG ghi nhận tỉ lệ sống trên 5 năm của nhóm bệnh nhân trẻ hơn 50 tuổi là 96,3%, nhóm bệnh nhân từ 51 – 60 tuổi là 87,3%, nhóm từ 61 - 70 tuổi là 78%, nhóm từ 71 - 80 tuổi là 70,7% và nhóm trên 80 tuổi là 53,6% [7].

Các tác giả cũng ghi nhận mức độ tái phát gia tăng ở bệnh nhân lớn tuổi. Tuổi trung bình của bệnh nhân tái phát hay chết là 68,6 tuổi so với nhóm không tái phát là 60,3 tuổi và cứ thêm 1 năm tuổi thì nguy cơ tái phát tăng 7% [58].

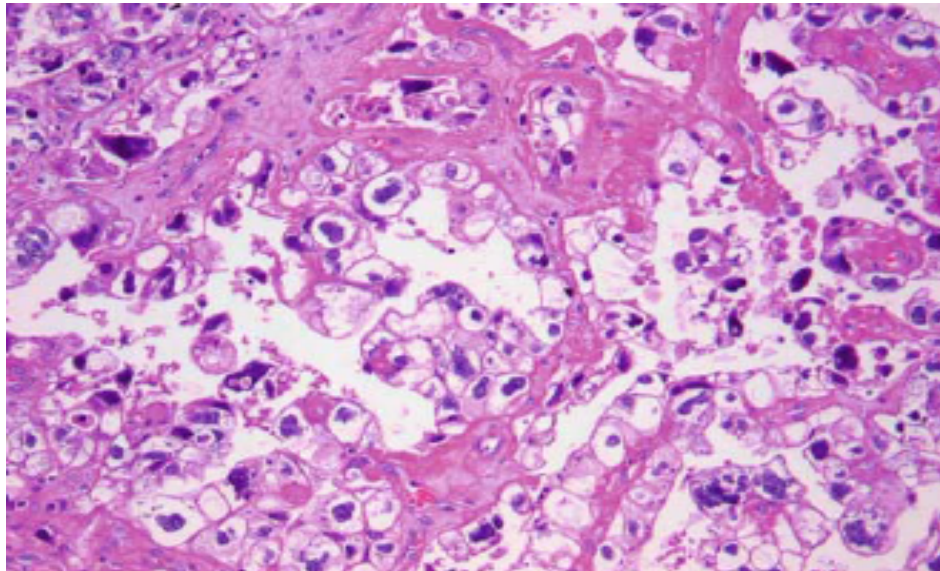
#### **1.4.2. Thể mô bệnh học**

Có khoảng 10% loại mô bệnh học không phải là ung thư dạng nội mạc tử cung, thường có nguy cơ cao tái phát và di căn xa. Ngược lại, loại ung thư dạng nội mạc có tiên lượng tốt hơn nhiều.

Ung thư thể nhú thanh dịch có tiên lượng xấu, thậm chí không phụ thuộc vào mật độ xâm lấn cơ và di căn hạch. Di căn lan tràn nhanh và rộng đặc biệt lên tầng trên ổ bụng [59]. Có thể giải thích điều này là do tính chất tổn thương đa ổ, xâm lấn mạnh, sớm, lan tràn qua vòi trứng ra ngoài ổ bụng như ung thư buồng trứng. Ung thư nhú thanh dịch thường kết hợp với ung thư

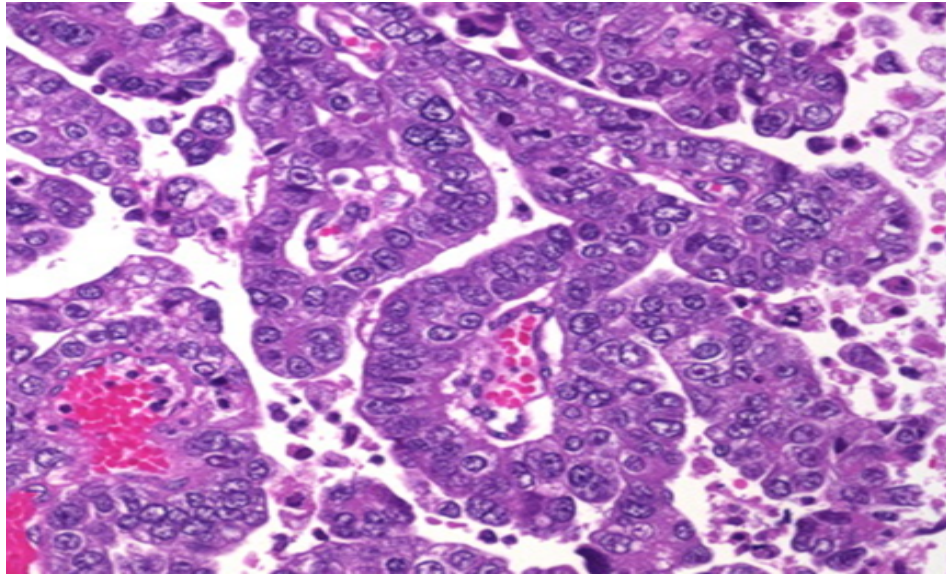
dạng nội mạc tử cung nhưng chỉ cần 25% thanh dịch cũng làm cho tiên lượng xấu hơn nhiều [59],[60].

Ung thư biểu mô tế bào sáng thường hay xuất hiện hơn ung thư nhú thanh dịch. Xâm lấn mạch thường hay xuất hiện với thể mô bệnh học này. Nghiên cứu theo dõi trên nhóm bệnh nhân với ung thư thể tế bào sáng, tỷ lệ sống không bệnh trên 5 năm là từ 39%. Hai phần ba trong số tái phát ngoài khung chậu thường là tầng trên ổ bụng [59].



**Hình 1.9. Ung thư nội mạc tử cung thể tế bào sáng**

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendopolyp.html>



**Hình 1.10. Ung thư nội mạc tử cung thể nhú thanh dịch**  
*<http://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendopolyp.html>*

### **1.4.3. Độ mô học**

Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận có sự liên quan chặt chẽ giữa độ mô học với tiên lượng bệnh. Trong một nghiên cứu đã công bố tỷ lệ tái phát ở các độ mô học tăng dần từ cao đến thấp, độ học I có tỷ lệ tái phát là 7,7%, độ mô học II có tỷ lệ tái phát 10,5% và độ mô học III có tỷ lệ tái phát là 36,5% [60]. Các nghiên cứu đều cùng có kết quả tương đồng là ở độ mô học thấp thì tỷ lệ tái phát tăng lên, đồng thời tỷ lệ thời gian sống thêm trên 5 năm cũng giảm ở độ mô học thấp, độ mô học I và II có tỷ lệ tái phát là 9%, độ mô học III có tỷ lệ tái phát là 39%. Thời gian sống thêm trên 5 năm của từng độ từ I đến III tương ứng là 92%, 86% và 64%. Ung thư càng kém biệt hóa thì càng xâm lấn cơ tử cung, lan đến cổ tử cung, di căn hạch chậu và tái phát tại chỗ cũng như di căn xa [60],[61].

### **1.4.4. Mức độ xâm lấn cơ tử cung**

Một số quan điểm cho rằng lưới bạch huyết ở 1/2 ngoài lớp cơ tử cung phong phú nên khi ung thư ăn lan đến lớp này sẽ làm gia tăng nguy cơ lan tràn ra khỏi tử cung và tái phát. Sự liên quan giữa xâm lấn sâu vào lớp cơ với lan tràn ra khỏi tử cung và di căn hạch chậu đã được khẳng định. Đối với giai đoạn I, xâm lấn dưới một phần hai lớp cơ thì nguy cơ di căn dưới 3%, tỷ lệ di căn hạch chậu là 1%, đối với giai đoạn III, khi xâm lấn trên một phần hai lớp cơ thì nguy cơ di căn là 34%, di căn hạch chậu là 23%. Tái phát tại chỗ thường được ngăn chặn bởi tia xạ áp sát tuy nhiên vẫn còn nguy cơ di căn xa [39],[61].

#### ***1.4.5. Mức độ xâm lấn mạch***

Tỷ lệ xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết gia tăng với độ mô học của u, mức độ xâm lấn cơ tử cung. Nghiên cứu ghi nhận độ mô học cao có mức độ xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết là 2%, xâm lấn lớp cơ 5%, so với độ mô học thấp có mức xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết là 42%, xâm lấn lớp cơ 70% [15]. Ở cùng giai đoạn, tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân có xâm lấn mạch máu, mạch bạch huyết là 26,7% so với nhóm không có xâm lấn là 9,1% [62]. Xâm lấn mạch là yếu tố liên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh.

#### ***1.4.6. Tế bào dịch rửa ổ bụng***

Yếu tố này có liên quan đến tiên lượng bệnh hay không đang còn là vấn đề được bàn cãi. Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy nếu có tế bào ác tính trong dịch rửa phúc mạc thì gia tăng tỷ lệ tái phát và giảm thời gian sống thêm. Nghiên cứu của nhóm GOG (Gynecologic Oncology Group) trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, II có khảo sát tế bào học dịch ổ bụng, trong các trường hợp có tế bào dịch ổ bụng dương tính, tỷ lệ tái phát chiếm 29%, trong khi nhóm tế bào học âm tính, tỷ lệ tái phát chiếm tỉ lệ 10,5% [7]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho thấy không có mối liên hệ giữa tế bào học dương tính với tình trạng bệnh tái phát ở giai đoạn sớm. Tế bào học dương tính chỉ có ý nghĩa khi ung thư ăn lan đến phần phụ, phúc mạc, di căn hạch, ngược lại khi ung thư còn khu trú trong lòng tử cung thì không có giá trị [63].

Nhiều nghiên cứu cho rằng yếu tố tế bào dịch rửa ổ bụng là yếu tố nguy cơ quan trọng phản ánh sự xuất hiện của các yếu tố nguy cơ khác [62].

#### **1.4.7. Hạch di căn**

Là yếu tố quan trọng nhất trong giai đoạn sớm của ung thư biểu mô nội mạc tử cung. Giai đoạn I có khoảng 10% di căn hạch chậu và khoảng 6% di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng. Bệnh nhân có hạch di căn tái phát gấp 6 lần bệnh nhân hạch không bị di căn.

Một tác giả ghi nhận tỷ lệ tái phát 45% nếu hạch chậu di căn và 64% nếu hạch cạnh động mạch chủ bụng di căn, so với 8% khi hạch không bị di căn. Tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với bệnh nhân có hạch chậu bị di căn là 54% so với 90% khi hạch chậu không bị di căn [18]. Một nghiên cứu khác của GOG ghi nhận trong số 48 bệnh nhân có di căn hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ bụng có đến 28 bệnh nhân (58%) bệnh tiến triển hoặc tái phát và chỉ có 36% trong số tái phát này sống được 5 năm [7]. Việc vét hạch kỹ càng trong phẫu thuật có giá trị trong cải thiện thời gian sống thêm của bệnh nhân [63].

#### **1.4.8. Tình trạng thụ thể hormone**

Trong nhiều công trình nghiên cứu cho thấy thụ thể estrogen (ER) và progesteron (PR) là những yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô nội mạc tử cung. Bệnh nhân dương tính với một hoặc cả hai thụ thể thì có thời gian sống thêm dài hơn những bệnh nhân không có thụ thể, ngay cả khi có di căn. Thụ thể progesteron có giá trị cao hơn thụ thể estrogen và mức độ này càng cao thì tiên lượng càng tốt. Tuy nhiên ER, PR là yếu tố tiên lượng độc lập với ung thư nội mạc tử cung. Bệnh nhân có dương tính với một hoặc hai thụ thể này có thời gian sống thêm lâu hơn bệnh nhân âm tính với hai thụ thể này [64].



Nhiều nghiên cứu khẳng định ngay cả khi có di căn hạch thì bệnh nhân vẫn có tiên lượng tốt nếu ER và PR dương tính, trong đó PR là yếu tố liên quan mật thiết với thời gian sống thêm hơn là ER. Tiên lượng còn tốt hơn nếu tỷ lệ ER và PR cao [63],[65].

#### **1.4.9. Độ ác tính của nhân tế bào**

Độ ác tính của nhân tế bào là yếu tố có ảnh hưởng nhiều đến thời gian sống thêm. Hệ thống đánh giá ác tính của FIGO cũng đưa ra độ ác tính của nhân tế bào u, tuy nhiên còn rất nhiều tiêu chuẩn đánh giá, để đánh giá được chính xác còn rất phức tạp và khó khăn [63].

#### **1.4.10. Kích thước khối u**

Kích thước khối u cũng có liên quan đến sống thêm và di căn đối với bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung. Nghiên cứu trên liên quan giữa kích thước khối u và di căn hạch chậu đã ghi nhận với kích thước  $u < 2\text{cm}$ , tỷ lệ di căn hạch chậu chiếm 4%, kích thước  $u > 2\text{cm}$ , tỷ lệ di căn hạch chậu chiếm 15%, u chiếm toàn bộ buồng tử cung, di căn hạch chậu chiếm 35%. Nếu kích thước  $u < 2\text{cm}$ , tỷ lệ sống thêm trên 5 năm là 98%, nếu  $u > 4\text{cm}$  tỷ lệ sống thêm trên 5 năm giảm còn 84%, nếu u toàn bộ buồng tử cung tỷ lệ sống thêm trên 5 năm chỉ còn 64% [33],[64].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa kích thước khối u với mức độ xâm lấn cơ và di căn hạch [61].

#### **1.4.11. DNA đa bội và những marker sinh học khác**

Khoảng 1/4 bệnh nhân ung thư biểu mô nội mạc tử cung có AND đa bội thấp hơn so với các ung thư tạng đặc bao gồm ung thư buồng trứng, ung thư cổ tử cung. Tuy nhiên, bệnh nhân có yếu tố trên có nguy cơ tăng tỷ lệ tái

phát và tử vong tiên lượng xấu hơn. Nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư buồng trứng sau 10 năm có 53,2% bệnh nhân sống sót với DNA đa bội so với 91% không có DNA đa bội [64]. Một nghiên cứu đa biến khác cho thấy DNA có liên quan đến tuổi và giai đoạn bệnh [62],[63]. GOG khẳng định mối liên quan của DNA đa bội với tử vong [7].

#### ***1.4.12. Một số yếu tố khác***

Ngoài các yếu tố trên, còn nhiều yếu tố khác liên quan mật thiết đến ung thư nội mạc tử cung. Greck cho thấy sự thiếu biểu hiện của beta-catelamin là yếu tố dự báo tiên lượng xấu, ngược lại thiếu PTEN là yếu tố dự báo tiên lượng tốt ở giai đoạn sớm.

Gen P53 thường có tiên lượng xấu, gặp ở giai đoạn muộn, có di căn hạch. Sự tăng biểu hiện của MMPs, Ki67 cũng có liên quan đến tiên lượng bệnh, tuy nhiên còn chưa được chứng minh rõ ràng [61],[62].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân ung thư biểu mô nội mạc tử cung

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, II, được điều trị bao gồm phẫu thuật, phẫu thuật phối hợp tia xạ, hóa chất tại bệnh viện K từ năm 1/2010 đến 10/2016.

- Chẩn đoán dựa trên các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và nhất thiết phải có khẳng định về giải phẫu bệnh: ung thư biểu mô nội mạc tử cung là tiêu chuẩn vàng

- Được chẩn đoán là ung thư biểu mô nội mạc tử cung
- Có mô bệnh học sau phẫu thuật: khối u và hạch
- Chưa can thiệp của tuyến trước.
- Không có bệnh ung thư khác
- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ tại bệnh viện K
- Thu thập được thông tin sau điều trị

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đầy đủ các tiêu chuẩn trên.
- Bệnh toàn thân tình trạng nặng.
- Có thai, cho con bú.
- Bệnh nhân không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu: già yếu, phối hợp kém, đi lại khó khăn.
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.
- Hồ sơ ghi chép không đầy đủ, thất lạc hồ sơ, không tái khám theo hẹn, không thu thập được thông tin sau điều trị.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu là mô tả tiến cứu có theo dõi dọc

### 2.2.2 Công thức tính cỡ mẫu

Cỡ mẫu của nghiên cứu được tính theo công thức:

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

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$ , tương ứng độ tin cậy 95%.

$Z = 1,96$  là hệ số tin cậy (với độ tin cậy 95%).

$p$ : tỷ lệ sống thêm toàn bộ trên 5 năm của ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, II theo dự kiến.

$d = 0,05$  là khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ quần thể.

$n$ : số bệnh nhân tối thiểu cần nghiên cứu để kết quả có ý nghĩa.

Các giá trị trong công thức:

$$p = 86\% [66],[67]$$

$$Z^2 = 3,84$$

$$p \times (1 - p) = 0,86 \times (1 - 0,86) = 0,12$$

$$d^2 = (0,05)^2 = 0,0025$$

Số bệnh nhân tối thiểu cần cho nghiên cứu tính theo công thức trên là:

$$n = 184.$$

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 186 bệnh nhân.

### **2.2.3. Phương pháp chọn mẫu**

Lấy ngẫu nhiên tất cả các bệnh nhân tại khoa ngoại phụ khoa, bệnh viện K đáp ứng đủ các tiêu chuẩn nêu trên.

### **2.2.4. Phương tiện nghiên cứu**

- Bàn khám phụ khoa tiêu chuẩn
- Mỏ vịt
- Máy soi cổ tử cung, buồng tử cung
- Dụng cụ hút và nạo buồng tử cung để sinh thiết
- Dụng cụ phẫu thuật phụ khoa
- Các phương tiện dùng trong chẩn đoán cận lâm sàng:  
 Máy siêu âm, chụp XQ, chụp CT cắt lớp, cộng hưởng từ  
 Dụng cụ, hóa chất phục vụ chẩn đoán giải phẫu bệnh, sinh hóa.

### **2.2.5. Tiến hành nghiên cứu**

Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn

#### **2.2.5.1. Đánh giá bệnh nhân tại thời điểm ban đầu:**

- **Hỏi bệnh để ghi nhận:**

+ **Tuổi:** tính theo năm chẵn, phân ra các mức:

18 - 34 tuổi

35- 50 tuổi

51- 65 tuổi

> 65 tuổi

+ **Nơi ở:** chia 2 nhóm: nông thôn và thành thị

+ **Số lần sinh:** chia 2 mức

$\leq 2$  lần

>2 lần

+ **Số lần sảy nạo:** chia 2 mức

$\leq 2$  lần

$>2$  lần

+ **Mãn kinh:** chưa và đã mãn kinh

+ **Lý do đến khám:** chia 2 triệu chứng thường gặp

Đau tức

Ra máu

Có 2 triệu chứng

### - **Khám lâm sàng**

#### **Khám bằng tay vùng tiểu khung qua âm đạo và trực tràng**

+ Đánh giá kích thước tử cung

+ Mức độ di động tử cung

+ Mức độ xâm nhiễm u tới âm đạo tới cổ tử cung

+ Đánh giá tình trạng parametre: không xâm lấn parametre, có xâm lấn parametre

#### **Khám bằng mổ vạt**

+ Quan sát tính chất tổn thương tại cổ tử cung đối với giai đoạn II ung thư có xâm lấn cổ tử cung

+ Đánh giá kích thước u.

+ Đánh giá tổn thương xâm lấn, di căn tại cùng đồ, âm đạo.

+ Sinh thiết u qua nạo buồng tử cung

#### **Khám toàn thân**

+ Đánh giá tình trạng hạch ngoại vi: hạch bẹn, hạch thượng đòn...

Nếu xét nghiệm tế bào nghi ngờ sẽ sinh thiết hạch xét nghiệm mô bệnh học.

+ Khám bụng: đánh giá tình trạng gan, dịch ổ bụng.

+ Đánh giá tình trạng di căn các cơ quan khác

**- Khám cận lâm sàng**

+ Siêu âm

Đánh giá kích thước u trong buồng tử cung.

Mức độ xâm lấn u và tổ chức xung quanh .

Tình trạng niệu quản, thận 2 bên.

Tìm di căn gan, di căn hạch chậu bịt, hạch chủ bụng

+ Chụp phổi: tìm di căn phổi

+ Chụp MRI: đánh giá u, kích thước u, mức độ xâm lấn vào thành tử cung, cổ tử cung, hạch di căn nếu có.

+ Giải phẫu bệnh: lấy tổ chức u qua nạo buồng tử cung hoặc hút buồng tử cung làm chẩn đoán mô bệnh học đánh giá thể mô bệnh học và độ mô bệnh học.

**- Chẩn đoán giai đoạn bệnh**

Dựa vào cách đánh giá giai đoạn của hiệp hội sản phụ khoa quốc tế FIGO và TNM (WHO). Phân loại giai đoạn bệnh theo FIGO 2009 và TNM 2010 [4],[35]

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
Tx		Không đánh giá được tình trạng u nguyên phát
T0		Không có dấu hiệu của u nguyên phát
Tis		Ung thư tại chỗ (tiền xâm lấn)
T1	I	Ung thư còn khu trú trong buồng tử cung
T1a	IA	Ung thư khu trú ở nội mạc tử cung, hoặc xâm lấn dưới 1/2 bề dày lớp cơ tử cung
T1b	IB	Ung thư xâm lấn từ 1/2 bề dày lớp cơ trở lên
T2	II	Ung thư xâm lấn mô đệm liên kết của cổ tử cung nhưng chưa vượt quá tử cung.
T3	III	Ung thư xâm lấn ra ngoài tử cung nhưng bệnh vẫn

		khu trú tại tiểu khung
T3a	IIIA	Ung thư xâm lấn ra thanh mạc và/hoặc phần phụ (trực tiếp hoặc di căn)
T3b	IIIB	Ung thư xâm lấn trực tiếp hoặc di căn tới âm đạo hoặc xâm lấn Parametrium
T4	IVA	Ung thư xâm lấn tới niêm mạc bàng quang và/ hoặc niêm mạc ruột.
Nx		Không đánh giá được tình trạng di căn hạch vùng
N0		Chưa di căn hạch vùng
N1	IIIC1	Di căn hạch chậu bịt
N2	I	Di căn tới hạch cạnh động mạch chủ
	IC2	
M0		Chưa có di căn xa
M1	IVB	Có di căn xa, hạch bẹn, ổ phúc mạc... không bao gồm di căn hạch chủ bụng, âm đạo, phần phụ và phúc mạc tiểu khung

### ***Ghi nhận số các trường hợp giai đoạn I và II***

#### ***- Điều trị***

Trong nghiên cứu: các bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật, xạ trị và hóa chất hỗ trợ tùy theo từng giai đoạn [4],[6],[25],[34],[49].

#### ***+ Phẫu thuật***

#### ***Giai đoạn I: ung thư còn khu trú trong buồng tử cung***

- Cắt tử cung toàn bộ
- Bỏ tử cung kiểm tra, đánh giá xâm lấn cơ tử cung trên đại thể.
- + Nếu không xâm lấn lớp cơ tử cung → có/ không vét hạch chậu.
- + Nếu có xâm lấn lớp cơ tử cung
  - \* Vét hạch chậu
  - \* Kiểm tra, sinh thiết hạch chủ bụng, nếu dương tính, vét hạch chủ bụng



**Giai đoạn II:**

Cắt tử cung toàn bộ và vét hạch chậu. Kiểm tra, sinh thiết hạch chủ bụng, nếu dương tính, vét hạch chủ bụng

**+ Bệnh phẩm sau phẫu thuật gồm:**

**Tại tử cung gồm:** cổ tử cung, tử cung, vành âm đạo, buồng trứng

Đo kích thước bên ngoài của tử cung gồm chiều dài, chiều ngang và bề dày tử cung. Sau đó xẻ đôi tử cung theo chiều dọc để bộc lộ buồng tử cung, quan sát và ghi nhận vị trí của u, mức độ lan rộng, đường kính lớn nhất của u, quan sát mức độ xâm lấn của u.

**Bệnh phẩm hạch:** đếm số lượng, vị trí

Đề riêng các nhóm hạch: Hạch chậu phải, trái, hạch chủ bụng.

**+ Điều trị tia xạ**

**Giai đoạn I:** điều trị tia xạ hỗ trợ trong trường hợp độ mô học 2,3, u xâm lấn trên 1/2 lớp cơ thân tử cung.

**Giai đoạn II:** điều trị tia xạ được chỉ định sau phẫu thuật

Sử dụng máy xạ trị gia tốc

**Liều xạ trị cụ thể như sau**

Thể tích đích cho điều trị tia xạ vùng khung chậu bao gồm khối u, hạch chậu gốc thấp, hạch chậu ngoài, hạch chậu trong, dây chằng rộng, 1/3 trên âm đạo. Xạ trường chiếu mở rộng bao gồm cả trường chiếu khung chậu và toàn bộ hạch chậu chung, hạch cạnh động mạch chủ bụng. Bờ trên của trường chiếu tùy vào lâm sàng nhưng ít nhất tới mức động mạch thận. Liều chiếu xạ ngoài có thể từ 45-50Gy. Xạ áp sát nên giới hạn liều ở 1/3 trên âm đạo. Với xạ áp sát suất liều cao kết hợp với xạ ngoài nên sử dụng liều 4-6Gy x 2-3 phân

liều. Nếu sử dụng áp sát suất liều cao đơn thuần có thể sử dụng liều 7Gy x 3 phân liều ở độ sâu 0,5cm từ bề mặt âm đạo hoặc 6Gy x 5 phân liều.

***Điều trị tia xạ áp sát mỏm cụt âm đạo***

Phương pháp này giúp đưa liều xạ cao nhất tới niêm mạc âm đạo trong khi hạn chế liều tới tổ chức mô lành xung quanh như bàng quang, trực tràng và ruột non.

Sử dụng đồng vị phóng xạ Ir – 192

Liều được chỉ định tới độ sâu 0,5cm từ bề mặt niêm mạc âm đạo.

***Điều trị tia xạ toàn khung chậu***

Thể tích điều trị bao gồm hạch chậu (hạch bịt, hạch chậu ngoài, chậu trong và chậu gốc), 2/3 trên âm đạo. Hạch trước xương cùng được chỉ định xạ trị trong trường hợp có xâm lấn cổ tử cung.

Sử dụng mức năng lượng 15MV giúp giảm liều xạ tại da và tổ chức dưới da. Bốn trường chiếu giúp giảm liều tới ruột non và bàng quang, trực tràng.

Giới hạn trên của 2 trường chiếu trước sau ở ngang mức L5-S11. Giới hạn dưới ở dưới hố bịt. Giới hạn bên cách bờ trong khung xương chậu khoảng 2cm. Trường chiếu bên có giới hạn trước là phía trước xương mu. Giới hạn sau ngang mức S2-3.

Liều xạ khoảng 1,8-2Gy mỗi phân liều, tổng liều 45-50Gy.

***Điều trị tia xạ trường chiếu mở rộng***

Áp dụng cho trường hợp có di căn hạch chủ bụng.

Kỹ thuật 4 trường chiếu hình hộp để giảm liều xạ vào ruột non.

Giới hạn dưới của trường mở rộng như trường khung chậu nhưng giới hạn trên trải rộng tới T12-L1.

Liều xạ 1,8Gy/ phân liều, hoặc 5Gy/ phân liều nếu người bệnh có biểu hiện độc tính dạ dày ruột. Tổng liều xạ tới 45Gy.

**+ Hóa chất bổ trợ**

Hóa chất thường dùng là Doxorubicin, Platinum (Cisplatin hoặc Carboplatin) kết hợp với Paclitaxel (Taxol).

Doxorubicin 50mg - 60mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần. Cisplatin 60mg - 75mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần. Carboplatin 350mg - 400mg/m<sup>2</sup> mỗi 4 tuần

**+ Tóm tắt chỉ định điều trị bổ trợ**

**Giai đoạn I:**

IA G1-G2: Theo dõi

IA G3: Theo dõi hoặc xạ sát âm đạo, có yếu tố tiên lượng xấu, xạ tiểu khung có/ không hóa bổ trợ

IB G1-G2: Theo dõi hoặc xạ sát âm đạo, có yếu tố tiên lượng xấu, xạ tiểu khung có/không hóa bổ trợ.

IB G3: xạ khung chậu, có yếu tố tiên lượng xấu có thể cân nhắc phối hợp với hóa bổ trợ

**Giai đoạn II:** xạ khung chậu và xạ áp sát âm đạo

II G1-G2: xâm lấn cơ tử cung < 1/2, chỉ xạ áp đơn thuần

II G3: xạ ngoài + hóa chất

**+ Điều trị tái phát và di căn:**

Liệu pháp nội tiết hoặc hóa chất như thuốc progesterone, tamoxifen, các chất ức chế aromatase. Paclitaxel phối hợp Carboplatin hoặc Cisplatin

**- Kết quả khám và tình trạng tổn thương trong phẫu thuật được đánh giá qua các triệu chứng thực thể sau**

+ **Kích thước khối u:** chia 3 mức

$\leq 2\text{cm}$

$>2\text{cm}$

Toàn bộ buồng tử cung

+ **Mức độ xâm lấn của khối u:** chia 2 mức

$\leq 1/2$  lớp cơ

$>1/2$  lớp cơ

+ **Hạch không di căn:** ghi nhận số lượng hạch cụ thể

+ **Hạch có di căn:** ghi nhận số lượng hạch cụ thể

Hạch chủ bụng

Hạch chậu phải

Hạch chậu trái

Hạch chậu 2 bên: bằng tổng số lượng hạch của bên phải và trái

+ **Thể mô bệnh học:** chia các thể sau (phân loại của WHO 2003)

Ung thư biểu mô dạng nội mạc

Ung thư biểu mô thể nhày

Ung thư biểu mô thể thanh dịch

Ung thư biểu mô tế bào sáng

Ung thư biểu mô tế bào vảy

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ

Ung thư thể không biệt hóa

+ **Độ mô học:** chia các mức sau (theo FIGO (2009) và WHO (2003))

Cao

Vừa

Thấp

+ **Tình trạng thụ thể hormone:** chia 4 nhóm theo kết quả dương tính (+) hay âm tính (-) của ER và PR

ER(-)PR(-)

ER(+ )PR(-)

ER(-)PR(+)

ER(+ )PR(+)

#### 2.2.5.2. **Đánh giá kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung**

- **Phương pháp điều trị:** ghi nhận các trường hợp

Điều trị phẫu thuật

Điều trị phẫu thuật kết hợp tia xạ

Điều trị phẫu thuật kết hợp tia xạ và hóa chất

- **Đánh giá kết quả điều trị**

Bệnh nhân được theo dõi bằng khám định kỳ 3 tháng một lần sau điều trị. Tại mỗi lần khám, bệnh nhân được đánh giá như sau:

+ **Tử vong:** ghi nhận nguyên nhân gây tử vong

Suy kiệt

Di căn xa (xương, não, phổi)

Di căn tại chỗ (ổ bụng)

Khác (già)

+ **Tái phát:** là sự xuất hiện trở lại của bệnh sau khi điều trị. Ghi nhận vị trí có tái phát và điều trị

U tại tiểu khung

Hạch ổ bụng

+ **Di căn:** là sự xuất hiện mới của bệnh ở cơ quan khác ngoài tử cung sau khi điều trị. Ghi nhận cơ quan có di căn và điều trị

Não

Xương

Phổi

Ổ bụng

+ **Thời gian sống thêm không bệnh**

Tính từ khi phẫu thuật đến khi tái phát hoặc di căn (đơn vị tháng)

+ **Thời gian sống thêm toàn bộ**

Tính từ khi phẫu thuật đến khi tử vong (đơn vị tháng)

+ **Các phân mức thời gian:** sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ được chia các mức

< 12 tháng

≥ 12 tháng

≥ 24 tháng

≥ 36 tháng

≥ 48 tháng

≥ 60 tháng

+ **Biên chứng:** ghi nhận một số biến chứng có thể gặp sau điều trị.

Sau phẫu thuật: chảy máu, nhiễm trùng, rò bạch huyết...

Sau tia xạ: viêm ruột, viêm trực tràng, rò bàng quang-trực tràng...

Sau điều trị hóa chất: suy tủy...

**2.2.5.3. Đánh giá các yếu tố tiên lượng ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, II**

- **Tuổi**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm tuổi

**- Kích thước khối u**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 3 nhóm kích thước khối u.

So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm kích thước khối u.

**- Mức độ xâm lấn cơ tử cung**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 2 mức độ xâm lấn.

So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 2 mức độ xâm lấn.

**- Hạch di căn**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 2 nhóm có và không có hạch di căn.

So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 2 nhóm có và không có hạch di căn.

**- Thể mô bệnh học**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các thể mô bệnh học.

So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở các thể mô bệnh học.

**- Độ mô bệnh học**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 3 độ mô bệnh học.

So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 3 độ mô bệnh học.

**- Thụ thể hormone ER, PR**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 2 nhóm tình trạng thụ thể hormone: ER(-)PR(-) và ER(+)PR(+)

So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 2 nhóm tình trạng thụ thể hormone.

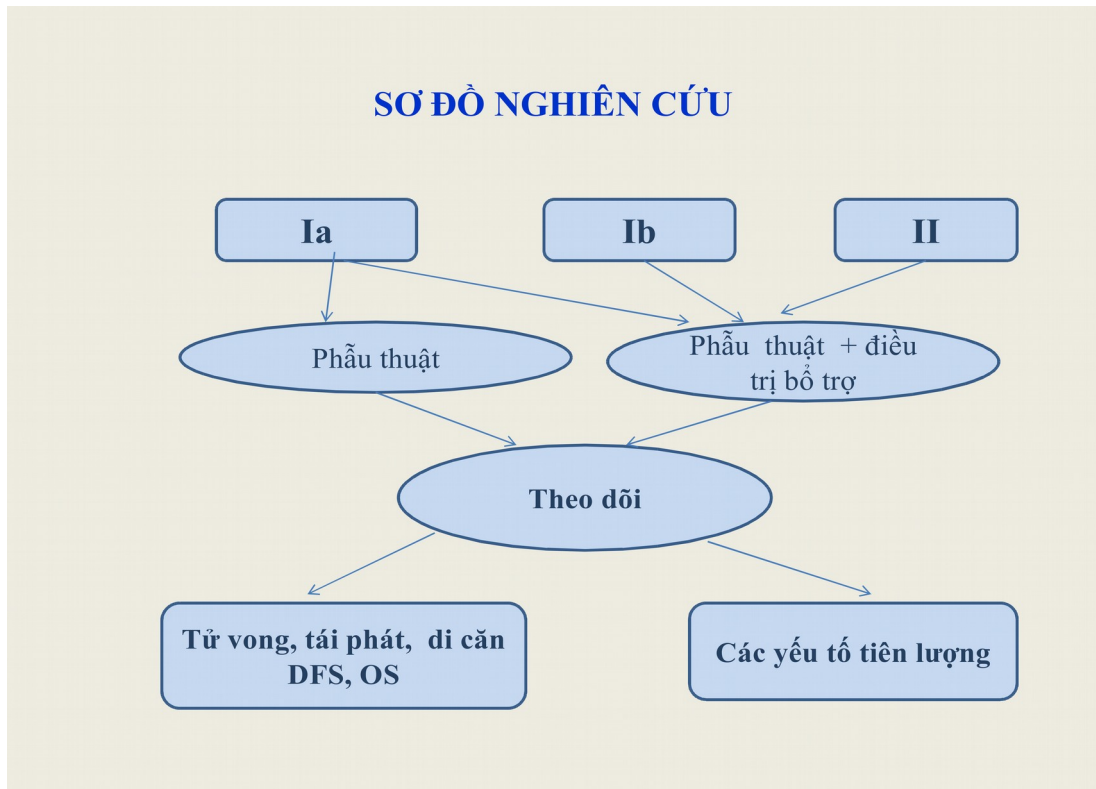
- **Giai đoạn bệnh**

So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các giai đoạn IA, IB, II.

So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở các giai đoạn IA, IB, II.

- **Phân tích đa biến tìm yếu tố tiên lượng độc lập**

**Sơ đồ nghiên cứu**



**2.2.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu**

**2.2.6.1. Các biến số và chỉ số cho đặc điểm nhóm nghiên cứu**

- Tỷ lệ các mức độ tuổi, giá trị tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu



- Tỷ lệ nông thôn, thành thị
- Tỷ lệ các mức số lần sinh, số lần sảy, nạo hút thai
- Tỷ lệ mãn kinh
- Tỷ lệ các lý do vào viện
- Tỷ lệ các mức kích thước khối u
- Tỷ lệ các mức độ xâm lấn cơ tử cung
- Tỷ lệ vị trí hạch di căn, số lượng hạch
- Tỷ lệ các thể mô bệnh học: 7 thể mô bệnh học thường gặp
- Tỷ lệ độ mô bệnh học: 3 mức độ cao, vừa, thấp.
- Tỷ lệ các tình trạng thụ thể hormone: dương tính hay âm tính của ER và PR.
- Tỷ lệ giai đoạn bệnh: IA, IB, II

#### **2.2.6.2. Các biến số và chỉ số cho đánh giá kết quả điều trị**

- Tỷ lệ phương pháp điều trị phẫu thuật đơn thuần, phẫu thuật kết hợp tia xạ, hóa chất
- Tỷ lệ tử vong theo các nguyên nhân.
- Tỷ lệ tái phát theo vị trí xuất hiện.
- Tỷ lệ di căn theo các cơ quan.
- Tỷ lệ các mức thời gian sống thêm toàn bộ, trung bình thời gian sống thêm toàn bộ.
- Tỷ lệ các mức thời gian sống thêm không bệnh, trung bình thời gian sống thêm không bệnh.

#### **2.2.6.3. Các biến số và chỉ số cho các yếu tố tiên lượng**

##### **- Tuổi**

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm tuổi

- **Kích thước khối u**

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 3 nhóm kích thước khối u.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 3 nhóm kích thước khối u.

- **Mức độ xâm lấn cơ tử cung**

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 2 mức độ xâm lấn.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 2 mức độ xâm lấn.

- **Hạch di căn**

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 2 nhóm có và không có hạch di căn.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 2 nhóm có và không có hạch di căn.

- **Thể mô bệnh học**

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các thể mô bệnh học.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở các thể mô bệnh học.

- **Độ mô bệnh học**

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 3 độ mô bệnh học.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 3 độ mô bệnh học.

- **Thụ thể hormone ER, PR**

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở 2 nhóm tình trạng thụ thể hormone.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở 2 nhóm tình trạng thụ thể hormone.

- ***Giai đoạn bệnh***

Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các giai đoạn Ia, Ib, II.

Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh ở các giai đoạn IA, IB, II.

***2.2.7. Thu thập và xử lý số liệu***

- Những chỉ số thu được trong quá trình nghiên cứu được ghi nhận vào phiếu theo dõi bệnh nhân theo mẫu thiết kế riêng (Phụ lục)

- Số liệu thu được được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

- Sử dụng các thuật toán thống kê xác suất để kiểm định các giả thuyết về sự khác biệt và tìm mối tương quan:

+ So sánh các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định t- student, Wilcoxon, Kruska Wallis.

+ So sánh các tỷ lệ phần trăm để tìm mối liên quan giữa các biến định tính: kiểm định  $X^2$ , với trường hợp giá trị kỳ vọng nhỏ hơn 5 sử dụng kiểm định Fisher Exact.

+ Kiểm định mối quan hệ nhân quả giữa 2 biến định tính bằng cách tính tỷ suất chênh OR (Odd Ratio)

+ Kiểm định mối tương quan của 2 biến định lượng bằng cách tính các hệ số tương quan trong kiểm định hồi quy đa biến

- Giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.

- Đơn phân tích: tính thời gian sống thêm sau điều trị bằng phương pháp Kaplan Meier. Kiểm định sự khác nhau giữa các giá trị bằng test Log-rank

- Đa phân tích: Tính tỉ suất nguy cơ theo phương trình hồi qui Cox để xác định yếu tố tiên lượng độc lập.

#### ***2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu***

- Mẫu thông tin thu thập được từ bệnh nhân phải được dùng cho mục đích nghiên cứu.

- Nghiên cứu được sự đồng ý phê duyệt của lãnh đạo bệnh viện
- Nghiên cứu không ảnh hưởng đến kết quả điều trị của người bệnh.
- Điều trị những trường hợp tái phát và di căn
- Kết quả nghiên cứu trung thực, khách quan

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm ban đầu

Nghiên cứu được tiến hành trên 186 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, II.

##### 3.1.1. Tuổi

*Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi*

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
< 34	2	1,1
35-50	26	14,0
<b>51-65</b>	<b>132</b>	<b>70,9</b>
> 65	26	14,0
<b>Tổng số</b>	186	100,0

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $57,66 \pm 8,33$  tuổi. Tỷ lệ nhóm tuổi từ 51 đến 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (70,9%), nhóm tuổi dưới 34 tuổi chỉ có 2 trường hợp chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,1%).

##### 3.1.2. Nơi ở

Bệnh nhân phần lớn ở nông thôn, chiếm tỷ lệ 68,3%, thành thị có tỷ lệ thấp hơn (31,7%).

##### 3.1.3. Tình hình sản phụ khoa

*Bảng 3.2. Đặc điểm sản, phụ khoa*

<b>Đặc điểm sản phụ khoa</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
<b>Số lần sảy nạo</b>	<b>186</b>	<b>100</b>
≤ 2 lần	116	62,4
Trên 2 lần	70	37,6
<b>Số lần sinh con</b>	<b>186</b>	<b>100</b>
≤ 2 lần	27	14,5
Trên 2 lần	159	85,5
<b>Kinh nguyệt</b>	<b>186</b>	<b>100</b>
Còn kinh	45	24,2
Đã mãn kinh	141	75,8

Tỷ lệ sinh trên 2 lần chiếm tỷ lệ lớn 85,5%. Tỷ lệ đã mãn kinh chiếm tỷ lệ lớn 75,8%.

#### 3.1.4. Triệu chứng phát hiện bệnh

**Bảng 3.3. Triệu chứng khi nhập viện**

	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỉ lệ %</b>
<b>Triệu chứng</b>	<b>186</b>	<b>100,0</b>
Ra máu âm đạo bất thường	60	32,3
Đau tức hạ vị, thắt lưng	20	10,8
Hai triệu chứng	106	57,0

Bệnh nhân có cả hai triệu chứng ra máu âm đạo bất thường và đau tức hạ vị, thắt lưng chiếm tỷ lệ cao nhất: 57%.

#### 3.1.5. Đặc điểm khối u

**Bảng 3.4. Kích thước u, mức độ xâm lấn u**

<b>Mức độ tổn thương của khối u</b>		<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
Kích thước u	≤ 2cm	49	26,3
	>2cm	<b>113</b>	<b>60,8</b>
	Toàn bộ tử cung	24	12,9

<b>Tổng</b>		186	100
Xâm lấn u	<b><math>\leq 1/2</math> cơ tử cung</b>	<b>113</b>	<b>60,8</b>
	$>1/2$ cơ tử cung	73	39,2
<b>Tổng</b>		186	100

Khối u có kích thước  $> 2\text{cm}$  và mức độ xâm lấn u  $\leq 1/2$  lớp cơ chiếm tỷ lệ lớn bằng nhau: 60,8%. Kích thước u chiếm toàn bộ buồng tử cung có tỷ lệ thấp nhất: 12,9%.

### 3.1.6. Đặc điểm thể mô bệnh học

*Bảng 3.5. Phân loại thể mô bệnh học*

Thể mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<b>Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc</b>	<b>160</b>	<b>86,0</b>
Ung thư biểu mô tuyến nhày	1	0,5
Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch	8	4,3
Ung thư biểu mô tế bào sáng	4	2,2
Ung thư biểu mô tế bào vảy	7	3,8
Ung thư biểu mô tế bào nhỏ	3	1,6
Ung thư biểu mô không biệt hóa	3	1,6
<b>Tổng</b>	186	100,0

Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc chiếm tỷ lệ cao nhất 86%, 6 thể mô bệnh học còn lại chiếm tỷ lệ thấp, tuyến nhày chỉ có 1 trường hợp.

### 3.1.7. Đặc điểm độ mô học

**Bảng 3.6. Phân loại độ mô học**

<b>Độ mô học</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
<b>Biệt hóa cao</b>	<b>80</b>	<b>43,0</b>
Biệt hóa vừa	65	34,9
Biệt hóa thấp	41	22,1
<b>Tổng</b>	<b>186</b>	<b>100,0</b>

Độ mô học biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất: 43%. Độ mô học biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ thấp nhất: 22,1%.

### 3.1.8. Tình trạng thụ thể hormone

**Bảng 3.7. Tình trạng thụ thể hormone**

<b>Tình trạng thụ thể</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
ER(-)PR(-)	50	26,9
ER(+PR(-)	15	8,1
ER(-)PR(+)	<b>10</b>	<b>5,3</b>
ER(+PR(+)	<b>111</b>	<b>59,7</b>
<b>Tổng</b>	<b>186</b>	<b>100</b>

Tỷ lệ ER(+PR(+)) là cao nhất (59,7%), sau đó là ER(-)PR(-) chiếm tỷ lệ 26,9%.

### 3.1.9. Tình trạng di căn hạch



***Tỷ lệ có di căn hạch là: 9,1% (17/186).***

Trong đó:

Di căn hạch chủ bụng: 2

Di căn hạch chậu phải: 6

Di căn hạch chậu trái: 2

Di căn hạch chậu hai bên: 3

Di căn hạch chủ bụng + chậu phải + trái: 4

### 3.1.10. Phân loại giai đoạn bệnh theo FIGO

**Bảng 3.8. Phân loại giai đoạn bệnh theo FIGO**

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<b>IA</b>	<b>96</b>	<b>51,6</b>
IB	47	25,3
II	43	23,1
<b>Tổng</b>	<b>186</b>	<b>100,0</b>

Giai đoạn IA chiếm tỷ lệ cao nhất (51,6%), giai đoạn IB và II có tỷ lệ gần tương đương.

### 3.2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung

#### 3.2.1. Các phương pháp điều trị ung thư nội mạc tử cung

**Bảng 3.9. Các phương pháp điều trị UTNMTC trong nghiên cứu**

Phương pháp điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phẫu thuật đơn thuần	83	44,6
<b>Phẫu thuật – Tia xạ</b>	<b>95</b>	<b>51,1</b>
Phẫu thuật – Tia xạ - Hóa chất	8	4,3
<b>Tổng</b>	<b>186</b>	<b>100,0</b>

Phẫu thuật đơn thuần chiếm 44,6%, . Phẫu thuật kết hợp xạ trị chiếm tỷ lệ cao nhất (51,1%), phẫu thuật kết hợp cả hóa xạ trị chiếm tỷ lệ thấp nhất (4,3%).

#### 3.2.2. Tình hình tử vong sau điều trị

**Bảng 3.10. Các nguyên nhân gây tử vong**

Nguyên nhân tử vong	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
---------------------	--------------	-----------

<b>Di căn xa</b>	<b>17</b>	<b>60,8</b>
Di căn tại chỗ	9	32,1
Già	2	7,1
<b>Tổng</b>	<b>28</b>	<b>100,0</b>

Có 28/186 trường hợp tử vong chiếm tỷ lệ 15,1%. Trong đó nguyên nhân chính là do di căn 26/28 trường hợp, chỉ có 2/28 trường hợp tử vong do già. Trong 28 trường hợp tử vong, số trường hợp điều trị phẫu thuật là 18, điều trị phối hợp tia xạ là 3, điều trị phối hợp cả tia xạ và hóa chất là 7.

### 3.2.3. Tình hình tái phát

**Bảng 3.11. Vị trí xuất hiện tái phát**

<b>Vị trí tái phát</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
U tái phát tại tiểu khung	6	40,0
<b>Hạch ổ bụng</b>	<b>8</b>	<b>53,3</b>
Hạch bẹn ngoại vi	1	6,7
<b>Tổng</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

Có 15/186 trường hợp tái phát chiếm tỷ lệ 8,1%, trong đó tái phát hạch ổ bụng chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%). Có 1/15 (6,7%) trường hợp có tái phát hạch ngoại vi. Trong 15 trường hợp tái phát, số trường hợp điều trị phẫu thuật là 9, điều trị phối hợp tia xạ là 3, điều trị phối hợp cả tia xạ và hóa chất là 3.

### 3.2.4. Tình hình di căn

**Bảng 3.12. Vị trí xuất hiện di căn**

<b>Vị trí di căn</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Di căn não	2	6,4
Di căn gan	10	32,3
Di căn phổi	5	16,1
<b>Di căn ổ bụng</b>	<b>14</b>	<b>45,2</b>
<b>Tổng</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Có 31/186 trường hợp di căn chiếm tỷ lệ 16,7%, trong đó di căn ổ bụng chiếm tỷ lệ cao nhất. Di căn não chiếm tỷ lệ thấp nhất 6,4%. Trong 31 trường hợp di căn, số trường hợp điều trị phẫu thuật là 22, điều trị phối hợp tia xạ là 5, điều trị phối hợp cả tia xạ và hóa chất là 4.

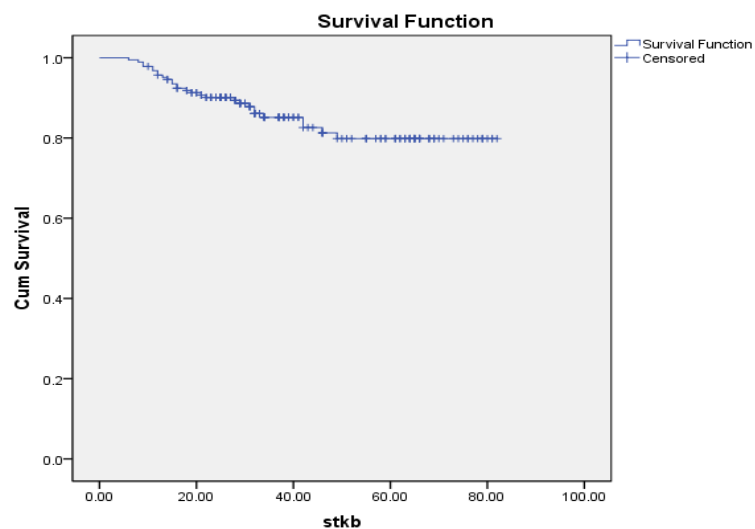
### 3.2.5. Thời gian sống thêm

#### 3.2.5.1. Thời gian sống thêm không bệnh

**Bảng 3.13. Thời gian sống thêm không bệnh**

Thời gian (tháng)	Tỷ lệ (%)
< 12	98,9
≥ 12	97,8
≥ 24	94,3
≥ 36	88,2
≥ 48	80,2
≥ 60	<b>74,6</b>

Tỷ lệ sống thêm không bệnh trên 5 năm (DFS ≥ 5 năm) là 74,6%. Thời gian stkb trung bình là:  $70,8 \pm 1,9$  tháng.



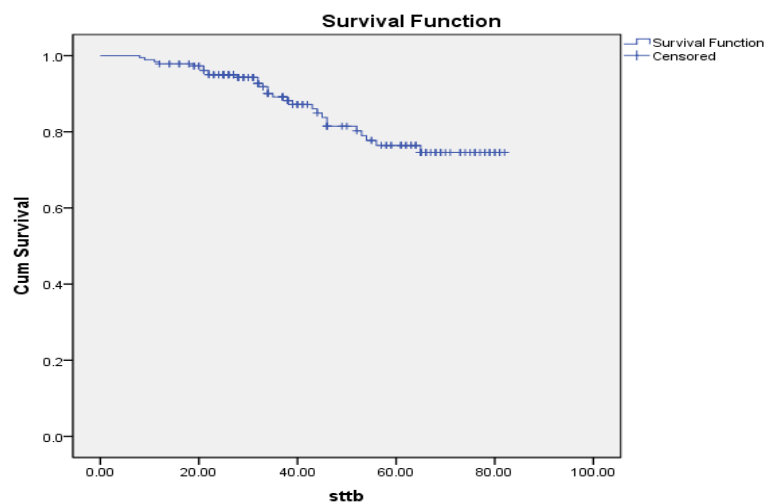
**Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm nghiên cứu**

**3.2.5.2. Thời gian sống thêm toàn bộ**

**Bảng 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Thời gian (tháng)	Tỷ lệ (%)
< 12	96,8
≥ 12	95,1
≥ 24	89,4
≥ 36	82,6
≥ 48	81,3
<b>≥ 60</b>	<b>79,9</b>

Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm (OS ≥ 5 năm) là 79,9%.  
Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $71,1 \pm 1,8$  tháng.



**Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm nghiên cứu**

**3.3. Đánh giá các yếu tố tiên lượng ung thư nội mạc tử cung**

**3.3.1. Liên quan của yếu tố tuổi**

*Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm tuổi*

**Bảng 3.15. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm tuổi**

Tuổi (năm)	Tử vong		Tái phát		Di căn		Tổng
	Có	Không	Có	Không	Có	Không	
≤ 50	1	27	1	27	2	26	28
> 50	27	131	14	144	29	129	158
Tổng	28	158	15	171	31	155	186
P	<b>0,048</b>		0,343		0,142		

Tỷ lệ tử vong của nhóm > 50 tuổi cao hơn nhóm ≤ 50 có ý nghĩa thống kê ( $p=0,048$ ). Sự khác biệt về tỷ lệ tái phát và di căn giữa hai nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.2. Liên quan của kích thước khối u

#### 3.3.2.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm kích thước khối u

**Bảng 3.16. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm kích thước khối u**

Kích thước u (cm)	Tử vong		Tái phát		Di căn		Tổng
	Có	Không	Có	Không	Có	Không	
≤ 2	10 (35,7%)	39 (24,7%)	3 (20,0%)	46 (26,9%)	12 (38,7%)	37 (23,9%)	49
> 2	10 (35,7%)	103 (65,2%)	8 (53,3%)	105 (61,4%)	13 (41,9%)	100 (64,5%)	113
Toàn bộ TC	8 (28,6%)	16 (10,1%)	4 (26,7%)	20 (11,7%)	6 (19,4)	18 (11,6%)	24

Tổng	28 (100%)	158 (100%)	15 (100%)	171 (100%)	31 (100%)	155 (100%)	186
P	<b>0,005</b>		0,248		0,063		

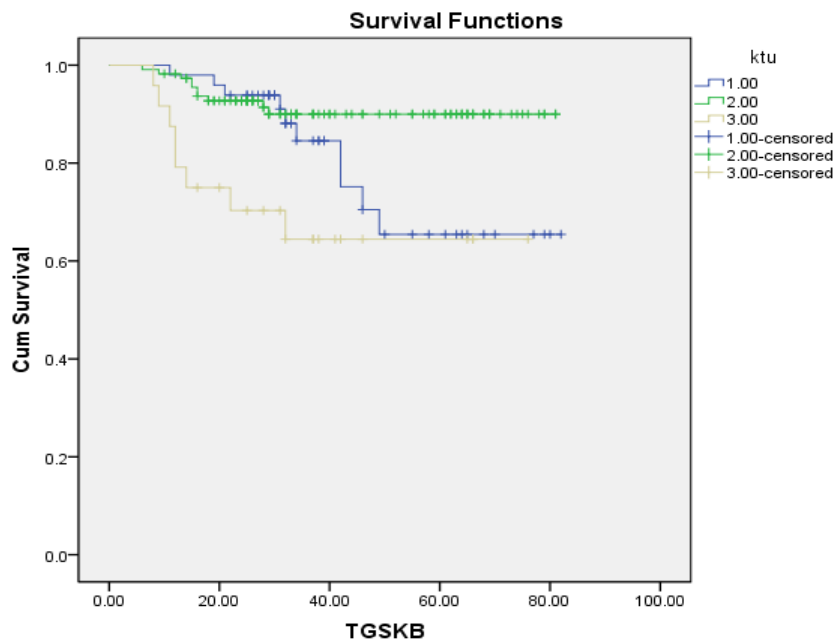
Tỷ lệ tử vong ở nhóm có kích thước u toàn bộ buồng tử cung là cao nhất. Tỷ lệ tử vong khác nhau giữa các nhóm kích thước u có ý nghĩa thống kê ( $p=0,005$ ).

**3.3.2.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh ở các nhóm kích thước u**

**Bảng 3.17. Liên quan kích thước u với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

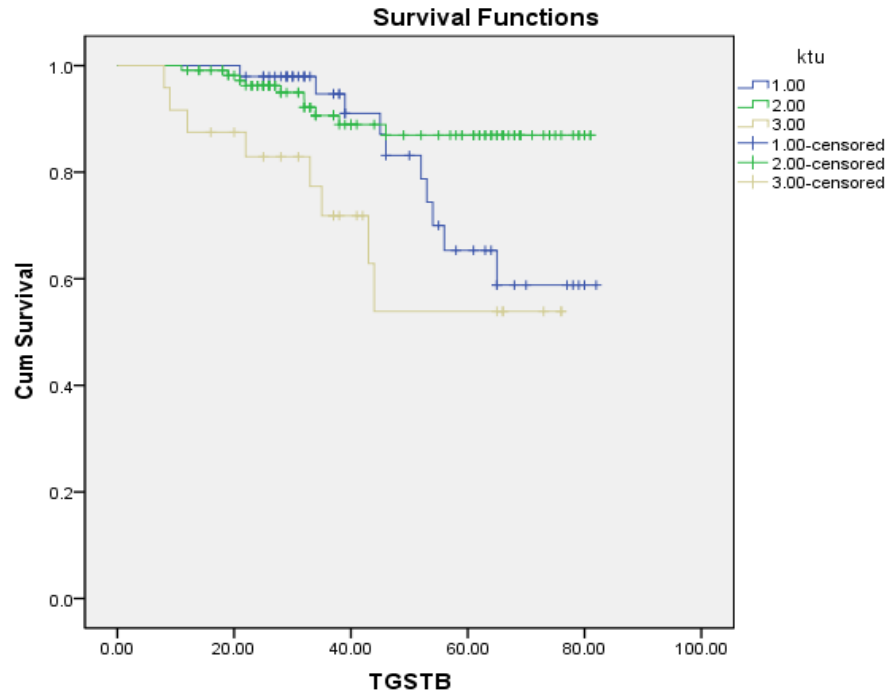
Kích thước U	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
$\leq 2$	$68,6 \pm 3,4$	$66,3 \pm 4,2$
$> 2$	$74,5 \pm 2,0$	$74,7 \pm 1,9$
<b>Toàn bộ TC</b>	$54,7 \pm 5,9$	$54,6 \pm 6,1$
p(log-rank)	<b>0,005</b>	<b>0,003</b>

Thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ của nhóm có kích thước u toàn bộ tử cung thấp nhất, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.





**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm không bệnh của 3 nhóm kích thước u**



**Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ của 3 nhóm kích thước u**

### 3.3.3. Liên quan của mức độ xâm lấn cơ tử cung

#### 3.3.3.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các mức độ xâm lấn

**Bảng 3.18. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các mức độ xâm lấn**

Mức độ xâm lấn	Tử vong		Tái phát		Di căn		Tổng
	Có	Không	Có	Không	Có	Không	
≤ 1/2 lớp cơ	9 (8,0%)	104 (92,0%)	5 (4,4%)	108 (95,6%)	13	100	113
>1/2 lớp cơ	19 (26,0%)	54 (74,0%)	10 (13,7%)	63 (86,3%)	18 (58,1%)	55 (45,8%)	73
n=186	28	158	15	171	31	155	186
P	<b>0,001</b>		<b>0,024</b>		<b>0,017</b>		
OR, 95% CI	<b>4,1 (1,7-9,6)</b>		<b>3,4 (1,1-10,4)</b>		<b>2,5 (1,1-5,5)</b>		

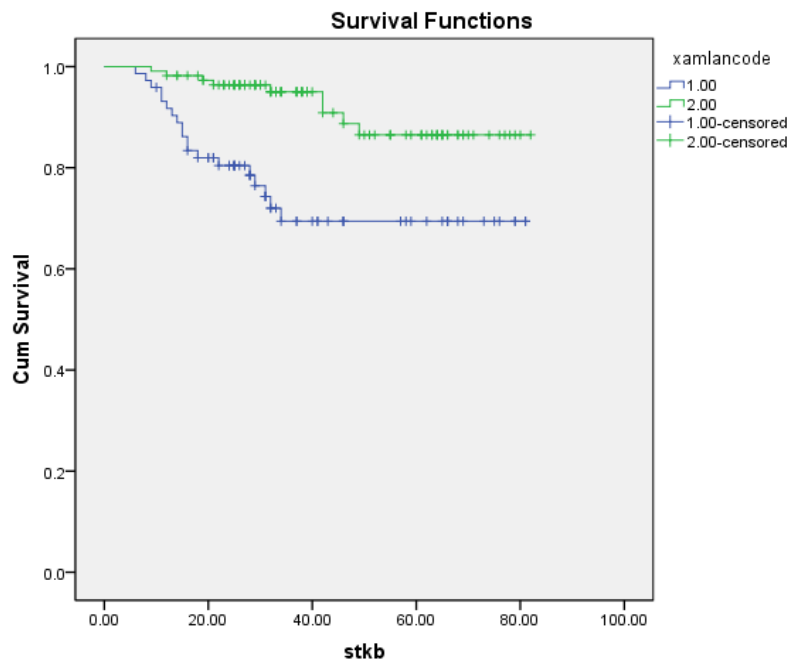
Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn của nhóm có mức độ xâm lấn >1/2 lớp cơ cao hơn nhóm có mức độ xâm lấn ≤ 1/2 lớp cơ có ý nghĩa thống kê, đồng thời nhóm này có nguy cơ tử vong cao gấp 4,1 lần, nguy cơ tái phát cao gấp 3,4 lần, nguy cơ di căn cao gấp 2,5 lần nhóm xâm lấn ≤ 1/2 lớp cơ.

### 3.3.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh ở các mức độ xâm lấn

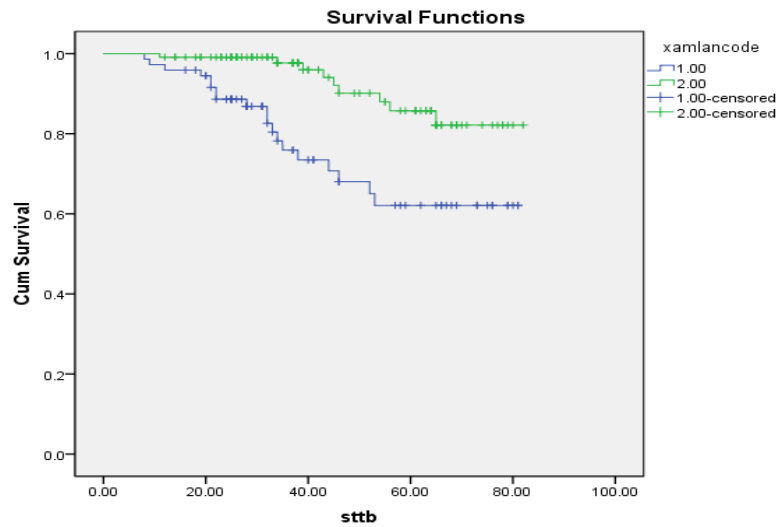
**Bảng 3.19. Liên quan của mức độ xâm lấn với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

Xâm lấn U	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
$\leq 1/2$ lớp cơ	$75,7 \pm 2,0$	$76,0 \pm 1,9$
$>1/2$ lớp cơ	$62,3 \pm 3,7$	$62,8 \pm 3,4$
p (log-rank) <	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ của nhóm có mức độ xâm lấn  $>1/2$  lớp cơ thấp hơn nhóm có mức độ xâm lấn  $\leq 1/2$  lớp cơ có ý nghĩa thống kê



**Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm không bệnh của 2 mức độ xâm lấn u**



**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ của 2 mức độ xâm lấn u**

### 3.3.4. Liên quan của hạch di căn

#### 3.3.4.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở nhóm không và có hạch di căn

**Bảng 3.20. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở nhóm không và có hạch di căn**

Di căn hạch	Tử vong		Tái phát		Di căn		Tổng
	Có	Không	Có	Không	Có	Không	
Có	10	7	4	13	6	11	
Không	18	151	11	158	25	144	
Tổng	28	158	15	171	31	155	
P	<b>&lt; 0,001</b>		<b>0,014</b>		<b>0,031</b>		186
OR,	<b>11,9</b>		<b>4,4</b>		<b>3,1</b>		
95%CI	<b>(4,1-35,4)</b>		<b>(1,2-15,8)</b>		<b>(1,1-9,3)</b>		

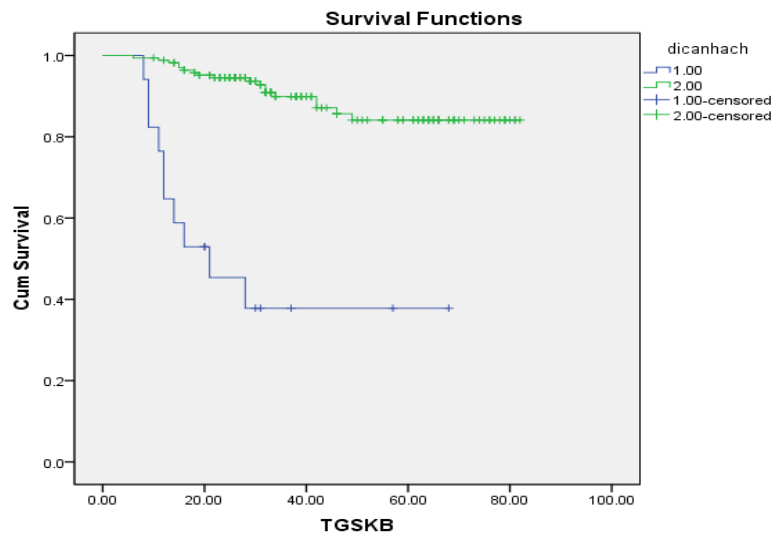
Nhóm di căn hạch có nguy cơ tử vong cao gấp 11,9 lần , nguy cơ tái phát cao gấp 4,4 lần, nguy cơ di căn cao gấp 3,1 lần nhóm không có di căn hạch.

#### 3.3.4.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh ở nhóm không và có hạch di căn

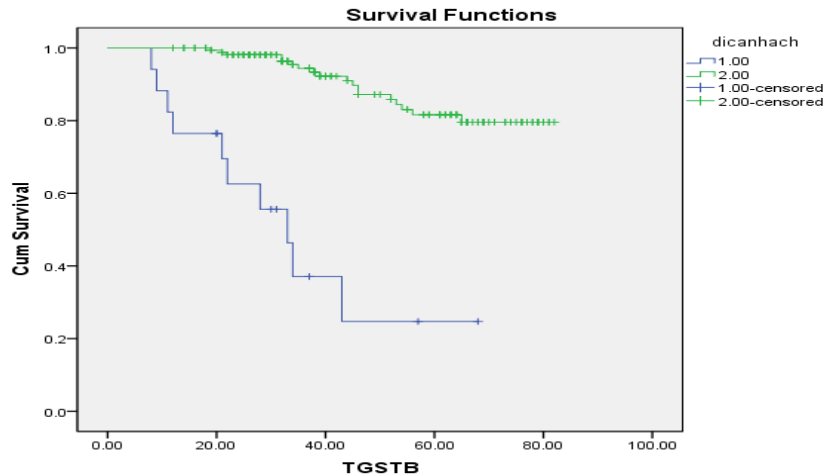
**Bảng 3.21. Liên quan di căn hạch với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

<b>Di căn hạch</b>	<b>Trung bình thời gian STTB (tháng)</b>	<b>Trung bình thời gian STKB (tháng)</b>
Có	35,6±5,8	34,8±6,7
Không	74,2±1,7	73,9± 1,8
p (rog-rank) <	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ của nhóm có di căn hạch thấp hơn nhóm không có di căn hạch có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm có và không di căn hạch**



**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có và không di căn hạch**

### 3.3.5. Liên quan của thể mô bệnh học

#### 3.3.5.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các thể mô bệnh học

**Bảng 3.22. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các thể mô bệnh học**

Thể mô bệnh học	Tử vong		Tái phát		Di căn		Tổng
	Có	Không	Có	Không	Có	Không	
Nội mạc	16 (57,1%)	144 (91,1%)	12 (80%)	148 (86,5%)	18 (58,1%)	142 (91,6%)	160
Các thể khác	12 (42,9%)	14 (8,9%)	3 (20,0%)	23 (13,5%)	13 (41,9%)	13 (8,4%)	26
Tổng	28 (100%)	158 (100%)	15 (100%)	171 (100%)	31 (100%)	155 (100%)	186
p	<b>0,001</b>		0,35		<b>0,001</b>		
OR, 95%CI	<b>4,1 (1,8-10,3)</b>		1,2 (0,2-10,1)		<b>6,2 (1,4-9,5)</b>		

Chia hai nhóm thể mô bệnh học bao gồm thể nội mạc và các thể còn lại, kết quả có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong và tỷ lệ di căn

giữa hai nhóm, cụ thể là nhóm các thể khác cao hơn. Thể mô bệnh học không phải là nội mạc có nguy cơ tử vong gấp 4,1 lần, nguy cơ di căn gấp 6,2 lần thể nội mạc.

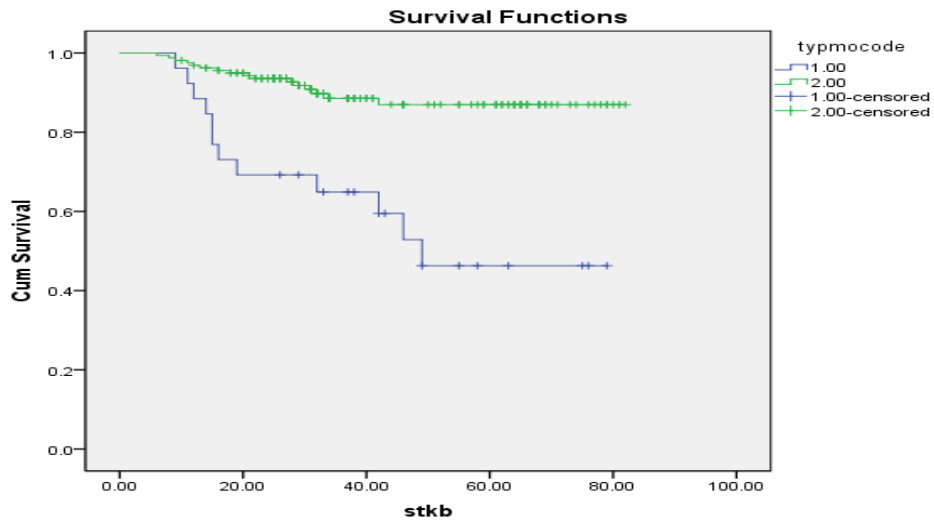
### **3.3.5.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh ở các thể mô bệnh học**

Chia thể mô bệnh học thành hai nhóm là thể dạng nội mạc và các thể khác

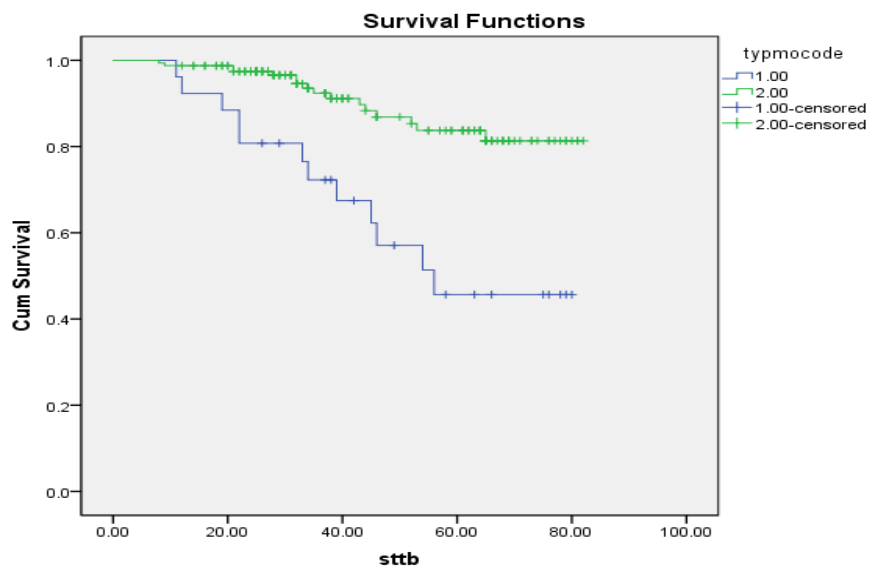
**Bảng 3.23. Liên quan của thể mô bệnh học với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

<b>Thể mô học</b>	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
Nội mạc	74,3±1,8	74,4±1,8
Các thể khác	55,6±5,2	50,8±5,9
p (rog-rank) <	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh của nhóm có thể mô bệnh học là thể nội mạc cao hơn các thể còn lại có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm không bệnh của 2 nhóm thể mô bệnh học**



**Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm thể mô bệnh học**



### 3.3.6. Liên quan của độ mô học

#### 3.3.6.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các độ mô học

**Bảng 3.24. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các độ mô học**

Độ mô học	Tử vong		Tái phát		Di căn		Tổng
	Có	Không	Có	Không	Có	Không	
<b>Cao</b>	14	131	9	136	19	126	145
<b>+Vừa</b>	(9,7%)	(90,3%)	(6,2%)	(93,8%)	(13,1%)	(86,9%)	
<b>Thấp</b>	14	27	6	35	12	29	41
	(34,1%)	(65,9%)	(14,6%)	(85,4%)	(29,3%)	(70,7%)	
Tổng	28	158	15	171	31	155	186
P	<b>0,001</b>		0,08		<b>0,016</b>		
OR	<b>4,9 (2,1-11,3)</b>		3,6 (0,3- 9,2)		<b>2,7 (1,2-6,3)</b>		

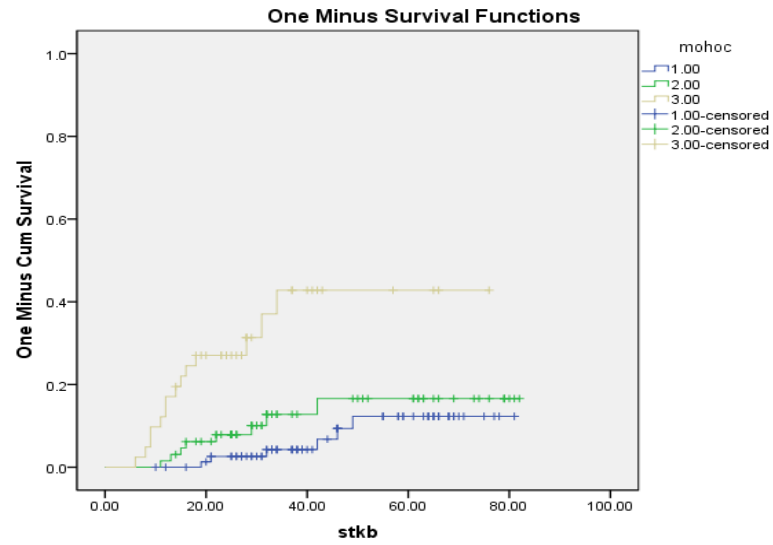
Độ mô học thấp có nguy cơ tử vong cao gấp 4,9 lần, nguy cơ di căn cao gấp 2,7 lần hai độ mô học cao và vừa.

#### 3.3.6.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh ở các độ mô học

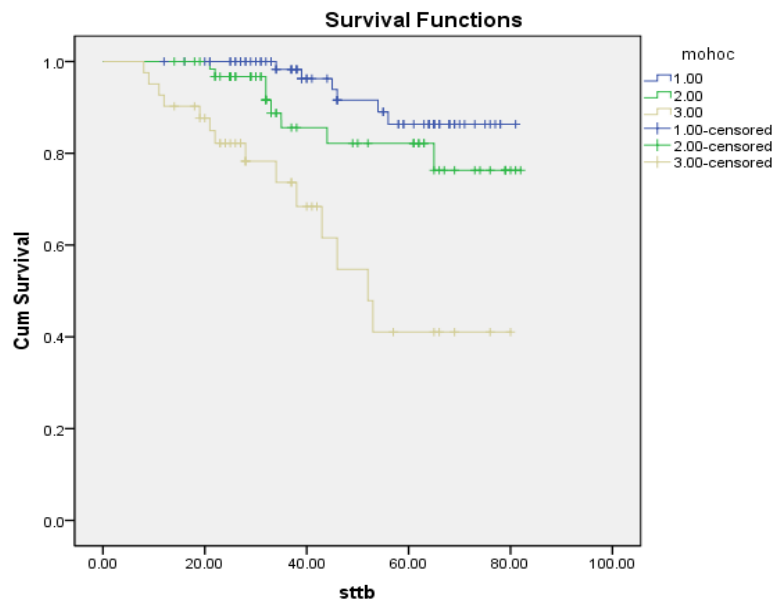
**Bảng 3.25. Liên quan của độ mô học với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

Độ mô học	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
Cao	76,3±1,8	75,8±2,0
Vừa	72,3±3,1	72,7±3,1
Thấp	53,4±5,1	51,6±5,3
p (rog-rank) <	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh của nhóm độ mô học thấp thấp hơn 2 nhóm có độ mô học cao và vừa có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm không bệnh của 3 nhóm độ mô học**



**Biểu đồ 3.12 Thời gian sống thêm toàn bộ của 3 nhóm độ mô học**

### 3.3.7. Liên quan của thụ thể hormone

#### 3.3.7.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm thụ thể hormone

**Bảng 3.26. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các nhóm thụ thể hormone**

Thụ thể nội tiết	Tử vong		Tái phát		Di căn	
	Có	Không	Có	Không	Có	Không
ER(-) PR(-)	20	30	10	40	20	30
ER(+), PR (+)	3	108	2	109	6	105
Tổng	23	138	12	149	26	135
p <	<b>0,001</b>		<b>0,001</b>		<b>0,001</b>	
OR;95%CI	<b>24,0</b> <b>(6,6-86,2)</b>		<b>13,6</b> <b>(2,8-64,9)</b>		<b>11,7</b> <b>(4,2-31,7)</b>	

Nhóm ER(-) PR(-) có nguy cơ tử vong cao gấp 24 lần, nguy cơ tái phát cao gấp 13,6 lần, nguy cơ di căn cao gấp 11,7 lần nhóm ER(+), PR (+).

#### 3.3.7.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh ở các nhóm thụ thể hormone

**Bảng 3.27. Liên quan của thụ thể ER với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

Thụ thể nội tiết	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
ER(-)	57,3 ± 3,9	55,4 ± 4,5
ER(+)	77,4 ± 1,6	77,3 ± 4,6
p (log-rank) <	<b>0,001</b>	

Nhóm thụ thể ER(-) có thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh thấp hơn nhóm ER (+) có ý nghĩa thống kê

**Bảng 3.28. Liên quan của thụ thể PR với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

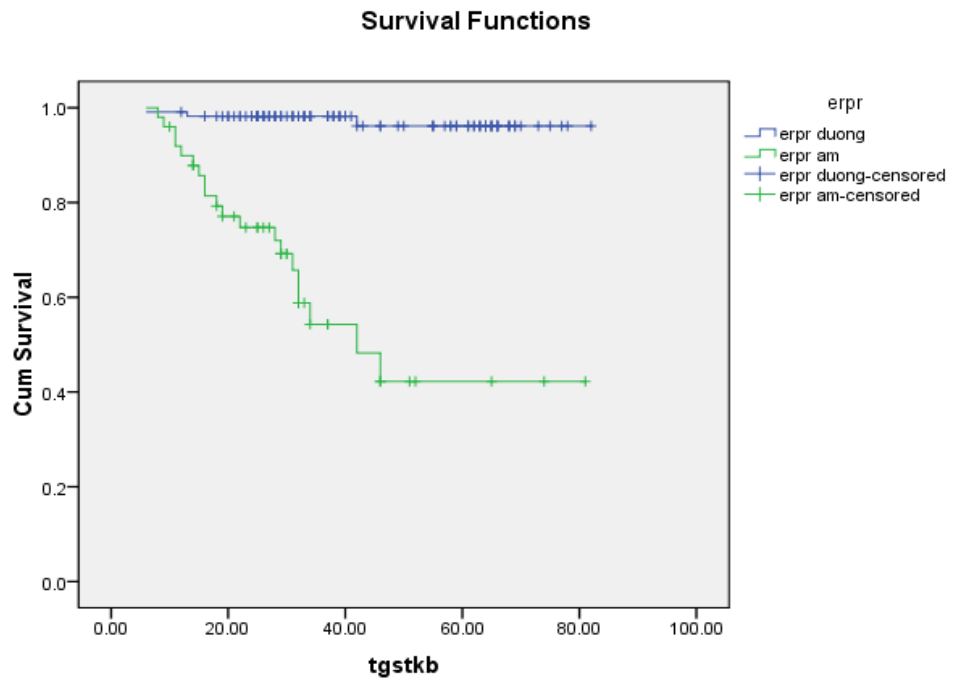
<b>Thụ thể nội tiết</b>	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
PR(-)	55,2 ± 3,6	52,0 ± 4,3
PR(+)	80,1 ± 1,1	80,0 ± 1,1
p (rog-rank) <	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Nhóm thụ thể PR(-) có thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh thấp hơn nhóm PR (+) có ý nghĩa thống kê

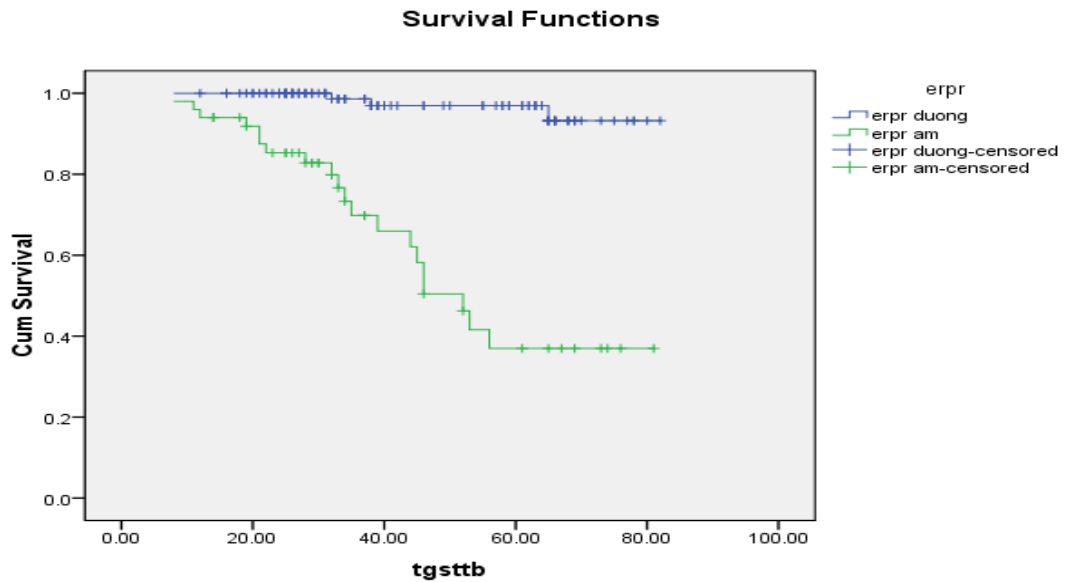
***Bảng 3.29. Liên quan của nhóm thụ thể hormon với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh***

<b>Thụ thể nội tiết</b>	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
ER(+) PR(+)	79,9 ± 1,2	79,9 ± 1,2
ER(-) PR(-)	53,2 ± 4,2	49,6 ± 5,1
p (rog-rank) <	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Nhóm thụ thể ER(-)PR(-) có thời gian sống thêm toàn bộ và không thấp hơn nhóm ER(+)  
PR(+) có ý nghĩa thống kê (p<0,001)



***Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm không bệnh của các nhóm thụ thể hormon***



***Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ của các nhóm thụ thể hormon***

### 3.3.8. Liên quan của giai đoạn bệnh

#### 3.3.8.1. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các giai đoạn bệnh

**Bảng 3.30. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn ở các giai đoạn bệnh**

Giai đoạn	Tử vong		Tái phát		Di căn		Tổng
	Có	Không	Có	Không	Có	Không	
<b>Ia</b>	7	89	3	93	10	86	96
<b>Ib+II</b>	21	79	12	78	21	69	90
Tổng	28		15		31		186
p	<b>0,0085</b>		<b>0,0186</b>		<b>0,0210</b>		
OR, 95%CI	<b>3,4 (1,4-8,4)</b>		<b>4,8 (1,3-17,5)</b>		<b>2,6 (1,2-5,9)</b>		

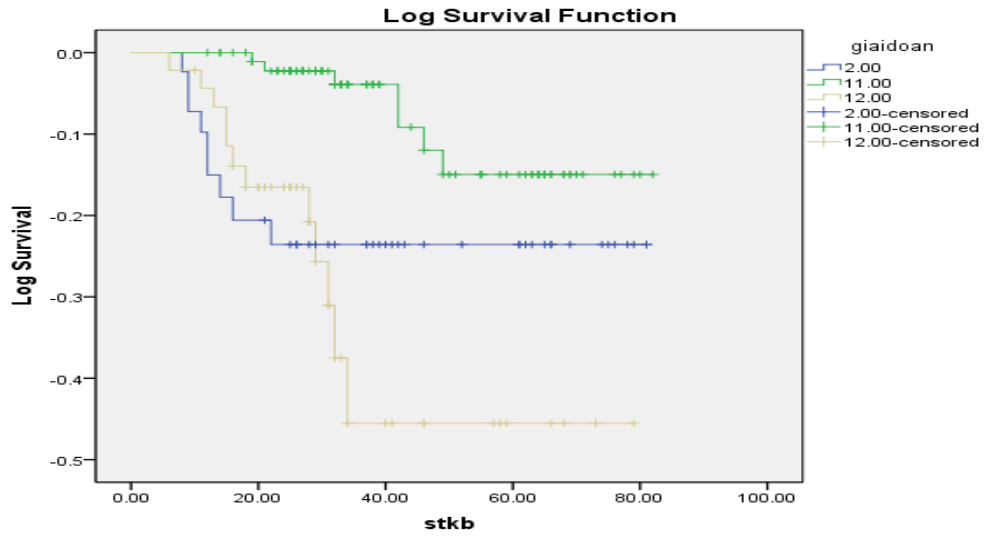
Giai đoạn Ib và II có nguy cơ tử vong cao gấp 3,4 lần, nguy cơ tái phát cao gấp 4,8 lần, nguy cơ di căn cao gấp 2,6 lần giai đoạn Ia.

#### 3.3.8.2. Thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh ở các giai đoạn bệnh

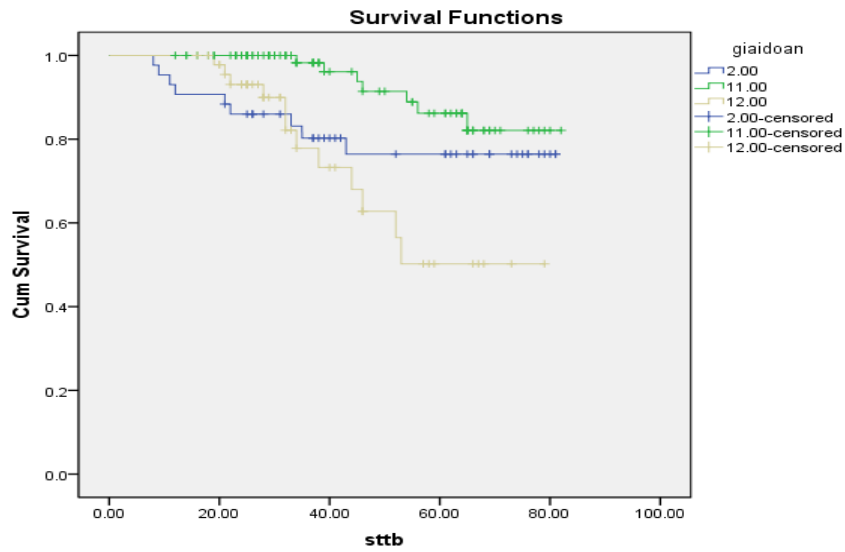
**Bảng 3.31. Liên quan của giai đoạn bệnh với thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh**

Giai đoạn	Trung bình thời gian STTB (tháng)	Trung bình thời gian STKB (tháng)
Ia	76,4±2,0	76,1±2,1
Ib	59,0±4,4	58,8±4,9
II	67,4±4,0	66,6±4,3
p (rog-rank) <	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh của các giai đoạn bệnh khác nhau có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm không bệnh của các giai đoạn bệnh**



**Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ của các giai đoạn bệnh**

### 3.3.9. Phân tích mối liên quan đa biến

**Bảng 3.32. Mối liên quan đa biến của các yếu tố tiên lượng UTNMTC**

<b>Yếu tố tiên lượng</b>	<b>p</b>
Tuổi	0,86
Kích thước u	0,22
Mức độ xâm lấn u	0,64
<b>PR</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ER	0,87
<b>Thể mô bệnh học</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Độ mô học	0,12
Giai đoạn bệnh	0,36
<b>Di căn hạch</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Phân tích đa biến cho kết quả là thụ thể nội tiết PR, thể mô bệnh học và di căn hạch yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư nội mạc tử cung với  $p < 0,001$ . Các yếu tố còn lại phân tích thấy có sự khác biệt trong nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**



## **4.1. Đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm ban đầu**

### **4.1.1. Tuổi và tình hình sản phụ khoa**

Tuổi trung bình của nghiên cứu là  $57,66 \pm 8,33$  năm, tương tự của một số nghiên cứu khác có tuổi trung bình dao động từ 50 đến 70 tuổi [8],[68]. Độ tuổi từ 51 đến 65 chiếm tỷ lệ cao nhất (70,9%), tỷ lệ này cũng giải thích phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã mãn kinh (75,8%).

Nhiều nghiên cứu cho thấy ở độ tuổi này cùng với tình trạng mãn kinh thường hay gặp những biểu hiện bệnh lý ở nội mạc tử cung.

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu là phụ nữ ở nông thôn (68,3%) đồng thời tỷ lệ sinh hai con trở lên cao (85,5%). Tỷ lệ này cũng khá phù hợp với thực tế sinh sản ở vùng nông thôn đó là sinh nhiều con hơn ở thành phố.

Hiện nay, những thông tin, kiến thức về bệnh phụ khoa được phổ biến rộng rãi, ngay cả ở nông thôn và có nhiều khuyến cáo nên phát hiện sớm bệnh lý tử cung ở độ tuổi mãn kinh. Triệu chứng chủ quan khiến bệnh nhân đến khám là ra máu âm đạo bất thường và đau tức hạ vị, thắt lưng. Tỷ lệ có cả hai triệu chứng là cao nhất, chiếm 57%, triệu chứng đau tức hạ vị thấp nhất 10,8%. Bệnh nhân chỉ có triệu chứng đau tức hạ vị đến khám chứng tỏ họ đã có sự hiểu biết về phát hiện sớm bệnh phụ khoa. Triệu chứng ra máu âm đạo bất thường có hoặc không có đau tức hạ vị chiếm tỷ lệ cao ( 89,2%), tỷ lệ này khá phù hợp với khuyến cáo về triệu chứng lâm sàng chủ quan của ung thư nội mạc tử cung đó là ra máu âm đạo bất thường chiếm từ 75% đến 90%. Đây cũng là một triệu chứng dễ nhận biết nên bệnh nhân thường đi khám sớm, giúp phát hiện bệnh ngay từ giai đoạn sớm.

### **4.1.2. Đặc điểm kích thước u, mức độ xâm lấn u và giai đoạn bệnh**

Tỷ lệ u có kích thước trên 2 cm chiếm tỷ lệ cao nhất (60,8%), tuy nhiên mức độ xâm lấn trên 1/2 lớp cơ chiếm tỷ lệ thấp 39,2%. Từ phân bố mức độ xâm lấn cơ có phân bố giai đoạn bệnh tương ứng. Tỷ lệ giai đoạn bệnh ở giai đoạn IA chiếm tỷ lệ cao nhất 51,6%, giai đoạn IB và II chiếm tỷ lệ tương đương. Phân bố giai đoạn bệnh khá tương đồng với mức độ xâm lấn cơ.

So sánh phân bố giai đoạn bệnh với một số nghiên cứu khác cho thấy nhiều nghiên cứu tiến hành trên những nhóm bệnh nhân có tỷ lệ giai đoạn bệnh khác nhau [69]. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên nhóm bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, II. Nhiều nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn muộn hoặc tất cả các giai đoạn.

Phân chia giai đoạn tùy thuộc vào mức độ xâm lấn u ở cơ tử cung.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước và mức độ xâm lấn u trên hình ảnh cận lâm sàng như siêu âm, chụp cộng hưởng từ khá tương đồng với tổn thương thực tế. Kết quả khám lâm sàng và cận lâm sàng hỗ trợ lẫn nhau, củng cố chẩn đoán bệnh, từ đó đưa ra chẩn đoán giai đoạn bệnh chính xác.

Hiện nay, với máy móc thiết bị tiên tiến, các phương pháp cận lâm sàng đã hỗ trợ rất nhiều cho chẩn đoán cũng như điều trị trong y học nói chung và điều trị bệnh ung thư nó riêng. Chính vì vậy mà phân chia giai đoạn bệnh trong chẩn đoán tương đối chính xác, từ đó giúp đưa ra phác đồ điều trị phù hợp và có thể tiên lượng được diễn biến bệnh.

### **4.1.3. Đặc điểm thể mô bệnh học**

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả phân bố thể mô bệnh học tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới.

Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc chiếm tỷ lệ cao nhất 86%. Nghiên cứu của Lachance JA, Jalloul RJ cũng có tỷ lệ thể mô bệnh học này là cao nhất [25],[70]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với phân bố thể mô bệnh học của ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc chiếm khoảng 75- 80% [70]. Thể mô bệnh học này trong thể biệt hóa cao có cấu tạo bởi các tuyến giống nội mạc tử cung bình thường, hay xuất hiện sau quá sản nội mạc.

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm tỷ lệ thấp nhất, một trường hợp (0,5%). Nhiều nghiên cứu cũng đưa ra tỷ lệ các thể mô học ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm dưới 5%. Thể này thường có độ mô học thấp.

Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến thanh dịch cao thứ hai (4,3%) sau ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo thống kê từ các nghiên cứu thì thể này là thể hay gặp thứ hai sau ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc. Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch thường chiếm tỷ lệ thấp <10%, là thể ác tính, mô học gần giống ung thư thanh dịch của buồng trứng hoặc vòi trứng, thường được phát hiện ở giai đoạn muộn và người già.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể ung thư biểu mô tế bào sáng chiếm tỷ lệ 2,2%, thấp dưới 5%, tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Đây là thể mô bệnh học có tiên lượng xấu, thường phát hiện ở giai đoạn muộn, lan tràn phúc mạc sớm.

Ung thư biểu mô tuyến tế bào vảy trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 3,8%, tương tự như ung thư biểu mô tế bào sừng, thể này cũng thường chiếm tỷ lệ thấp dưới 5%. Thể này có thành phần có cả biểu mô tuyến và biểu mô vảy, là thể mô bệnh học có tiên lượng xấu [72].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc, các thể mô bệnh học khác đều có tỷ lệ dưới 5%, tương ứng với kết quả của một số nghiên cứu khác [6],[10].

#### ***4.1.4. Đặc điểm độ mô học***

Trong nhóm nghiên cứu, độ biệt hóa mô học cao chiếm tỷ lệ cao nhất (43%), độ biệt hóa mô học thấp chiếm tỷ lệ thấp nhất (22,1%). Điều này do đối tượng trong nghiên cứu ở giai đoạn I và II là giai đoạn sớm của bệnh. Ở giai đoạn sớm thường có độ biệt hóa mô học cao vì ở độ biệt hóa này chỉ có dưới 5% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc, trong khi ở độ biệt hóa thấp có tới trên 50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc [60].

#### ***4.1.5. Tình trạng thụ thể hormone***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thụ thể hormone ER(+)/PR(+) chiếm tỷ lệ cao nhất (59,7%), tiếp đến là ER(-)/PR(-) chiếm tỷ lệ 26,9%. Nghiên cứu của Gotwald L tỷ lệ ER(-)/PR(-) là 30,4%, tỷ lệ ER(+)/PR(+) là 30,46% [73]. Các nghiên cứu cũng cho các tỷ lệ xuất hiện thụ thể hormon khác nhau, tình trạng thụ thể hormon tùy thuộc vào đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu ban đầu có thể là giai đoạn, độ mô học...[74],[75].

#### ***4.1.6. Tình trạng di căn hạch***

Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 17/186 (9,1%), gần tương đương với [Gungorduk K](#) (13%) [76]. Tỷ lệ này thấp hơn so với một số nghiên cứu khác, mặc dù vậy, nghiên cứu của chúng tôi vẫn phân

tích cụ thể những trường hợp di căn hạch một bên, hai bên, có hay không kèm theo di căn hạch chủ bụng.

Di căn hạch chủ bụng kèm theo di căn hạch hai bên có 6 trường hợp, những trường hợp này đều có tiên lượng xấu, 5/6 trường hợp đã tử vong trong thời gian theo dõi.

Số lượng hạch di căn cũng được ghi nhận. Có 5/17 trường hợp có 1 hạch di căn. Tương tự cũng có 5/17 trường hợp có số lượng hạch lớn hơn hoặc bằng 5 hạch, trong đó có 2 trường hợp là 9 và 10 hạch. Còn lại là 7/17 trường hợp có số lượng hạch di căn nhỏ hơn 5 hạch.

Những trường hợp có số lượng hạch di căn nhiều đều là di căn hạch chủ bụng kèm theo di căn hạch hai bên. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả trong nghiên cứu của Bogani G, số lượng hạch dưới 5 hạch chiếm tỷ lệ cao [77].

## **4.2. Kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung**

### ***4.2.1. Các phương pháp điều trị ung thư nội mạc tử cung***

Tỷ lệ phẫu thuật đơn thuần trong nghiên cứu của chúng tôi là 44,6% cao hơn một số nghiên cứu khác (29%) có thể do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên nhóm bệnh nhân ở giai đoạn sớm nên chỉ định điều trị hỗ trợ chặt chẽ hơn [54],[55].

Phác đồ điều trị áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi theo phác đồ điều trị chung trên thế giới và được bệnh viện K thông qua. Phẫu thuật có vai trò quan trọng trong trong ung thư nội mạc tử cung nhất là ở giai đoạn sớm. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy kết quả của phẫu thuật mở tương đương với phẫu thuật xâm lấn tối thiểu bao gồm phẫu thuật nội soi và phẫu thuật robot, tuy nhiên phẫu thuật xâm lấn tối thiểu có ít biến chứng hơn.

Ở giai đoạn I, vết hạch hệ thống trong phẫu thuật vẫn còn đang cân nhắc. Nhiều nghiên cứu cho rằng vết hạch hệ thống ở giai đoạn I cũng không thay đổi kết quả điều trị so với không vết hạch.

Tuy nhiên, ở giai đoạn có xâm lấn cơ tử cung, hầu hết các nghiên cứu cho thấy thời gian sống thêm kéo dài hơn khi có nạo vết hạch chậu và hạch chủ bụng có hệ thống. Trong đó vai trò của sinh thiết hạch chủ bụng trong phẫu thuật rất quan trọng.

Sau khi phẫu thuật, đánh giá tình trạng xâm lấn u và tình trạng hạch di căn sẽ quyết định có hay không điều trị bổ trợ và phương pháp điều trị bổ trợ như thế nào.

Nghiên cứu của Gayar OH cũng có tỷ lệ phẫu thuật đơn thuần khá cao có thể đổi trong tương nghiên cứu này cũng là bệnh nhân giai đoạn sớm [78]. Tuy nhiên, trong nhóm có điều trị bổ trợ thì tỷ lệ điều trị bổ trợ tia xạ có tỷ lệ tương đương với nghiên cứu của chúng tôi (51,1%) và một số nghiên cứu khác (57%) [79],[80]. Tương tự tỷ lệ điều trị bổ trợ tia xạ và hóa chất trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,3% cũng khá tương đương với các nghiên cứu khác (7%, 5,2%) [79],[81]. Có sự tương đồng này có thể do các nghiên cứu có cùng nhóm đối tượng nghiên cứu.

Trong phẫu thuật, tất cả các trường hợp chúng tôi đều tiến hành nạo vết hạch, tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới cũng có phẫu thuật kết hợp nạo vết hạch chiếm tỷ lệ cao.

Trong nghiên cứu của Tayfun T nhóm có vết hạch có thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm (96%) cao hơn hẳn nhóm không vết hạch (82%) [82]. Nhiều nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự [76],[83].

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chỉ định điều trị hỗ trợ tia xạ sau phẫu thuật tương đối sớm. Nghiên cứu về thời gian điều trị tia xạ sau phẫu thuật cho thấy có mối liên quan giữa thời điểm bắt đầu điều trị xạ sau phẫu thuật với kết quả điều trị, điều trị tia xạ sau phẫu thuật trước 4 tuần có thời gian sống thêm dài hơn sau 4 tuần [84]. Điều này chứng tỏ phác đồ điều trị áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi, điều trị hỗ trợ tia xạ hay cả hóa chất và tia xạ là đúng theo chỉ định, phác đồ điều trị chung trên thế giới.

#### ***4.2.2. Tình hình tử vong sau điều trị***

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 28/186 (15,1%), tương đương với nghiên cứu của Hiura M (15,9%), do Hiura có đối tượng nghiên cứu ở giai đoạn sớm [85]. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác, như nghiên cứu của Lee JH có tỷ lệ tử vong là 10% và nghiên cứu của Creutzberg CL có tỷ lệ tử vong là 9 %, có thể do thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 65 tháng dài hơn các nghiên cứu này. Nghiên cứu của Lee JH có thời gian theo dõi trung bình là 45 tháng [86], nghiên cứu của Creutzberg CL có thời gian theo dõi trung bình là 53 tháng [87].

Mặc dù có thời gian theo dõi trung bình dài hơn nghiên cứu của chúng tôi nhưng tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của Suwanit vẫn thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể vì đối tượng của nghiên cứu này chỉ ở giai đoạn I [88].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nguyên nhân gây tử vong chủ yếu là do di căn (26/28 trường hợp), di căn xa chiếm 60,7%, di căn tại chỗ chiếm 32,1%, chỉ có 2/28 trường hợp tử vong do bệnh khác. Hai trường hợp tử vong do bệnh khác có độ tuổi trên 75 tuổi, không có dấu hiệu tái phát hay di căn, tử vong tại thời điểm 9 tháng và 12 tháng.

Di căn đến các cơ quan khác như não, phổi gây ảnh hưởng đến chức năng sống nên nguy cơ tử vong cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp tử vong do di căn, trong đó có kèm theo tái phát là 9/28 trường hợp. Tỷ lệ này cho thấy tử vong do nguyên nhân di căn chiếm phần lớn, đồng thời kèm theo tái phát cũng chiếm tỷ lệ cao. Những trường hợp ung thư có tái phát tại chỗ không đáp ứng điều trị hỗ trợ, có lan tràn rộng dẫn đến suy kiệt và tử vong.

#### 4.2.3. Tình hình tái phát

**Bảng 4.1. Tỷ lệ tái phát của các nghiên cứu**

Các nghiên cứu	Tỷ lệ tái phát (%)
Gayar OH [78]	8,0
Lee JH [86]	13,0
Creutzberg CL [87]	14,0
Kong A [89]	8,0
<a href="#">Borghesi Y</a> [90]	7,1
Lester [91]	11,5
T.G.Châu, B. Diệu, N.V.Tuyên	<b>8,1</b>

Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi là 15/186 (8,1%), tương đương với một số nghiên cứu như của Gayar OH, của Kong A đều có tỷ lệ tái phát là 8% [78],[89]. Nghiên cứu của của [Borghesi Y](#) có tỷ lệ tái phát là 7,1% [90], có kết quả trên có thể do nghiên cứu của các tác giả trên đều tiến hành trên nhóm bệnh nhân có cùng giai đoạn bệnh với nghiên cứu của chúng tôi.

Tuy nhiên tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nhiều nghiên cứu khác như nghiên cứu của Lester có tỷ lệ tái phát là 11,5% [91], nghiên cứu của Lee JH có tỷ lệ tái phát là 13% [86], nghiên cứu của Klopp AH và Creutzberg CL có tỷ lệ tái phát là 14% [86],[87], của Hiura M



có tỷ lệ tái phát là 14,5% [85], có thể do bệnh nhân trong các nghiên cứu này ở cả giai đoạn bệnh muộn, bao gồm cả giai đoạn bệnh III, IV nên tỷ lệ tái phát tăng hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tái phát tại hạch ổ bụng có 8/15 trường hợp, chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%). Tái phát tại tiểu khung có 6/15 trường hợp, chiếm 40%. Những trường hợp tái phát tại tiểu khung được điều trị tia xạ hoặc phối hợp tia xạ và hóa chất.

Tỷ lệ tái phát có kèm theo di căn chiếm 11/15 trường hợp, diễn biến bệnh nặng thường xuất hiện cả tái phát và di căn, đây là những trường hợp có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ngắn, cụ thể đã có tới 9/11 trường hợp tử vong trong thời gian theo dõi.

#### 4.2.4. Tình hình di căn

**Bảng 4.2. Tỷ lệ di căn của các nghiên cứu**

Các nghiên cứu	Tỷ lệ di căn (%)
Horowitz NS [41]	14,0
Susini T [64]	13,0
Leszek G [67]	18,3
T.G.Châu, B.Diệu, N.V Tuyên	<b>16,7</b>

So sánh tỷ lệ di căn trong nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu khác thấy cao hơn so với nghiên cứu của Horowitz NS 14% [41], nghiên cứu của Susini T có tỷ lệ di căn là 13% [64], có thể do các nghiên cứu này theo dõi nhóm bệnh giai đoạn I.

Tỷ lệ di căn trong nghiên cứu của chúng tôi là 31/186 (16,7%), trong đó di căn ở ổ bụng chiếm tỷ lệ cao nhất 14/16, tiếp đến là di căn gan (10/16), di căn não chiếm tỷ lệ thấp nhất (2/16). Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ di căn thấp hơn so với nghiên cứu của Leszek G, nghiên cứu này có tỷ lệ di căn chiếm

18,3%, tuy nhiên sự chênh lệch này không đáng kể có thể do đối tượng trong nghiên cứu của Leszek G ở cả bốn giai đoạn và tỷ lệ giai đoạn III và IV là rất thấp (19,7%). Đồng thời, trong nghiên cứu này di căn cũng tập trung ở gan (7/26), ổ bụng (6/26), ít gặp di căn xương (2/23) và di căn não (2/26) [67].

Các nghiên cứu cho thấy ban đầu ung thư nội mạc tử cung thường di căn theo các tổ chức lân cận hơn theo đường máu và bạch huyết đến các cơ quan khác nên ung thư nguyên phát ở tử cung hay gặp di căn ổ bụng, buồng trứng, phúc mạc ổ bụng hơn các cơ quan ở xa như não, phổi, xương...[6],[14].

Những trường hợp có di căn, ban đầu được điều trị hóa chất cơ bản. Một số trường hợp được điều trị liệu pháp nội tiết như độ mô học 1, 2 có thụ thể nội tiết dương tính.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp di căn này đều ở giai đoạn Ib và II. Giai đoạn càng muộn tỷ lệ gặp di căn càng cao [14],[64].

#### **4.2.5. Thời gian sống thêm**

Nghiên cứu của chúng tôi chia thời gian sống thêm từ trên 1 năm đến trên 5 năm. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm giảm dần theo thời gian. Thời gian sống thêm càng dài thì tỷ lệ càng thấp. Điều này lý giải bởi theo thời gian, diễn biến bệnh với những trường hợp có xâm lấn, di căn sẽ theo chiều hướng xấu hơn, có thể tử vong cộng thêm với yếu tố tuổi càng cao cũng có thể làm tăng tỷ lệ tử vong. Thời gian sống thêm được nhiều nghiên cứu chọn thời điểm trên 5 năm để đánh giá mức độ tiến triển của bệnh.

Thời gian sống thêm có hai mức là thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ.

##### **4.2.5.1. Thời gian sống thêm không bệnh**

**Bảng 4. 3. Thời gian sống thêm không bệnh của một số nghiên cứu**

<b>Các nghiên cứu</b>	<b>DFS <math>\geq</math> 5 năm (%)</b>
Gayar OH, Patel S [78]	63,0

<a href="#">Hiura M, Nogawa T</a> [85]	82,0
Kim J, Lee KJ [92]	92,5
ElshaikhMA, WahabZ [93]	72,0
T.G.Châu, B.Diệu, N.V Tuyên	<b>74,6</b>

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh tương đương với nghiên cứu của ElshaikhMA có thể do giai đoạn và độ tuổi trung bình của bệnh nhân của hai nghiên cứu gần như nhau [93].

Tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của Kim J là cao nhất vì đối tượng trong nghiên cứu này ở giai đoạn I [92], trong khi nghiên cứu của Gayar OH cho tỷ lệ sống thêm không bệnh thấp vì đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu này có cả giai đoạn muộn, giai đoạn III và IV [78]. Nghiên cứu trong cùng giai đoạn, tuy nhiên thời gian sống thêm không bệnh vẫn khác nhau tùy thuộc vào từng cá thể đó có các yếu tố tiên lượng khác nhau [94].

Tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của Hiura M là 82% mặc dù nghiên cứu trên nhóm có di căn hạch tuy nhiên thời gian theo dõi trung bình ngắn chỉ trong 45 tháng [85].

Thời gian sống thêm không bệnh của các nghiên cứu cho các kết quả khác nhau tùy thuộc vào đối tượng nghiên cứu, các yếu tố liên quan, thời gian theo dõi.

#### 4.2.5.2. Thời gian sống thêm toàn bộ

**Bảng 4.4. Thời gian sống thêm toàn bộ của một số nghiên cứu**

Các nghiên cứu	OS $\geq$ 5 năm (%)
Gayar OH, Patel S [78]	68,0
<a href="#">Lester-Coll NH</a> [91]	85,1
Kim J, Lee KJ [92]	95,3
ElshaikhMA, WahabZ [93]	77,0
<a href="#">Köbel M, Atenafu EG</a> [95]	78,0

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ tương đương với nghiên cứu của ElshaikhMA và [Köbel M](#), có thể do giai đoạn và độ tuổi trung bình của bệnh nhân của các nghiên cứu gần như nhau [93],[94].

Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ của Kim J là cao nhất vì đối tượng trong nghiên cứu này ở giai đoạn I [92]. Nghiên cứu của Gayar OH cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ thấp vì đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu này có cả giai đoạn muộn, giai đoạn III và IV [78].

Nghiên cứu của Lester Coll NH cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số nghiên cứu khác ở giai đoạn sớm mặc dù đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu này chỉ có ở giai đoạn II [91]. Điều này chứng tỏ còn nhiều yếu tố thuận lợi khác như mức độ xâm lấn u, thể mô học, phác đồ điều trị có thể ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.

Mặc dù đối tượng nghiên cứu có thể ở giai đoạn muộn hơn nhưng các yếu tố tiên lượng khác có thể cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ.

Thời gian sống thêm không bệnh hay toàn bộ đều có thể bị ảnh hưởng bởi giai đoạn bệnh, các yếu tố tiên lượng khác như thể mô học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng di căn hạch...

### **4.3. Đánh giá các yếu tố tiên lượng ung thư nội mạc tử cung**

#### **4.3.1. Liên quan của yếu tố tuổi**

Chia tuổi làm hai nhóm dưới hoặc bằng 50 tuổi và trên 50 tuổi, chỉ có tỷ lệ tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tuổi. Tỷ lệ tái phát và di căn khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tuổi. Điều này có thể do tuổi cao là một phần nguyên nhân gây tử vong trên nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hoặc cũng có thể tuổi chỉ là một yếu tố tiên

lượng bệnh xét ở tỷ lệ tử vong. Nghiên cứu của [Elshaikh MA](#), Lee JK cũng ghi nhận tỷ lệ tái phát, di căn khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi [68],[79].

Tuy nhiên, khá nhiều nghiên cứu khẳng định tuổi là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung [15],[68],[85],[93],[96]. Nghiên cứu của Awtrey CS cho kết quả tuổi trung bình của bệnh nhân tái phát là 68,6 tuổi so với nhóm không tái phát là 60,3 tuổi, và cứ thêm 1 năm tuổi thì nguy cơ tái phát tăng 7%, đồng thời không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu này dưới 50 tuổi bị tái phát, trong khi với bệnh nhân từ 50 - 75 tuổi thì tỷ lệ tái phát là 12% và bệnh nhân trên 75 tuổi có tỷ lệ tái phát cao hơn hẳn, chiếm 33% [34]. Có thể tuổi tăng lên làm cho sức đề kháng giảm, các yếu tố tiên lượng xấu dễ dàng tác động làm cho tình trạng bệnh xấu hơn.

#### ***4.3.2. Liên quan của kích thước khối u***

Kích thước khối u được chia làm ba nhóm nhỏ hơn hoặc bằng 2 cm, lớn hơn 2 cm và chiếm toàn bộ buồng tử cung. Tỷ lệ tử vong khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên tỷ lệ tái phát và di căn khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kích thước u.

So sánh thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ giữa các nhóm kích thước u thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cho thấy kích thước u là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung.

Nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận kích thước u là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư nội mạc tử cung [8],[68],[94]. Có nghiên cứu đã ghi nhận thấy rõ nếu  $u < 2\text{cm}$  thì tỷ lệ sống trên 5 năm là 98%, nếu  $u > 4\text{cm}$  tỷ lệ sống 5 năm 84%, nếu u toàn bộ buồng tử cung sống 5 năm 64% [10]. Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa kích thước khối u và di căn hạch, chính vì vậy mà có thể kích thước khối u là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung.

Ngược lại, cũng có nghiên cứu lại khẳng định kích thước u không phải là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung [79]. Hiện nay nhiều nghiên cứu cũng cho các kết quả khác nhau về liên quan của kích thước u đến tiên lượng bệnh trong ung thư nội mạc tử cung. Chính vì vậy vai trò của kích thước u đối với tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung còn đang tiếp tục nghiên cứu để khẳng định.

#### ***4.3.3. Liên quan của mức độ xâm lấn cơ tử cung***

Mức độ xâm lấn cơ tử cung được chia làm 2 nhóm là nhỏ hơn hoặc bằng 1/2 lớp cơ và trên 1/2 lớp cơ. Tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn khác nhau giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê. Mức độ xâm lấn cơ rõ ràng là yếu tố có ảnh hưởng đến mức độ diễn biến bệnh.

Nhiều bằng chứng cho thấy xâm lấn trực tiếp là con đường lan tràn chủ yếu của bệnh, khởi đầu là xâm lấn lớp niêm mạc, tới lớp cơ, thậm chí ra tới lớp thanh mạc và các cơ quan, cấu trúc kế cận quanh tử cung [4],[14].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh khác nhau có ý nghĩa thống kê ở các mức độ xâm lấn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu khác đã củng cố thêm nhận định mức độ xâm lấn cơ là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung [85],[93], [94].

Nghiên cứu của Han KH còn ghi nhận mức độ xâm lấn u có liên quan đến tiên lượng bệnh nhiều hơn kích thước khối u [94]. Kết quả trên được lý giải rằng lưới bạch huyết ở lớp ngoài cơ tử cung phong phú, dày đặc hơn do vậy nên khi ung thư đến lớp ngoài sẽ làm gia tăng nguy cơ di căn hạch lan tràn ra khỏi tử cung và tái phát.

Đồng thời nhiều nghiên cứu đưa ra mối liên quan giữa xâm lấn cơ tử cung và di căn hạch chậu [34],[47]. Chính mức độ xâm lấn có liên quan đến di căn hạch, các yếu tố này góp phần làm tăng giai đoạn bệnh.

Xâm lấn cơ tử cung của ung thư nội mạc tử cung là yếu tố quan trọng. Dựa vào mức độ xâm lấn của ung thư nội mạc tử cung để phân loại chẩn đoán giai đoạn bệnh. Yếu tố này có liên quan rõ rệt đến kết quả điều trị trong ung thư nội mạc tử cung. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định xâm lấn u là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung.

#### ***4.3.4. Liên quan của hạch di căn***

Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 9,1%. So sánh tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn thấy khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa hai

nhóm có và không có hạch di căn. Đồng thời, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ cũng khác nhau giữa hai nhóm này.

Nhóm có di căn hạch có nguy cơ tử vong cao gấp 12 lần nhóm không có di căn hạch OR= 11,98; (95% CI: 4,06-35,37). Nhóm có di căn hạch có nguy cơ tái phát cao gấp 4 lần nhóm không có di căn hạch OR= 4,42; (95% CI: 1,23-15,84). Nhóm có di căn hạch có nguy cơ di căn cao gấp 3 lần nhóm không có di căn hạch OR= 3,14; (95% CI: 1,06-9,06).

Đánh giá kết quả điều trị dựa trên tỷ lệ tử vong, tái phát, di căn thấy rằng di căn hạch là yếu tố liên quan rõ rệt đến cả ba tỷ lệ này. Nguy cơ tử vong, tái phát, di căn tăng lên khi có yếu tố di căn hạch.

Chia di căn hạch thành các nhóm di căn hạch chủ bụng, một bên, hai bên, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ cũng khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm này. Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi khẳng định di căn hạch là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả của nhiều nghiên cứu khác [77],[84],[90],[96].

Nghiên cứu của Hiura M có tỷ lệ di căn hạch chủ bụng là 9,2%, di căn hạch chậu là 7,4%. Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể do đối tượng trong nghiên cứu này thuộc giai đoạn từ I đến IV. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ thời gian sống thêm trên 5 năm cũng khác nhau giữa hai nhóm có và không có di căn hạch, tỷ lệ sống thêm trên 5 năm của nhóm có di căn hạch (72%) thấp hơn nhóm không có di căn hạch (96%) [69].



Phân tích cụ thể về tính chất và số lượng hạch, nghiên cứu của [Gungorduk K](#) có tỷ lệ di căn hạch chiếm 13%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, do đối tượng nghiên cứu ở cả giai đoạn sớm và muộn, nghiên cứu này cho thấy những trường hợp di căn hạch chậu hai bên kèm hạch chủ bụng có tiên lượng xấu hơn [76].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong trong nhóm có di căn hạch chiếm tỷ lệ cao 10/17 trường hợp. Tất cả 4 trường hợp có di căn hạch chủ bụng cùng với hạch chậu 2 bên đều đã tử vong trong thời gian theo dõi, đồng thời có thời gian sống thêm ngắn (dưới 2 năm) và có xuất hiện tái phát, di căn dưới 18 tháng. Có 2/3 trường hợp chỉ di căn hạch hai bên đã tử vong trong thời gian theo dõi, một trường hợp tử vong tại thời điểm 12 tháng, một trường hợp tử vong tại thời điểm 8 tháng. Như vậy, 6/7 trường hợp di căn hạch hai bên có và không kèm theo di căn hạch chủ bụng đã tử vong trong thời gian theo dõi, trong đó 5/6 trường hợp đều tử vong trong vòng 2 năm, một trường hợp tử vong tại thời điểm 43 tháng. Có hai trường hợp di căn hạch chủ bụng đơn thuần đều không xuất hiện tử vong hoặc tái phát, di căn, có thời gian sống thêm toàn bộ là 33 tháng và 37 tháng.

Trong 8 trường hợp chỉ có di căn hạch một bên, có 3/8 trường hợp tử vong, trong đó cả 2 trường hợp di căn hạch chậu trái đều tử vong. Có 1 trường hợp di căn hạch chậu trái xuất hiện cả tử vong, tái phát, di căn, tuy nhiên tử vong tại thời điểm 34 tháng. Trong 7 trường hợp di căn hạch chậu phải, có 1/7 trường hợp di căn tại thời điểm 9 tháng và tử vong sau đó 3 tháng.

Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với [Gungorduk K](#) [76]. Di căn hạch trong nghiên cứu của Hiura M cho thấy

không có di căn hạch tỷ lệ sống thêm trên 5 năm cao hơn hẳn (96%) so với có di căn hạch (72%) [69]. Theo dõi trong thời gian 44 tháng, những trường hợp có di căn hạch chậu mặc dù ở giai đoạn sớm cũng có tới 71% tái phát sau 24 tháng [90].

Số lượng hạch di căn cũng là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung, số lượng hạch trên 12 hạch được coi là yếu tố tiên lượng xấu [15]. Tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với bệnh nhân có hạch chậu bị di căn là 54% so với 90% khi hạch chậu không bị di căn [86]. Một nghiên cứu khác của GOG ghi nhận trong số 48 bệnh nhân có di căn hạch chậu và hạch cạnh động mạch chủ bụng có đến 28 bệnh nhân (58%) bệnh tiến triển hoặc tái phát và chỉ có 36% trong số tái phát này sống được 5 năm [97].

Phân tích cụ thể những trường hợp có di căn hạch cùng với kết quả kiểm định xác suất trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu khác trên thế giới đã khẳng định di căn hạch là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung, đặc biệt là những trường hợp di căn hạch hai bên. Những trường hợp có di căn hạch hai bên kèm theo di căn hạch chủ bụng có tiên lượng rất xấu, thường xuất hiện tử vong.

#### ***4.3.5. Liên quan của thể mô bệnh học***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể mô bệnh học được chia thành hai nhóm thể nội mạc và các thể khác bao gồm thể nhày, thanh dịch, tế bào sáng, tế bào vẩy, tế bào nhỏ, tế bào không biệt hóa. Kết quả cho thấy có sự khác nhau giữa hai nhóm này ở tử vong, di căn, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ.

Các thể ung thư biểu mô khác có tỷ lệ tử vong, di căn cao hơn, đồng thời có thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ trung bình thấp hơn với  $p < 0,001$ .

Thể nội mạc có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $74,3 \pm 1,8$  tháng cao hơn thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của các thể khác ( $55,6 \pm 5,2$ ) tháng có ý nghĩa thống kê, tương tự với thời gian sống thêm không bệnh trung bình của thể nội mạc là  $74,4 \pm 1,8$  tháng cao hơn thời gian sống thêm không bệnh của các thể khác ( $50,8 \pm 5,9$  tháng).

Trong 26 trường hợp là các thể mô bệnh học khác, có 12/26 trường hợp tử vong, trong khi chỉ có 16/160 trường hợp tử vong thuộc nhóm thể nội mạc. Tương tự, có tới 13/26 trường hợp di căn trong nhóm các thể mô bệnh học khác, trong khi chỉ có 18/160 trường hợp di căn trong nhóm thuộc thể nội mạc.

Tỷ lệ tử vong ở thể nội mạc cao gấp 4,1 lần các thể khác ( $OR = 4,1; 95\%CI(1,8-10,3)$ ). Tỷ lệ di căn của thể nội mạc cao gấp 6,2 lần các thể khác ( $OR = 6,2; 95\%CI(1,4-9,5)$ ). Tuy nhiên không có sự khác biệt về tỷ tái phát giữa thể nội mạc và các thể khác. Kết quả này cho thấy thể mô bệnh học là yếu tố tiên lượng bệnh, mặc dù yếu tố này không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích cụ thể những trường hợp có thể mô bệnh học không phải nội mạc thấy rằng tuy số lượng thể không phải nội mạc ít nhưng tỷ lệ tử vong và di căn ở những trường hợp này khá cao. Có 2/3 trường hợp thể không biệt hóa xuất hiện di căn, trong đó có một trường hợp tử vong, 2/4 trường hợp tế bào sáng xuất hiện di căn, 4/7 tế bào vảy có di

căn, trong đó có 3 trường hợp tử vong. Tỷ lệ này cùng cố thêm kết quả là tỷ lệ tử vong và di căn của các thể khác cao hơn thể nội mạc có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Lee JK cho thấy tế bào sáng có tiên lượng xấu hơn một số thể khác, với nguy cơ tử vong cao gấp 1,75 lần (OR= 1,75;95%CI (1,5-2,4)) [79]. Đánh giá thời gian sống thêm của bệnh nhân có thể mô học là tế bào thể nhày. nghiên cứu Jalloul RJ cho kết quả tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh trên 5 năm là 86,3%, tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm là 81,2% [70].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể mô bệnh học không phải nội mạc có nguy cơ tử vong cao gấp 4,1 lần thể nội mạc (OR=4,1; 95%CI (1,8-10,3). Nghiên cứu của Gayar OH trên nhóm bệnh nhân có thể mô bệnh học bao gồm thể thanh dịch, tế bào sáng và thể hỗn hợp, áp dụng các phác đồ điều trị bao gồm cả phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị, kết quả tỷ lệ có thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm chiếm 73% [78].

Trong nghiên cứu của Hamilton CA, các thể mô bệnh học khác có tiên lượng xấu gấp 3,67 lần thể nội mạc (OR=3,67;95%CI (2,34-7,65) [59].

Ngoài phân tích thời gian sống thêm, nghiên cứu của [Courtney Brooks M](#) cho thấy tỷ lệ tái phát tăng cao ở thể tế bào nhú và tế bào sáng [83]. Kết quả này khác với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, điều này cho thấy các nghiên cứu cho các kết quả khác nhau bởi vì có thể còn phụ thuộc vào một số yếu tố tiên lượng khác phối hợp. Tuy nhiên các nghiên cứu đều khẳng định rằng các thể không phải nội mạc như tế bào nhỏ, tế bào vảy, tế bào sáng... có tiên lượng xấu hơn thể nội mạc [98].

#### 4.3.6. Liên quan của độ mô học

Nghiên cứu của chúng tôi chia độ mô học thành hai nhóm là nhóm có độ biệt hóa cao, biệt hóa vừa và nhóm có độ biệt hóa thấp. Tỷ lệ tử vong và di căn khác nhau giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên tỷ lệ tái phát khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm này. Kết quả này tương tự với kết quả phân tích mối liên quan của thể mô bệnh học với tình hình tử vong, tái phát, di căn.

Nguy cơ tử vong ở nhóm có độ biệt hóa thấp gấp 4,9 lần nhóm có độ biệt hóa cao và vừa (OR=4,9;95%CI:2,1-11,3), tương tự nhóm có độ biệt hóa thấp có nguy cơ di căn gấp 2,7 lần nhóm có độ biệt hóa cao và vừa (OR=2,7;95%CI:1,2-6,3).

Thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình cũng giảm dần từ độ biệt hóa cao tới thấp với  $p < 0,001$ . Kết quả trên cho thấy độ biệt hóa thấp có tiên lượng bệnh xấu hơn độ biệt hóa cao và vừa, đồng thời thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh ở nhóm có độ biệt hóa thấp cũng ngắn nhất, tiếp đến là nhóm có độ biệt hóa vừa và độ biệt hóa cao. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có độ biệt hóa cao là  $76,3 \pm 1,8$  tháng, của nhóm có độ biệt hóa vừa là  $72,3 \pm 3,1$  tháng, của nhóm có độ biệt hóa thấp là  $53,4 \pm 5,1$  tháng.

Nhiều nghiên cứu khác cũng khẳng định độ biệt hóa thấp có tiên lượng xấu hơn các mức độ còn lại và khẳng định độ mô học là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư nội mạc tử cung [68],[99],[100].

Nghiên cứu của P.V.Bùng cho kết quả độ mô học thấp có nguy cơ xuất hiện di căn gấp 1,6 lần độ cao và vừa [101]. Nghiên cứu của Cybulska P ghi

nhận thấy độ biệt hóa thấp có nguy cơ xuất hiện di căn cao hơn độ biệt hóa cao và hay gặp di căn não, thời gian sống thêm ngắn [102].

Nghiên cứu của MC Gunigal M và cộng sự còn phân tích liên quan của độ mô học tới thời gian sống thêm toàn bộ ở từng giai đoạn bệnh. Ở giai đoạn I, tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm lần lượt từ độ mô học từ cao, vừa, thấp là 92,4%, 87,8%, 77,5%. Ở giai đoạn II, tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm lần lượt từ độ mô học từ cao, vừa, thấp là 86,7%, 80,2%, 62,7%. Ở giai đoạn III, tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm lần lượt từ độ mô học từ cao, vừa, thấp là 79,7%, 68,9%, 49,6%. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, sau khi đã loại bỏ ảnh hưởng của giai đoạn bệnh, độ mô học thấp có thời gian sống thêm ngắn hơn độ mô học cao và vừa [103].

Nghiên cứu của Fader AN ghi nhận những trường hợp có độ mô học thấp kèm theo thể mô bệnh học là thể tế bào nhày hoặc thể tế bào sáng có tiên lượng xấu, nguy cơ tử vong cao [104]. Không chỉ ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, nguy cơ tử vong, độ mô học còn ảnh hưởng tới tái phát tại chỗ hay tái phát xa [94],[105]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tái phát không khác nhau giữa hai nhóm có độ mô học cao, độ mô học vừa và nhóm có độ mô học thấp. Kết quả này của chúng tôi khác với kết quả của Visser NC, điều này cũng có thể được giải thích bởi ảnh hưởng của một số các yếu tố tiên lượng khác trong mỗi nghiên cứu khác nhau dẫn đến kết quả phân tích khác nhau.

Nhiều nghiên cứu theo dõi trên các nhóm đối tượng khác nhau, cho kết quả phân tích khác nhau, tuy nhiên các kết quả đều khẳng định độ mô học là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung.

#### **4.3.7. Liên quan của thụ thể hormone**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm có thụ thể ER(-)PR(-) có tiên lượng xấu hơn nhóm có thụ thể ER(+),PR(+), cụ thể nhóm ER(-)PR(-) có nguy cơ tử vong cao gấp 24 lần nhóm ER(+),PR(+), có ý nghĩa thống kê (OR=24;95%CI:6,6-86,2), tương tự nguy cơ tái phát cao gấp 13 lần (OR=13,6;95%CI:2,8-64,9), nguy cơ di căn cao gấp 11,7 lần (OR=11,7;95%CI:4,2-31,7).

Nghiên cứu của Yanli Zhang cũng ghi nhận ER, PR có liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh [106].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh của nhóm ER(-)PR(-) thấp hơn nhóm ER(+),PR(+), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm ER(-)PR(-) là  $53,2 \pm 4,2$  tháng, thấp hơn của nhóm ER (+),PR(+), ( $79,9 \pm 1,2$  tháng)

Phân tích riêng từng thụ thể, kết quả cho thấy nhóm ER(-) có thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh thấp hơn nhóm ER(+). Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm ER(-) là  $57,3 \pm 3,9$  tháng, thấp hơn của nhóm ER (+) là ( $77,4 \pm 1,6$  tháng). Tương tự nhóm PR(-) cũng có thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh thấp hơn nhóm PR(+). Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm PR(-) là  $55,2 \pm 3,6$  tháng, thấp hơn của nhóm PR (+) là ( $80,1 \pm 1,1$  tháng).

Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận bệnh nhân có dương tính với một hoặc hai thụ thể này có thời gian sống thêm lâu hơn bệnh nhân âm tính với hai thụ thể này [84],[89].

Tuy nhiên, kết quả phân tích của P.V.Bùng cho thấy tỷ lệ di căn hạch khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa ER(-) và ER(+), tương tự như vậy

giữa PR(-) và PR(+) [101], kết quả trên do nghiên cứu này chỉ phân tích các yếu tố liên quan đến di căn hạch, nên không kết luận được thụ thể nội tiết có liên quan đến thời gian sống thêm hay không, có là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung hay không?

Nghiên cứu của chúng tôi có cùng kết luận với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới, khi vắng mặt một hoặc cả thụ thể ER, PR là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư nội mạc tử cung [95],[106],[107],[108]. Nghiên cứu của Yanli Zhang và Huvila J còn cho thấy yếu tố này còn có liên quan nhiều hơn đến thời gian sống thêm ở giai đoạn bệnh sớm. Đồng thời cũng đã có nhiều nghiên cứu phân tích vai trò của thụ thể nào ER hay PR có ảnh hưởng nhiều hơn đến tiên lượng bệnh [106],[109].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 20/50 trường hợp ER(-)PR(-) có tử vong, trong đó có tới 15/20 trường hợp tử vong kèm theo di căn, 2/20 trường hợp tử vong kèm theo cả di căn và tái phát, đây là những trường hợp nặng, có 3 trường hợp có thời gian sống thêm dưới 12 tháng. Kết quả này củng cố nhận định sự vắng mặt của thụ thể ER, PR là một yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư nội mạc tử cung.

#### ***4.3.8. Liên quan của giai đoạn bệnh***

Nghiên cứu của chúng tôi chia giai đoạn bệnh thành hai nhóm, giai đoạn Ia, giai đoạn Ib và II. Kết quả cho thấy giai đoạn Ib và II có nguy cơ tử vong, tái phát, di căn cao hơn giai đoạn Ia có ý nghĩa thống kê. Nguy cơ tử vong của giai đoạn Ib và II cao gấp 3,37 lần giai đoạn Ia (OR=3,37;95%CI:1,36-8,37). Nghiên cứu của Lee JK cho kết quả giai đoạn III có nguy cơ tử vong cao gấp 3,29 lần giai đoạn Ia (OR=3,29;95%CI:2,86-3,80), giai đoạn II có nguy cơ tử vong cao gấp 1,77 lần giai đoạn Ia



(OR=1,77;95%CI:1,5-2,1), giai đoạn Ib có nguy cơ tử vong cao gấp 1,75 lần giai đoạn Ia (OR=1,75;95%CI:1,5-2,4) [79]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của Lee JK.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn Ib và II có nguy cơ tái phát cao gấp 4,76 lần giai đoạn Ia (OR=4,76;95%CI:1,29-17,51). Cũng phân tích về liên quan giữa giai đoạn bệnh và tái phát, nghiên cứu của Cattaneo R cho kết quả tỷ lệ tái phát càng cao ở các giai đoạn bệnh càng muộn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê cụ thể là ở giai đoạn Ia, tỷ lệ tái phát chiếm 5,3%, ở giai đoạn Ib và II, tỷ lệ tái phát chiếm 9,4% [110]. Tương tự, nghiên cứu của Marcos SJ cũng công bố tỷ lệ tái phát ở giai đoạn I là 7,4% trong khi tỷ lệ tái phát ở giai đoạn III là 13,1% khi theo dõi 147 bệnh nhân trong 5 năm [111].

Phân tích về thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ, nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh trung bình của giai đoạn Ia là cao nhất, khác biệt so với giai đoạn Ib và II có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống thêm toàn bộ ở giai đoạn Ia là  $76,4 \pm 2,0$  tháng, giảm ở giai đoạn Ib là  $59,0 \pm 4,4$  tháng và thấp nhất ở giai đoạn II là  $67,4 \pm 4,0$  tháng.

Nhiều nghiên cứu khác cho kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ trên 5 năm cũng giảm dần từ giai đoạn sớm đến giai đoạn muộn. Nghiên cứu của Gayar OH theo dõi trên 949 bệnh nhân giai đoạn I, II, thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh và toàn bộ trên 5 năm của giai đoạn I là 95% và 89%, tương tự, của giai đoạn II là 82% và 84% [78]. Han KH theo dõi thấy rằng tỷ lệ sống thêm không bệnh trên 5 năm ở giai đoạn I là 91%, giảm dần ở các giai đoạn muộn hơn, ở giai đoạn IV, tỷ lệ này là 52,5% [93]. Tương tự,

Suwanit T đưa ra tỷ lệ sống thêm toàn bộ trên 5 năm của giai đoạn I là 87,8%, của giai đoạn II là 77,5% [88].

Nghiên cứu trên số lượng lớn bệnh nhân (52630 bệnh nhân), nghiên cứu đa trung tâm [Köbel M](#) và cộng sự của công bố tỷ lệ sống thêm toàn bộ trên 5 năm của giai đoạn I là 90%, giai đoạn II là 74%, giai đoạn III là 57%, giai đoạn IV là 20% [95].

Nhiều nghiên cứu khác tiến hành theo dõi ung thư nội mạc tử cung ở các giai đoạn khác nhau cũng cho kết quả tương tự.

Giai đoạn bệnh trong ung thư nội mạc tử cung được phân chia dựa trên mức độ xâm lấn u, yếu tố xâm lấn u đã được phân tích và cho kết quả có liên quan đến tiên lượng bệnh. Việc đưa ra phác đồ điều trị cũng dựa trên giai đoạn bệnh.

Cho đến nay, với hệ thống phân loại luôn được cập nhật chỉnh sửa, giai đoạn bệnh đóng vai trò quan trọng trong thiết lập phác đồ điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh ung thư nội mạc tử cung.

Các nghiên cứu đã khẳng định giai đoạn bệnh là yếu tố có liên quan mật thiết đến tiên lượng bệnh trong ung thư nội mạc tử cung [79],[68],[96].

#### ***4.3.9. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan tới ung thư nội mạc tử cung***

Phân tích đa biến trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả thụ thể hormon PR, thể mô bệnh học và di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ. Mặc dù các yếu tố còn lại cho kết quả không có liên quan trong phân tích đa biến nhưng đều có liên quan trong phân tích đơn biến.

Phân tích đa biến cho kết quả khác nhau có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ ở hai nhóm có và vắng mặt thụ thể PR, trong phân tích đơn biến, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có thụ thể PR(-) là  $55,2 \pm 3,6$  tháng, thấp hơn thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có thụ thể PR (+) ( $80,1 \pm 1,1$  tháng).

Nghiên cứu của Amany Salama cũng khẳng định thụ thể hormon là yếu tố có ảnh hưởng nhiều đến tiên lượng bệnh, cụ thể là sự vắng mặt của thụ thể hormon liên quan đến tiên lượng xấu của bệnh, nghiên cứu này cũng cho kết quả là thụ thể PR là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư nội mạc tử cung với  $p=0,009$ , trong khi đó thụ thể ER không là yếu tố tiên lượng độc lập. Nghiên cứu này còn ghi nhận mối liên quan giữa thụ thể PR và di căn hạch [112].

Nghiên cứu phân tích mối liên quan của ER PR với một số yếu tố tiên lượng khác thấy rằng ER, PR có liên quan đến một số yếu tố như thể mô bệnh học, độ mô học, sự xuất hiện của ER, PR đi kèm với độ mô học và thể mô bệnh học có tiên lượng tốt [108]. Có thể chính vì vậy mà nhóm ER(+)  
PR(+) thường có thời gian sống thêm dài hơn nhóm ER(-)  
PR(-).

Nhiều nghiên cứu cũng khẳng định thụ thể PR là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư nội mạc tử cung, tăng nồng độ PR liên quan đến tăng thời gian sống thêm, giảm nguy cơ tái phát, di căn [106],[109].

Phân tích đa biến đã cho thấy ảnh hưởng của yếu tố PR rõ hơn hẳn yếu tố ER đến tiên lượng của ung thư nội mạc tử cung, cụ thể là sự vắng mặt của PR là yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ trong ung thư nội mạc tử cung.

Thể mô bệnh học trong nghiên cứu của Amany S cũng là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư nội mạc tử cung. Nghiên cứu này chia thể mô bệnh học thành hai nhóm ung thư thể nội mạc và không nội mạc. Thể không nội mạc có tiên lượng xấu hơn thể nội mạc với  $p=0,007$ . Nghiên cứu này còn công bố mức độ xâm lấn u và di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập với  $p$  lần lượt là 0,04 và 0,012 [112].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể mô bệnh học là yếu tố tiên lượng độc lập với  $p < 0,001$ , cụ thể thể không phải nội mạc là yếu tố tiên lượng xấu làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ.

Trong phân tích đơn biến thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không phải thể nội mạc ( $55,6 \pm 5,2$  tháng) thấp hơn thời gian sống thêm toàn bộ của thể nội mạc ( $74,3 \pm 1,8$  tháng), kết quả cũng tương tự đối với thời gian sống thêm không bệnh. Nghiên cứu trong nước gần đây của N.P.T.Thúy cũng đưa ra tỷ lệ ung thư nội mạc tử cung thể nội mạc chiếm 72,8% và thể mô bệnh học này cũng có tiên lượng xấu hơn [113].

Nghiên cứu của chúng tôi mặc dù tỷ lệ di căn hạch chiếm 9,1% nhưng là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Phân tích đơn biến cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có di căn hạch là  $35,6 \pm 5,8$  tháng thấp hơn hẳn thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không có di căn hạch ( $74,2 \pm 1,7$  tháng). Kết quả phân tích đa biến và đơn biến khẳng định di căn hạch là yếu tố tiên lượng trong ung thư nội mạc tử cung.

Nhiều nghiên cứu cũng đã khẳng định di căn hạch là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư nội mạc tử cung, chính vì vậy vai trò của nạo vét hạch một cách hệ thống trong phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung đóng vai trò quan trọng và cần thiết, nhất là ở giai đoạn sớm nhằm cải thiện thời gian sống thêm

cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu về phẫu thuật nội soi điều trị ung thư nội mạc tử cung, với tỷ lệ hạch di căn chiếm 6,96% việc kết hợp vét hạch chậu đã được thực hiện [113].

Chia nhóm nguy cơ trong ung thư nội mạc tử cung, tuổi là yếu tố được cân nhắc, nhiều nghiên cứu cho thấy tuổi từ 50 đến 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao [68],[114].

Nghiên cứu của Tae Wook Kong và cộng sự phân tích các yếu tố nguy cơ và chia ra hai nhóm có nguy cơ cao và nhóm có nguy cơ thấp, sự phân chia này dựa trên tuổi và số lượng các yếu tố nguy cơ [115].

[Lobna Ouldamer](#) và cộng sự theo dõi hơn 10 năm trên số lượng lớn (1207) bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung các giai đoạn từ I đến III phân theo FIGO, áp dụng điều trị phẫu thuật có hoặc không nạo vét hạch kết hợp với hóa xạ trị hỗ trợ. Theo dõi dựa trên đánh giá tình trạng tái phát, di căn và tử vong thấy rằng các yếu tố có liên quan đến tiên lượng bệnh và là yếu tố tiên lượng độc lập bao gồm mức độ xâm lấn u, di căn hạch và thể mô bệnh học. Nhóm bệnh nhân có tiên lượng nặng là nhóm có nguy cơ cao được theo dõi chặt chẽ thấy rằng trong 2 năm đầu có tới 70% bệnh nhân xuất hiện tái phát, thời điểm hay gặp tái phát nhất là 9 tháng. Trong nhóm này có tới 50% bệnh nhân tử vong trong 1 năm đầu, số còn lại chỉ có 30% sống trên 5 năm [116].

Nhiều nghiên cứu khác theo dõi nhóm bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung dựa trên tình trạng tái phát và di căn thấy rằng có một số yếu tố tiên lượng độc lập như thể mô bệnh học, độ mô bệnh học, thụ thể hormone là yếu tố tiên lượng độc lập. Những trường hợp có tiên lượng xấu là nhóm tập trung nhiều yếu tố trên.

Phân tích đa biến để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư nội mạc tử cung có thể dựa trên đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ hay thời gian sống thêm không bệnh, đồng thời có thể đánh giá tỷ lệ tử vong, tái phát hoặc di căn.

Từ các kết quả phân tích này các nghiên cứu cũng đưa ra phác đồ điều trị áp dụng cho từng nhóm tùy thuộc có nguy cơ cao hay thấp [116], [117], [118].

## KẾT LUẬN

Qua theo dõi 186 bệnh nhân ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I, II với tỷ lệ giai đoạn IA, IB, II tương ứng với tỷ lệ 51,6%, 25,3%, 23,1% (theo phân chia giai đoạn của FIGO 2009), nhóm đối tượng được điều trị theo phác đồ của bệnh viện K, chúng tôi rút ra một số kết luận về kết quả điều trị cũng như các yếu tố tiên lượng bệnh như sau:

### 1. Kết quả điều trị ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I,II:

- Tỷ lệ tử vong là **15,1%**, (28/186 bệnh nhân), trong đó phần lớn nguyên nhân do di căn. Tỷ lệ tái phát là **8,1%** (15/186 bệnh nhân), vị trí tái phát hay gặp nhất là hạch ổ bụng (8/15 bệnh nhân). Tỷ lệ di căn là **16,7%** (31/186 bệnh nhân), di căn tại ổ bụng là nhiều nhất (14/31 bệnh nhân). Có 11 trường hợp có kèm cả tái phát và di căn trong đó có 9/11 trường hợp tử vong.

- Tỷ lệ có thời gian sống thêm không bệnh trên 5 năm ( $DFS \geq 5$  năm) chiếm **74,6%**. Tỷ lệ có thời gian sống thêm toàn bộ trên 5 năm ( $OS \geq 5$  năm) chiếm **79,9%**.

### 2. Một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô nội mạc tử cung:

- Chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi ở tỷ lệ tử vong, nhóm tuổi  $> 50$  có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm dưới 50 tuổi.

- Tương tự chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kích thước u ở tỷ lệ tử vong. Thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ ở nhóm u chiếm toàn bộ buồng tử cung thấp nhất.

- Mức độ xâm lấn  $> 1/2$  lớp cơ có nguy cơ tử vong, tái phát, di căn cao hơn, thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ thấp hơn mức độ xâm lấn  $\leq 1/2$  lớp cơ.

- Nhóm có di căn hạch có nguy cơ tử vong, tái phát, di căn cao hơn, thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ thấp hơn nhóm không có di căn hạch.

- Thể không phải nội mạc có nguy cơ tử vong và di căn cao hơn, thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ thấp hơn thể nội mạc.

- Độ mô học thấp có nguy cơ tử vong và di căn cao hơn, thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ thấp hơn nhóm độ mô học cao và vừa.

- Nhóm ER(-)PR(-) có nguy cơ tử vong, tái phát, di căn cao hơn, thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ thấp hơn nhóm nhóm ER(+)PR(+).

- Một số yếu tố tiên lượng chỉ khác nhau ở tỷ lệ tử vong như tuổi, kích thước u. Độ mô học và thể mô bệnh học khác nhau ở tỷ lệ tử vong và di căn.

- Phân tích đa biến thấy rằng thụ thể PR, thể mô bệnh học và di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư biểu mô nội mạc tử cung.



## **KIẾN NGHỊ**

1. Tiếp tục đánh giá kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung với thời gian theo dõi dài hơn, đối tượng nghiên cứu rộng hơn, cả giai đoạn sớm và muộn áp dụng các phương pháp điều trị tiên tiến hơn để có thêm những kết luận phong phú về kết quả điều trị.
2. Nghiên cứu phân tích mối liên quan của một số yếu tố tiên lượng khác về sinh học phân tử nhằm có định hướng tốt hơn và nâng cao hiệu quả trong điều trị ung thư nội mạc tử cung.

## ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Qua theo dõi 186 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, II được điều trị bằng các phương pháp phẫu thuật, phối hợp tia xạ và hóa chất, kết quả nghiên cứu cho thấy mặc dù đã được điều trị theo đúng phác đồ nhưng vẫn có 28/186 (15,1%) các trường hợp tử vong, 15/186 (8,1%) các trường hợp tái phát, 31/186 (16,7%) các trường hợp di căn. Tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh trên 5 năm là 74,6%, sống thêm toàn bộ trên 5 năm là 79,9%. Từ kết quả này, những bác sỹ chuyên ngành cần nghiên cứu đưa ra những phương pháp điều trị hiệu quả hơn nữa nhằm giảm tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

2. Luận án đã chứng minh được mối liên quan rõ ràng của nhiều yếu tố với tiên lượng bệnh. Thể mô bệnh học không phải nội mạc có nguy cơ tử vong cao gấp 4,1 lần thể nội mạc. Độ mô học thấp có nguy cơ tử vong cao gấp 4,9 lần độ mô học cao và vừa, nhóm thụ thể ER(-)PR(-) có nguy cơ tử vong cao gấp 24 lần nhóm ER(+)PR(+), có di căn hạch có nguy cơ tử vong cao gấp 11,9 lần không có di căn hạch. Đồng thời phân tích đa biến cho thấy thể mô bệnh học, thụ thể PR, di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư nội mạc tử cung. Xác định được các yếu tố tiên lượng trong quá trình điều trị là vô cùng quan trọng giúp nâng cao hiệu quả điều trị.

## **DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU**

1. Trần Giang Châu, Nguyễn Văn Tuyên (2014). Liên quan di căn hạch với tít mô bệnh học, độ mô học và hóa mô miễn dịch (ER, PR) của ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I,II. *Tạp chí Y học Thực hành*, 10(937), tr. 12-16.
2. Trần Giang Châu, Bùi Diệu, Nguyễn Văn Tuyên (2016). Liên quan di căn hạch với kích thước khối u, mức độ xâm lấn cơ và mạch của ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I,II. *Tạp chí Y học Thực hành*, 11(1027), tr 49-51.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận (2010). Ung thư nội mạc tử cung. *Điều trị nội khoa Bệnh Ung Thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 200-202.
2. Bùi Diệu (2011). Ung thư nội mạc tử cung. *Một số bệnh ung thư phụ nữ*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 62-71.
3. Nguyễn Văn Hiếu và CS (2010). Ung thư nội mạc tử cung. *Điều trị phẫu thuật bệnh Ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 356-360.
4. Bùi Diệu, Nguyễn Văn Tuyên (2016). Hướng dẫn và chẩn đoán một số bệnh ung thư thường gặp. *Ung thư nội mạc tử cung*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 324-333.
5. Muggia H, Oliva E (2009). Uterine Cancer Screening, Diagnosis, and Treatment. Humana Press, 51-85.
6. Trần Văn Thuận, Lê Văn Quảng (2019). Hướng dẫn và chẩn đoán một số bệnh ung thư thường gặp. *Ung thư nội mạc tử cung*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 327-336.
7. Carey MS, Gawlik C, FungKee FM et al (2006). Gynecology Cancer Site Group, Systemic Review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 101, 158-167.
8. Tejerizo GA, Jimenez JS, Munoz JL (2013). Overall survival and disease free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients.
9. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D et al (2007). The prognostic value of PTEN, p53 and beta – catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*, 17, 697-704.

10. World Health Organization classification of tumour (2003). Pathology and Genetics of tumours of the Breast and Female Genital Organs, 221-230.
11. Lurain John R (2007). Uterine cancer. Berek & Novak's Gynecology, 14th edition 1379-1381. William & Wilkins.
12. Robertson G (2003). Screening for endometrial cancer. The medical journal of Australia, 178(12), 657-659
13. Nikura H, Okamura C, Utsunomiya H (2004). Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol, 92, 660-674.
14. Thomas W, Patrica J, Franco M et al (2001). Cancers of the uterine body. Cancer Principles and Practice of Oncology, 6th edition, William & Wilkins, 2, 1573-1593.
15. Blecharz P, Brandys P, Urbanski K (2011). Vaginal and pelvic recurrences in stage I and II endometrial carcinoma- survival and prognostic factors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 32(4), 403-7.
16. Wui-Jin Koh et al (2018). Uterine Neoplasms Version. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*.
17. Shaoliang Yang, Haiyan Wang, Dajin Li (2019). Role of Endometrial Autography in Physiological and Pathophysiological Processes. *Journal Cancer*, 10(15), 3459-3471.
18. [Delpech Y](#), [Barranger E](#) (2010). Management of lymph nodes in endometrioid uterine cancer. *Curr Opin Oncol*, 22(5), 487-489.
19. Robert AS, Carmen T, Kay J Park (2019). Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*, 38(1), 64-74.

20. Bakhsh S, Kinloch M, Hoang LN (2016). Histopathological features of endometrial carcinomas associated with POLE mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathology*. 68,916–24.
21. Havrilesky LJ, Cragan JM, Calingaert B et al (2007). The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/ serosal metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 104, 401-405.
22. Tatsuya K, Hidemichi Watari, Daisuke Endo (2012). New revised FIGO 2008 staging system for endometrial cancer produces better discrimination in survival compared with the 1988 staging system. *Journal of Surgical Oncology*, 106(8), 126-138.
23. Xiao T, Lanbo Z, Qi Wang (2019). Validation of Molecular Typing for Endometrial Screening Test that Predicts Benign and Malignant Lesions. *Front Oncol*, 9, 561-9.
24. Union for International cancer control (2017). TNM Classification. *TNM Classification of Malignant tumors*. John Wiley & Sons, 6-10.
25. Lachance JA, Stukkenborg GJ et al (2008). A cost effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 108, 77-83.
26. Bùi Diệu (2015). Ung thư thân tử cung. *Xạ trị một số bệnh ung thư phụ khoa, tiết niệu*. Nhà xuất bản Y học, 95-106.
27. Bùi Diệu (2014). Ung thư thân tử cung- Điều trị. *Thực hành xạ trị một số bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học, 267.
28. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A (2007). Paraaortic lymphadenectomy may improve disease related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 107, 253-259.

29. Nick Johnson, Andrew B, Tracie M (2011). Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, (10),135-139.
30. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA (2006). Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*, 10, 200-208.
31. Daniela M, Virginal F, Marcus E (2019). Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for locally Advanced Endometrial Cancer. *New England J of Medicine*, 380,2317-2326.
32. ChanJK, Urban R, Cheung MK (2007). Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging, How many nodes are enough? A study of 11443 patients. *Cancer J*, 109, 2454-2460.
33. Normula H, Aoki D, Suzuki N (2006). Analysis of clinicopathologic factors predicting paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 16, 799-804.
34. Awtrey CS, Candugog MG, Leitao MM et al (2006). Surgical resection of recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 102, 480-488.
35. Ballester M, Koskas M, Coutant C et al (2010). Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy?. *BMC Cancer*, 10465
36. Bingyi Yang, Boer Shan (2016). Predicting Predicting Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer Using Serum CA125 Combined with Immunohistochemical Markers PR and Ki67, and a Comparison with Other Prediction Models. *Plos one*, 11(5), 137-145.
37. Maccauro M, Lucignani G (2005). Sentinel lympho node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc- labelled albumen nanocoloid in endometrial cancer. *European J of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 32, 569-574.

38. Dusenbery KE, Potish RA, Gold DG (2005). Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*, 96, 635-642.
39. Fanning J (2001). Long-Term Survival of Intermediate Risk Endometrial Cancer (Stage IG3, IC, II) Treated with Full Lymphadenectomy and Brachytherapy without Teletherapy. *Gyneocologic Oncology*, 82(2), 371-374.
40. Horowitz NS, Peters WA, Smith MR (2002). Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial cancer. *Obster Gynecol*, 99, 235-240.
41. Jolly S, Varga C, Kumar T (2005). Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 97(3), 887-92.
42. Thomas W, Patrica J, Franco M et al (2001). Cancers of the uterine body. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th edition, William & Wilkins, 2, 1573-1593.
43. [Matthew M, Harkenrider, Alec M](#) (2017). Adjuvant Vaginal Brachytherapy for Early Stage Endometrial Cancer: A Comprehensive Review. *Brachy therapy*, 16(1),95-108.
44. Solhjem MC et al (2004). Vaginal cuff HDR brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment for patients with surgical stage I endometrial cancer. *Radian Oncology*, 60(1), 213-214.
45. Sabater S, Andrew I (2017). Vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer – a technically easy treatment? *Cancer Management and Reseach*, 9, 351-362.
46. [Xiang M, English DP, Kidd EA](#) (2019). Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 154(3), 487-494.



47. [Nicoletta Colombo, Carien Creutzber](#) (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 26(1), 2-30.
48. Alvarez Secord A, Havrilesky LJ (2007). The role of multimodality chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 107, 285-291.
49. Maggi R, Lissoni A, Spina F et al (2006). Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high risk endometrial carcinoma: results of a randomized trial. *Br J cancer*, 95, 266-71.
50. Vicky M et al (2017). New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 19, 126-135.
51. Weber B, Mayer F, Bougnous P et al (2003). What is the best chemotherapy regimen in advanced or recurrent endometrial carcinoma? Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 22, 453 -456
52. Willem J, Leon F, Johanna (2019). Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*, 23, 255-9.
53. Sasumu N, Sagae S, Udagawa Y et al (2008). Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy vs cisplatin –based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 108, 226-233.
54. Awtrey CS, Candugog MG, Leitao MM et al (2006). Surgical resection of recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 102, 480-488.
55. Hauspy J, Waldo J, Barry R (2010). Laparoscopic Surgery for Endometrial Cancer: A Review. *JOGC*. 32(6), 570-9.
56. Lachance JA, Stukkenborg GJ et al (2008). A cost effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 108, 77-83

57. [Christine M, Bestvina, Fleming G](#) (2016). Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *Oncologist*, 21(10), 1250-1259.
58. Lurain JR (2007). Uterine cancer. *Berek & Novak's Gynecology*, 14th edition, William and Wilkin, 1379-1381.
59. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K et al (2006). Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancer. *Brit J Cancer*, 94, 642-646.
60. [Miyamoto M, Takano M, Tsuda H](#) (2019). The Haphazard Pattern in Grade-3 Endometrioid Carcinoma Is Associated with Poor Prognosis and Tumor Lymphocyte Infiltration. *Pathol Oncol Res*, 27, 223-7.
61. Peter U (2008). Prognostic Factor in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol*, 34(5), 776-783.
62. Pratibha S Binder (2019). David G Mutch Update on Prognostic Markers for Endometrial Cancer. *Women's Health*, 10(3), 277-288.
63. [AlHilli M, Elson P, Rybicki L](#) (2019). Undifferentiated endometrial carcinoma: a National Cancer Database analysis of prognostic factors and treatment outcomes. *Int J Gynecol Cancer*, 29(7), 1126-1133.
64. Susini T, Amunni G, Molino C et al (2007). Ten years results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma. *Cancer*, 109, 882-890.
65. Babara Geppert (2017). Sentinel Lymph node biopsy in endometrial cancer. Media tryck Lund University, Sweden.
66. [Trovik J, Mauland KK, Werner HM](#) (2012). Improved survival related to changes in endometrial cancer treatment, a 30-year population based perspective. *Gynecol Oncol*, 125(2), 381-7.
67. [Leszek G, Piotr P, Janusz P](#) (2010). Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Arch Med Sciene*, 6(6), 937-944.

68. Elshaikh MA, Al- Wahab Z, Madhi H (2015). Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi- institution study. *Gynecol Oncol*, 136(2), 235-9.
69. Hiura M, Nogawa T, Matsumoto T (2010). Long-term survival in patients with para aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 20(6), 1000-5.
70. Jalloul RJ, Elshaikh MA, Ali-Fehmi R (2012). Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: case series and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 22(5), 812-818.
71. [Elshaikh MA](#), [Vance S](#), [Suri JS](#) (2014).Phys Improved survival endpoints with adjuvant radiation treatment in patients with high-risk early-stage endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol*. 1,88(2),351-6
72. [Abu-Lubad MA](#), [Jarajreh DA](#), [Helaly GF](#) (2019). Human papillomavirus as an independent risk factor of invasive cervical and endometrial carcinomas in Jordan.*J Infect Public Health*, 2(10), 246-251
73. Gottwald L, Kubiark R, Pasz WG (2013). The value of progesterone and estrogen receptors expression in tissue microarray method in prognosis of patients with endometrioid endometrial cancer. *Ginekol Pol*, Feb, 84(2), 95-101.
74. [Weelden WJ](#), [Reijnen C](#), [Pijnenborg JM](#) (2019). Predictive value of estrogen and progesterone receptors in endometrial hyperplasia and cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 26(8),111-20.
75. [Salama A](#), [Arafa M](#), [ElZahaf E](#) (2019). Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. *J Panthol Transl Med*, 53(3),164-172.

76. [Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas IE](#) (2015). Is mucinous adenocarcinoma of the endometrium a risk factor for lymph node involvement? A multicenter case-control study. *Int J Clin Oncol*, 20(4),782-9.
77. [Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M](#) (2017). Assessing the Risk of Occult Cancer and 30-day Morbidity in Women Undergoing Risk-reducing Surgery: A Prospective Experience. *J Minim Invasive Gynecol*. 24(5), 837-842.
78. [Gayar OH, Patel S, Schultz D, Mahan M](#) (2014). The impact of tumor grade on survival end points and patterns of recurrence of 949 patients with early-stage endometrioid carcinoma: a single institution study. *Int J Gynecol Cancer*, 24(1),97-101.
79. [Lee JK, Ghanem AI, Modh A](#) (2017). The impact of adjuvant vaginal brachytherapy in women with Stage II uterine endometrioid carcinoma: Results of a National Cancer Database analysis. *Brachytherapy*, 1538-4721 (17), 30486-5.
80. [Lee JY, Cohn DE, Kim Y](#) (2014). The cost-effectiveness of selective lymphadenectomy based on a preoperative prediction model in patients with endometrial cancer: insights from the US and Korean healthcare systems. *Gynecol Oncol*135(3):518-24
81. [Nieto K, Adams W, Pham N](#) (2017). Adjuvant therapy in patients with clear cell endometrial carcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol*, 090-8258(17), 31506-8.
82. Tayfun T, Tayup S [Oncol Lett](#) (2015). Survival analysis of pelvic lymphadenectomy alone versus combined pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients exhibiting endometrioid type endometrial cancer. *Onco Lett*, 9(1), 355–364.

83. [Courtney Brooks M](#) (2014). Para-aortic lymph node dissection for women with endometrial adenocarcinoma and intermediate- to high-risk tumors: does it improve survival? *Int J Gynecol Cancer*, 24(1), 91-96.
84. [Klopp AH](#), [Jhingran A](#), [Ramondetta L](#) (2009). Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol*. 115(1), 6-11.
85. [Hiura M](#), [Nogawa T](#), [Matsumoto T](#) (2010). Long -term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 20(6),1000-5.
86. [Lee JH](#), [Lee HC](#), [Kim SH](#) (2015). Postoperative Radiotherapy Alone Versus Chemoradiotherapy in Stage I-II Endometrial Carcinoma: An Investigational and Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Res Treat*. 47(2), 298-305.
87. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC (2000). Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. PostOperative Radiotherapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet Apr 22*, 355(9213): 1404-11.
88. [Suwanit Therasakvichya](#), [Sompop Kuljarusnont](#) (2016). Clinical outcomes of stage I endometrial carcinoma patients treated with surgery alone: Siriraj Hospital experiences. *J Gynecol Oncol*, 27(5), 36-40.
89. [Kong A](#), [Johnson N](#), [Kitchener HC](#), [Lawrie TA](#) (2012). Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 14(3), 231- 238.

90. [Borghesi Y](#), [Narducci F](#), [Bresson L](#) (2015). Managing Endometrial Cancer: The Role of Pelvic Lymphadenectomy and Secondary Surgery. *Ann Surg Oncol*, 22 Suppl 3:S936-43.
91. [Lester-Coll NH](#), [Young MR](#), [Park HS](#) (2017). Adjuvant Therapy Use and Survival in Stage II Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 27(9), 1904-1911.
92. Kim J, Lee KJ, Park KR(2016). Treatment outcomes after adjuvant radiotherapy following surgery for patients with stage I endometrial cancer. *Radial Oncol J*, 10(5), 212-18.
93. Elshaikh MA, Al- WahabZ, Mahdi H (2015). Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: multi institution study. *Gynecol Oncol*, 136(2), 235-239
94. Han KH, Kim HS, Lee M (2017). Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stage IA and IB. *Medicine*, 96(21), 986-996.
95. [Köbel M](#), [Atenafu EG](#), [Rambau PF](#) (2016). Progesterone receptor expression is associated with longer overall survival within high-grade histotypes of endometrial carcinoma: A Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC) study. *Gynecol Oncol*. 141(3),559-63.
96. [Haley L](#), [Burmeister C](#), [Buekers T](#) (2017). Is Older Age a Real Adverse Prognostic Factor in Women With Early-Stage EndometrialCarcinoma? A Matched Analysis. *Int J Gynecol Cancer*,27(3):479-485.
97. [Amato NA](#), [Partipilo V](#), [Mele F](#) (2009). Lymphadenectomy as an alternative to adjuvant radiotherapy in early stage endometrial cancer at high risk of recurrent lymphatic metastases (stage I). *Minerva Ginecol*, 61(1), 1-12.

98. [McGunigal M](#), [Liu J](#), [Kalir T](#) (2016). Survival Differences Among Uterine Papillary Serous, Clear Cell and Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma Endometrial Cancers: A National Cancer Database Analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 18(5), 68-79.
99. Lee JH, Lee HC, Kim SH (2015). Postoperative Radiotherapy Alone Versus Chemoradiotherapy in stage I-II Endometrial Carcinoma: An Investigational and Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Res Treat*, 47(2), 298-305.
100. [Versluis MA](#), [de Jong RA](#), [Plat A](#) (2015). Prediction model for regional or distant recurrence in endometrial cancer based on classical pathological and immunological parameters. *Br J Cancer*, 113(5), 786-93
101. Phạm Văn Bùng (2011). *Nghiên cứu di căn hạch chậu của Carcinôm nội mạc tử cung giai đoạn I-II, Luận án tiến sĩ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
102. [Cybulska P](#), [Stasenko M](#), [Alter R](#) (2018). Brain metastases in patients with low-grade endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol Rep*, 26 (26), 87-90.
103. [McGunigal M](#)<sup>1</sup>, [Liu J](#), [Kalir T](#) (2017). Survival Differences Among Uterine Papillary Serous, Clear Cell and Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma Endometrial Cancers: A National Cancer Database Analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 27(1). 85-92.
104. [Rauh-Hain JA](#), [Vargas RJ](#), [Clemmer J](#) (2016). Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2016,39(1),43-8.
105. [Visser NC](#), [Bulten J](#), [van der Wurff A](#) (2015). Pipelle Prospective ENDOMETrial carcinoma (PIPENDO) study, pre-operative recognition of high risk endometrial carcinoma: a multicentre prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2015 Jun 30,15, 487.

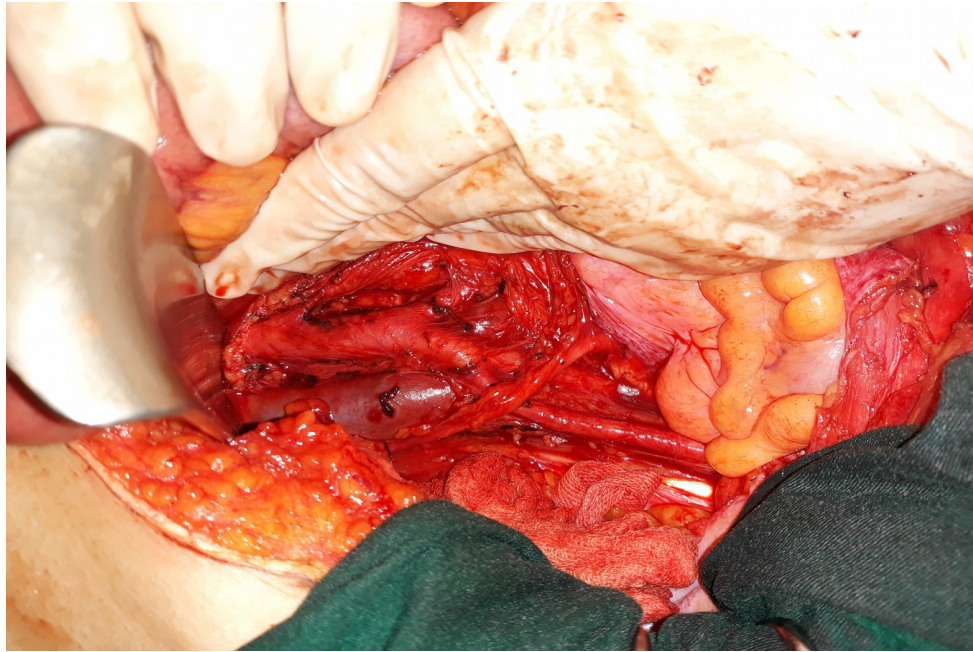


106. [Yanli Zhang](#), [Dong Zhao](#), [Changguo Gong](#) (2015). Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 13, 208.
107. Tạ Văn Tờ, Đặng Thế Căn, Chu Hoàng Hạnh (2014). Nghiên cứu thụ thể estrogen và progesteron trong carcinom nội mạc tử cung bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 6, 56-59.
108. Lê Văn Phúc (2015). Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và tỷ lệ bộc lộ các thụ thể ER, PR trong ung thư biểu mô nội mạc tử cung, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
109. [Huvila J](#), [Talve L](#), [Carpén O](#) *Gynecol Oncol* (2013). Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.*, 2130(3):463-9.
110. [Cattaneo R](#), [Hanna RK](#), [Jacobsen G](#) (2014). Interval between hysterectomy and start of radiation treatment is predictive of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15, 88(4), 866-71.
111. Marcos SJ, Lopez Fernandez JA, Sanchez P (2016). Does the type of Surgical Approach and the Use of Uterine Manipulator Influence the Disease Free Survival and Recurrence Rate in early stage Endometrial Cancer? *Int J Gynecol Cancer*, 26(9), 1722-1726.
112. [Amany Salama](#), [Mohammad Arafa](#), [Eman ElZahaf](#) (2019). Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. *J Panthol Trans Med*, 53(3), 164-172.
113. Ngô Phan Thanh Thúy (2019). Điều trị ung thư nội mạc tử cung bằng phẫu thuật nội soi tại bệnh viện phụ sản trung ương từ 2014 đến 2018, Luận văn chuyên khoa II, Trường Đại Học Y Hà Nội.



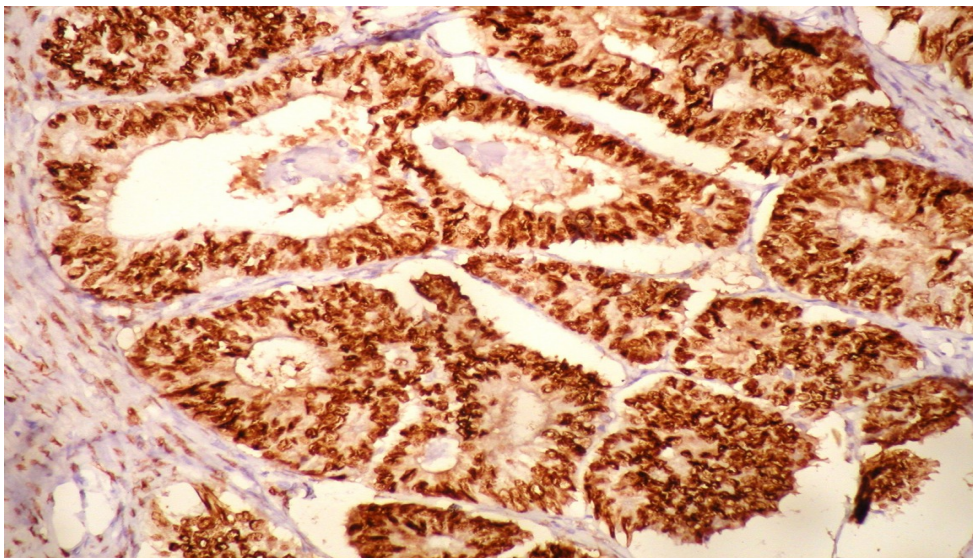
114. Vũ Đình Giáp (2016). Nhận xét kết quả điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn III, IV tại bệnh viện K, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
115. Tae Wook Kong, Suk-Joon Chang, Jiheum Pae (2015). Risk group criteria for tailoring adjuvant treatment in patients with endometrial cancer: a validation study of the Gynecologic Oncology Group criteria. *J Gynecol Oncol*, 26 (1), 32-39.
116. [Lobna Ouldamer](#), [Sofiane Bendifallah](#), [Gilles Body](#) (2016). Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the FRANCOGYN study group. *British Journal of Cancer*, 115, 1296-1303.
117. Vicky M, Angela K, Robert M (2017). New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 19, 125-30.
118. Naveena S, LynnH, Richard Z (2019). Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other than tumor Type and Grade). *In J Gynecol Pathol*, 38(1), 93-113.

## MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



*BN Trần Thị L, năm sinh 1955*

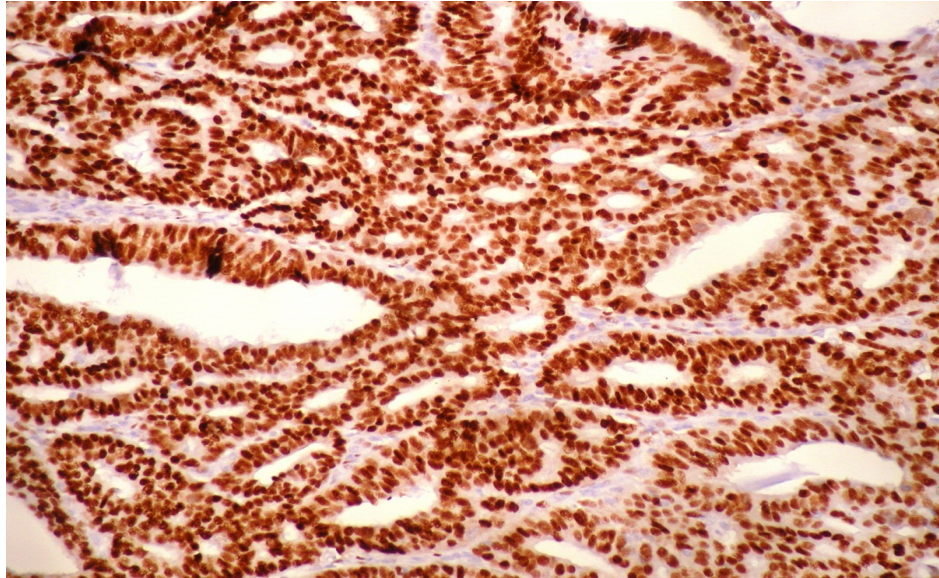
Vết hạch chủ bụng trong phẫu thuật UTNMTC



*BN Nguyễn Thị T, năm sinh 1945*

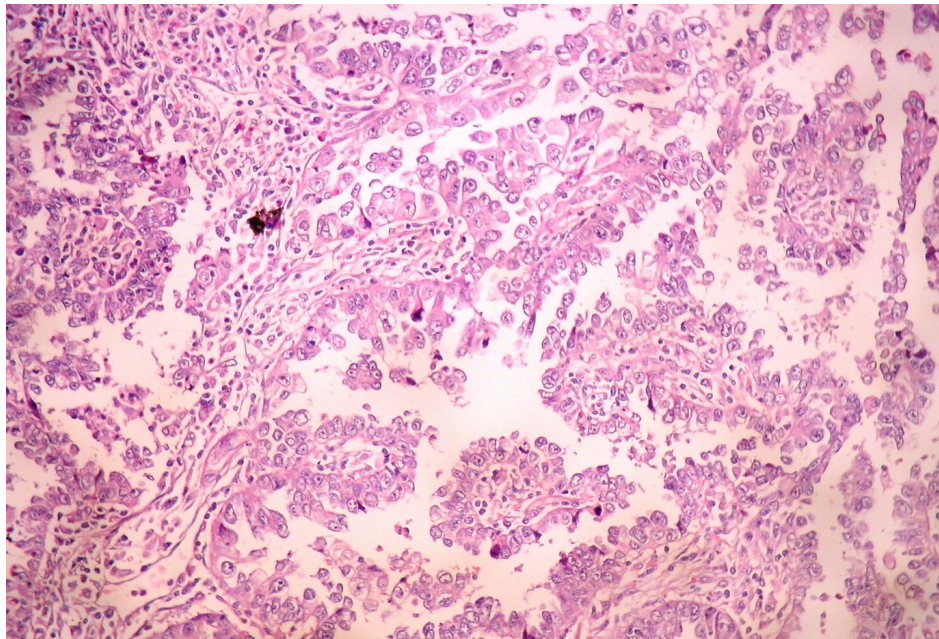
UTBM dạng NM, độ 1, nhuộm PR, nhân bắt màu(+++);





*BN Lê Minh T, năm sinh 1969*

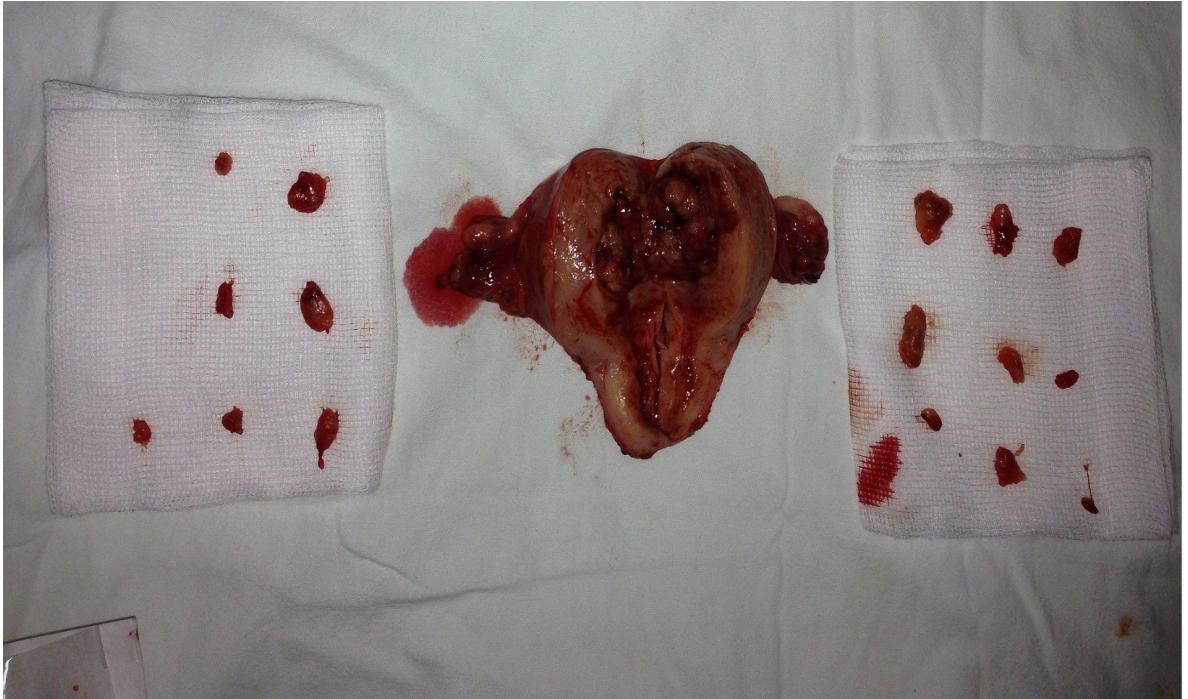
UTBM tuyến dạng NM. Nhuộm ER. Nhân bắt màu(+++)



*BN Đỗ Thị H, năm sinh 1949*

UTBM tuyến thanh dịch HE x 300.





*BN Vũ Thị C, năm sinh 1951*

Bệnh phẩm tử cung và hạch chậu sau phẫu thuật



*BN Trần Thị X, năm sinh 1949*

Bệnh phẩm tử cung, hạch chủ bụng và hạch chậu sau phẫu thuật

## Phụ lục

# BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

### I

Họ và tên BN:..... Tuổi:..... Số hồ sơ:.....

Địa chỉ:.....

Nghề nghiệp:..... Trình độ học vấn:.....

### II

Tuổi có kinh đầu:....., Tuổi lập gia đình:..... Tuổi hết kinh:.....

PARA:.....

Dùng thuốc tránh thai: có  không  Thời gian dùng:..... Loại thuốc:.....

Bệnh cao huyết áp: có  không  Từ năm nào.....

Bệnh tiểu đường: có  không  Từ năm nào.....

Bệnh nội khoa khác:

Cân nặng:....., Chiều cao:.....

### III

Lý do nhập viện:.....

Thời gian từ lúc phát hiện bệnh đến lúc nhập viện:.....

Các xét nghiệm:.....

Siêu âm ổ bụng: có  không ; Bất thường ở nội mạc tử cung: có  không

Nạo TC sinh thiết: Carcinôm tuyến grad 1

Carcinôm tuyến grad 2

Carcinôm tuyến grad 3

Carcinôm kém biệt hóa

Các loại khác

Có thực hiện phết tế bào âm đạo: có  không ; PAP'S + , PAP'S -

### IV

Kích thước tử cung lúc mổ: Dài....., Ngang:....., Dày:.....

Vị trí ung thư khi quan sát lúc mổ:

Đáy tử cung  Eo tử cung

Thành trước tử cung  Lan đến kênh tử cung

Thành sau tử cung  Lan đến cổ trong tử cung

Kích thước ung thư:

Dạng đại thể:

1 cm  4 cm  Chồi sùi

2 cm  5 cm  Viêm loét

3 cm  > 5 cm

Độ xâm lấn của ung thư:

Còn khu trú ở niêm mạc  Xâm lấn đến tai vòi



**BỘ Y TẾ**  
**BỆNH VIỆN K**

**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc.**

-----\*\*\*-----

**GIẤY CAM ĐOAN CHẤP NHẬN PHẪU THUẬT, THỦ THUẬT  
PHƯƠNG PHÁP PHẪU THUẬT/ THỦ THUẬT:**

- Tên tôi là: .....; Sinh năm: .....; Nam/ Nữ: .....
- Số CMND/ CCCD: .....; Ngày cấp: .../.../.....; Nơi cấp: .....
- Địa chỉ: Số nhà .....thôn/ phố ..... xã.....  
huyện ..... tỉnh/TP.....
- Số điện thoại: .....
- Là Người bệnh/ Người nhà người bệnh (Họ và tên): .....;  
Số hồ sơ/ Mã điều trị .....; Đang được khám, điều trị tại  
Khoa ..... – Bệnh viện K, Bộ Y tế.

*Tôi đã trao đổi với bác sĩ và đã được nghe bác sĩ giải thích rõ tất cả các thông tin của cuộc phẫu thuật/ thủ thuật, những nguy cơ có thể xảy ra trong, sau phẫu thuật/ thủ thuật và mức độ thành công của cuộc phẫu thuật/ thủ thuật. Tôi đã hiểu được lý do phẫu thuật/ thủ thuật và đồng ý để bác sĩ phẫu thuật/ thủ thuật cho tôi/ người nhà của tôi.*

*Tôi cũng đã được giải thích rõ rằng có thể phải tiến hành các phẫu thuật/ thủ thuật/ kiểm tra/ điều trị bổ sung trong hoặc sau quá trình thực hiện phẫu thuật/ thủ thuật sau khi có kết quả xét nghiệm của khối u, các điều kiện và/ hoặc tai biến, biến chứng có thể xảy ra. Tôi tự nguyện đồng ý để bác sĩ thực hiện các phẫu thuật/ thủ thuật/ kiểm tra/ điều trị nếu việc đó là cần thiết để cứu tính mạng hoặc ngăn ngừa tai biến, biến chứng nghiêm trọng cho sức khỏe của tôi/ người nhà của tôi.*

*Tôi đã đọc bản cam đoan với tinh thần hoàn toàn tỉnh táo, minh mẫn và tự nguyện. Tôi thật sự thông suốt tất cả các vấn đề mà bác sĩ đã giải thích về tiến trình phẫu thuật/ thủ thuật cho tôi/ người nhà của tôi. Sau khi thảo luận thống nhất với gia đình, tôi cam kết sẽ không có bất kỳ thắc mắc, khiếu nại hoặc khiếu kiện đối với bác sĩ/ nhân viên y tế và Bệnh viện K nếu có tai biến, biến chứng xảy ra, thậm chí tử vong. Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm với quyết định này của mình.*

Người bệnh/ Người nhà người bệnh tự viết: Tôi đồng ý điều trị phẫu thuật, thủ thuật/ Tôi không đồng ý điều trị phẫu thuật, thủ thuật:

.....  
.....

Hà nội, ngày ..... tháng..... năm .....  
**Người bệnh/ Người nhà người bệnh**  
(Ký, ghi rõ họ tên)

**GIẤY CAM ĐOAN CHẤP NHẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

- Tên tôi là: ..... Tuổi:..... Nam/Nữ

- Dân tộc: ..... Ngoại kiều: .....

- Nghề nghiệp: ..... Nơi làm việc: .....

- Địa chỉ: .....

- Là người bệnh/ đại diện gia đình người bệnh/ họ tên là: .....

hiện đang được điều trị tại Bệnh viện K. Sau khi nghe bác sĩ cho biết tình trạng bệnh của tôi/ của người gia đình tôi, tôi tự nguyện viết giấy cam đoan này:

Đồng ý tham gia vào nghiên cứu và dùng những chỉ số đo được vào mục đích nghiên cứu

Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

*(Câu 1 và câu 2 do người bệnh, đại diện gia đình tự viết)*

.....

**GIẤY CAM ĐOAN CHẤP NHẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

- Tên tôi là: ..... Tuổi:..... Nam/Nữ

- Dân tộc: ..... Ngoại kiều: .....

- Nghề nghiệp: ..... Nơi làm việc: .....

- Địa chỉ: .....

- Là người bệnh/ đại diện gia đình người bệnh/ họ tên là: .....

hiện đang được điều trị tại Bệnh viện K. Sau khi nghe bác sĩ cho biết tình trạng bệnh của tôi/ của người gia đình tôi, tôi tự nguyện viết giấy cam đoan này:

Đồng ý tham gia vào nghiên cứu và dùng những chỉ số đo được vào mục đích nghiên cứu

Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

*(Câu 1 và câu 2 do người bệnh, đại diện gia đình tự viết)*

.....



## DANH SÁCH BỆNH NHÂN

<b>STT</b>	<b>HỌ VÀ TÊN</b>	<b>NĂM SINH</b>	<b>SỐ HỒ SƠ</b>
1.	Trần Thị N	1967	37-10
2.	Đặng Thị D	1952	338-10
3.	Nguyễn Thị C	1949	724-10
4.	Nguyễn Thị T	1962	920-10
5.	Lê Thị H	1957	983-10
6.	Trần Thị N	1936	1494-10
7.	Nguyễn Thị C	1955	1577-10
8.	Nguyễn Thị L	1944	1576-10
9.	Nguyễn Thị H	1950	220-08
10.	Lê Thị V	1955	1781-10
11.	Nguyễn Thị T	1973	2198-10
12.	Trương Thị K	1957	3093-10
13.	Phạm Thị Hồng M	1968	3689-10
14.	Nguyễn Thị T	1956	3082-10
15.	Vũ Thị C	1944	3342-10
16.	Bùi Thị N	1935	4046-10
17.	Hà Thị A	1951	4192-10
18.	Hoàng Thị M	1955	4340-10
19.	Tạ Thị H	1949	5033-10
20.	Nguyễn Thị B	1949	5072-10
21.	Nguyễn Thị C	1953	6755-10
22.	Vương Thị T	1939	7161-10
23.	Nguyễn Thị D	1951	3666-11
24.	Nguyễn Thị T	1951	4948-11
25.	Lê Minh T	1969	5084-11
26.	Bùi Thị L	1951	5070-11
27.	Nguyễn Thị M	1951	4819-11
28.	Hoàng Thị T	1940	6410-11
29.	Phạm Thị M	1940	5999-11
30.	Nguyễn Thị N	1951	6656-11
31.	Trương Thị H	1952	6874-11
32.	Nguyễn Thị T	1961	6353-11
33.	Vũ Thị H	1976	7148-11
34.	Trần Thị V	1954	9046-11
35.	Đông Thị Đ	1962	7898-11
36.	Ngô Thị L	1957	5105-11
37.	Tô Thị K	1951	9243-11
38.	Nguyễn Thị L	1947	9389-11
39.	Triệu Thị B	1950	9507-11
40.	Nguyễn Thị T	1936	9909-11
41.	Vũ Thị H	1949	10121-11
42.	Vũ Thị T	1948	10257-11
43.	Nguyễn Thị L	1953	10722-11
44.	Nguyễn Thị T	1953	10667-11
45.	Hoàng Thị T	1947	10829-11
46.	Trần Thị H	1953	10904-11
47.	Trần Thị H	1952	10907-11
48.	Đỗ Thị H	1949	11628-11
49.	Lê Thị K	1953	11848-11
50.	Nguyễn Thị H	1959	285-11