

# NGHIÊN CỨU DIỄN BIẾN NỒNG ĐỘ $\beta$ -HCG HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO NUÔI KHÁNG METHOTREXAT

Đoàn Anh Đức<sup>(1)</sup>, Nguyễn Quốc Tuấn<sup>(2)</sup>

(1) Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Lạng Sơn, (2) Trường Đại học Y Hà Nội

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Nghiên cứu diễn biến nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh ở bệnh nhân u nguyên bào nuôi kháng Methotrexat (MTX). Xây dựng đường cong Receiver Operating Characteristic (ROC) về ngưỡng chẩn đoán với độ nhạy và độ đặc hiệu nguy cơ kháng thuốc hoá chất MTX đơn thuần. **Đối tượng:** Nghiên cứu hồi cứu, so sánh nhằm đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị. Trên cơ sở mẫu 114 bệnh nhân (BN) kháng với điều trị hoá chất MTX đơn thuần và 228 BN đáp ứng tốt với điều trị hoá chất MTX đơn thuần. Tính giá trị chẩn đoán đúng của xét nghiệm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh bằng xây dựng các đường cong ROC tìm ra ngưỡng chẩn đoán, độ nhạy (sensitivity Se), độ đặc hiệu (specificity Sp) tốt nhất. **Kết quả và bàn luận:** Dấu hiệu kháng với điều trị hoá chất MTX đơn thuần thuốc: Dấu hiệu kháng thuốc: 93,9% số BN có dấu hiệu kháng thuốc khi theo dõi nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trong đó nhóm có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng lên chiếm tỷ lệ cao nhất là 70,2%, có 23,7% BN có  $\beta$ hCG giảm  $\leq$  10% và 6,1% xuất hiện nhân di căn mới. Diễn biến nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trong điều trị bằng MTX. Tỷ lệ giảm của nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trung bình ở nhóm so sánh sau các đợt điều trị hoá chất là 78,1%  $\pm$  21,7%, ở nhóm nghiên cứu là 30,1%  $\pm$  34,2%. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh với kháng điều trị hoá chất MTX đơn thuần. Diện tích dưới đường cong (AUC) độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hoá chất MTX thứ 2 là lớn nhất = 0,816, dựa vào độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hoá chất MTX thứ 2 có giá trị chẩn đoán cao nhất. Với ngưỡng độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh = 77,3% sau đợt điều trị hoá chất MTX thứ 2 để chẩn đoán UNBN kháng với điều trị đơn hoá chất MTX đơn thuần với độ nhạy Se = 76,3% và độ đặc hiệu Sp = 73,2% là cao nhất. Nếu độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh đợt điều trị hoá chất MTX thứ 2 dưới 77,3% thì nguy cơ kháng với điều trị hoá chất MTX đơn thuần tăng lên OR = 8,8 lần với 95%CI: 5,2 – 14,8. **Kết luận:** 70,2% số BN có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng lên, 23,7% số BN có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh không giảm hoặc giảm < 10%. 6,1% số bệnh nhân xuất hiện nhân di căn mới. Tỷ lệ giảm

nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trung bình sau các đợt điều trị hoá chất MTX đơn thuần: Nhóm kháng thuốc: 30,1%  $\pm$  34,2%. Nhóm so sánh: 78,1%  $\pm$  21,7%. Đường cong ROC giá trị chẩn đoán của nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hoá chất MTX thứ 2 với kháng thuốc là cao nhất với AUC = 0,816. Điểm uốn (ngưỡng chẩn đoán) = 77,3%. Độ nhạy Se = 76,3%. Độ đặc hiệu Sp = 73,2%. Nếu sau đợt điều trị hoá chất MTX thứ 2, nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh giảm dưới 77,3% thì nguy cơ kháng với điều trị hoá chất MTX đơn thuần tăng 8,8 lần với OR = 8,8 / 95%CI: 5,2 – 14,8. **Từ khoá:** UNBN kháng MTX, ROC.

## Abstract

**TO STUDY CHANGES IN SERUM CONCENTRATIONS  $\beta$ hCG PRIMARY TUMOR CELLS IN PATIENTS WITH METHOTREXAT RESISTANCE BREEDING**

**Objectives:** To study changes in serum concentrations  $\beta$ hCG primary tumor cells in patients with Methotrexat (MTX) resistance breeding. Construction of the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve threshold diagnostic sensitivity and specificity of the risk of chemical resistant MTX alone. **Subjects:** This is a retrospective study, to evaluate the comparative effectiveness of treatments. On the sample size 114 patients with chemotherapy - resistant MTX alone in the study group and 228 patients who respond well to MTX chemotherapy alone. Calculate the true diagnostic value of the test serum concentrations  $\beta$ hCG construction of ROC curves found diagnostic threshold, the sensitivity, specificity best. **Results and discussion:** Signs of resistance to chemotherapy drugs merely MTX: Signs of resistance: 93,9% of patients with signs of resistance level monitoring  $\beta$ hCG in measuring serum concentrations  $\beta$ hCG group increased serum highest percentage is 70,2% with 23,7% of patients with  $\beta$ hCG decreased  $\leq$  10% and 6,1% new appearance. Evolution  $\beta$ hCG serum concentrations of MTX treatment. The rate of reduction of serum concentrations  $\beta$ hCG average in the comparison group after the chemical treatment was 78,1%  $\pm$  21,7%, in the study group was 30,1%  $\pm$  34,2%. ROC curves denote the relationship between serum concentrations  $\beta$ hCG

with MTX resistant to chemotherapy alone. The area under the curve (AUC) decreased serum concentrations  $\beta$ hCG after the MTX chemotherapy is the 2nd largest = 0,816 based on the decreased serum concentrations  $\beta$ hCG after MTX chemotherapy phase 2 diagnostic value with high threshold reduces serum concentrations  $\beta$ hCG = 77,3% after the MTX chemotherapy 2nd to diagnose resistance to MTX treatment merely single chemical sensitivity  $Se = 76,3\%$  and specificity  $Sp = 73,2\%$  is the highest. If it  $\beta$ hCG reduce the concentration of serum MTX chemotherapy phase 2 below 77,3%, the risk of resistance to MTX chemotherapy merely increased 8,8 times. **Conclusion:** 70,2% of patients with increased serum concentrations  $\beta$ hCG up, 23,7% of patients with

serum concentrations  $\beta$ hCG not decrease or decrease < 10%, 6,1% of patients with metastatic's new appearance. The rate decreased serum concentrations average  $\beta$ hCG after the MTX treatment chemicals merely: Group of resistance:  $30,1\% \pm 34,2\%$ . The comparison group:  $78,1\% \pm 21,7\%$ . ROC curves for the diagnostic value of serum concentrations  $\beta$ hCG after the chemical treatment with MTX resistance is the 2nd highest AUC = 0,816. Inflection point (diagnostic threshold) = 77,3%. The sensitivity  $Se = 76,3\%$ . Specificity  $Sp = 73,2\%$ . If after the MTX chemotherapy 2nd,  $\beta$ hCG serum concentration falls below 77,3%, the risk of resistance to chemotherapy with MTX merely increased by 8,8 times with OR = 8,8/95% CI: 5,2 to 14,8. **Keywords:** Methotrexat resistance, ROC.

## 1. Đặt vấn đề

Bệnh nguyên bào nuôi là tình trạng rối loạn phát triển các nguyên bào nuôi (NBN) ở người, các tổn thương này có thể là những khối u thực sự hay chỉ là các trạng thái bệnh lý có nhiều nguy cơ biến thành u. Bệnh có nguồn gốc từ các tổ chức phôi thai cấy ghép trên cơ thể người mẹ, có thể xuất hiện sau bất cứ hình thái thai nghén nào [1].

Human chorionic gonadotropin (hCG) là hormon glycoprotein duy nhất do NBN chế tiết ra. hCG được coi là một chất chỉ điểm ung thư đặc biệt có tính đặc hiệu và độ nhạy cao phản ánh chính xác sự tồn tại và mức độ hoạt động của NBN trong cơ thể. Việc theo dõi diễn biến của nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trong quá trình điều trị giúp đánh giá kết quả điều trị và đặc biệt là giúp phát hiện sớm kháng với điều trị hóa chất ở BN UNBN.

Hiện nay, việc điều trị UNBN cơ bản là dùng hoá chất với nhiều phác đồ khác nhau nhưng MTX vẫn là thuốc chính với tỷ lệ khỏi bệnh chung là 95%. Tuy nhiên, vẫn có một tỷ lệ kháng thuốc nhất định [2].

Để nâng cao chất lượng và hiệu quả điều trị UNBN cần có thêm những nghiên cứu để phát hiện sớm nguy cơ kháng với điều trị hóa chất MTX, đặc biệt những nghiên cứu về diễn biến của nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh ở BN UNBN để có thể chuyển phác đồ điều trị kịp thời. Nhưng hiện nay, trên Thế giới cũng như ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu dạng như thế này trên nhóm những bệnh nhân kháng thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài "Nghiên cứu diễn biến nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh ở bệnh nhân u nguyên bào nuôi kháng MTX".

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nhóm BN điều trị khỏi (nhóm so sánh) là những BN sau điều trị hoá chất MTX đơn thuần nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trở về bình thường.

Nhóm BN kháng thuốc (nhóm nghiên cứu) là những BN UNBN được điều trị bằng hóa chất MTX, theo dõi có dấu hiệu kháng thuốc MTX phải chuyển phác đồ điều trị đa hoá chất đến khi nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trở về bình thường.

Đây là nghiên cứu hồi cứu, so sánh nhằm đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị.

Cỡ mẫu nhóm nghiên cứu trong nghiên cứu này được xác định dựa theo công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ trong quần thể, chúng tôi tính được  $n = 106,4$ . Cỡ mẫu trong nhóm so sánh được xác định theo tỷ lệ 1:2. Trong nghiên cứu có 114 BN đủ tiêu chuẩn vào nhóm nghiên cứu và 228 BN đủ tiêu chuẩn vào nhóm so sánh.

**\* Độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau mỗi đợt hóa chất**

$$Z = \frac{\beta hCG_n - \beta hCG(n-1)}{\beta hCG(n-1)}$$

Trong đó:

$\beta$ hCG<sub>n</sub>: Nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt hoá chất n

$\beta$ hCG(n-1): Nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt hoá chất n-1

Nếu:  $-1 < Z < 0$ : Nồng độ  $\beta$ hCG giảm

$0 < Z < +\infty$ : Nồng độ  $\beta$ hCG tăng.

**\* Tiêu chuẩn chẩn đoán kháng điều trị hóa chất MTX đơn thuần:**

- Nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng lên.

- Nồng độ  $\beta$ hCG huyết không giảm hoặc giảm dưới 10% sau 2 tuần.

- Xuất hiện nhân di căn mới.

Tính giá trị chẩn đoán đúng của xét nghiệm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh bằng xây dựng các đường cong ROC của xét nghiệm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tại các thời điểm khác nhau để tìm ra thời điểm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh có giá trị chẩn đoán đúng cao nhất. Từ đó tìm ra giá trị của điểm uốn hay giá trị của ngưỡng chẩn đoán, độ nhạy, độ đặc hiệu tốt nhất.

Trên đường cong ROC mỗi liên quan giữa độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 với kháng thuốc, xác định điểm uốn từ độ nhạy và độ đặc hiệu theo công thức:

$$J = \max(Se + Sp - 1)$$

J: Điểm uốn Se: Độ nhạy Sp: Độ đặc hiệu

### 3. Kết quả nghiên cứu

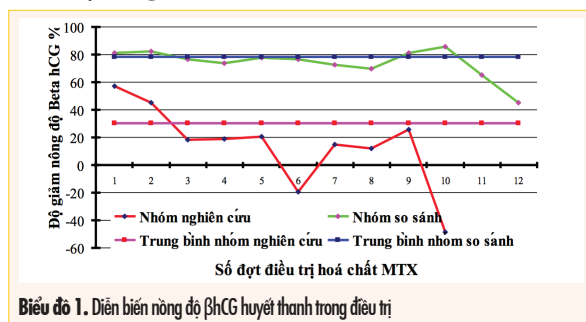
#### 3.1. Dấu hiệu kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần thuốc.

**Bảng 1.** Dấu hiệu kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần

Dấu hiệu	Số lượng	Tỷ lệ	p
$\beta$ hCG tăng	80	70,2	< 0,01
$\beta$ hCG giảm $\leq$ 10%	27	23,7	
Xuất hiện di căn mới	7	6,1	
Tổng	114	100%	

Trong nghiên cứu, nhóm có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng lên chiếm tỷ lệ cao nhất là 70,2%, có 23,7% BN có  $\beta$ hCG giảm  $\leq$  10%. Có 7 BN tương đương với tỷ lệ 6,1% xuất hiện nhân di căn mới, tất cả đều là nhân di căn mới tại Phổi. Phân bố tỷ lệ giữa các nhóm dấu hiệu kháng thuốc là khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

#### 3.2. Diễn biến nồng độ $\beta$ hCG huyết thanh trong điều trị bằng MTX



Tỷ lệ giảm của nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trung bình ở nhóm so sánh sau các đợt điều trị hóa chất là  $78,1\% \pm 21,7\%$ , ở nhóm nghiên cứu là  $30,1\% \pm 34,2\%$ , thấp hơn tỷ lệ giảm của nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trung bình sau các đợt điều trị hóa chất MTX của nhóm so sánh, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trung bình của nhóm so sánh giảm nhiều nhất là 82,3% sau đợt điều trị hoá chất MTX thứ 2, thấp nhất là 45,2% sau đợt điều trị hoá chất MTX thứ 12.

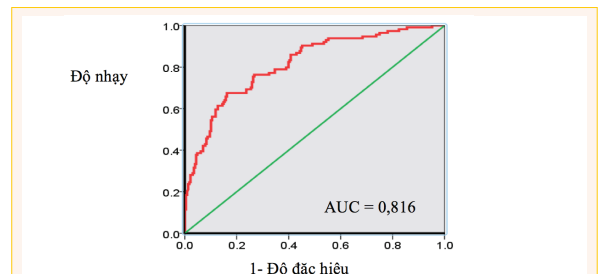
Ở nhóm nghiên cứu nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh giảm nhiều nhất sau đợt điều trị hoá chất MTX đầu tiên tương đương với tỷ lệ 56,9%. Sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 6 thì nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh không giảm mà tăng lên 19,4%.

#### 3.3. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa nồng độ $\beta$ hCG huyết thanh với kháng điều trị hóa chất MTX đơn thuần.

**Bảng 2.** Liên quan giữa nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tại các thời điểm với kháng điều trị hóa chất MTX đơn thuần

Yếu tố liên quan	N	(AUC)	p	95% CI
$\beta$ hCG lúc vào viện	342	0,622	0,001	0,561 - 0,684
Độ giảm $\beta$ hCG sau đợt MTX thứ 1	342	0,712	0,001	0,656 - 0,768
Độ giảm $\beta$ hCG sau đợt MTX thứ 2	342	0,816	0,001	0,763 - 0,860
Độ giảm $\beta$ hCG sau đợt MTX thứ 3	340	0,808	0,001	0,757 - 0,860

Diện tích dưới đường cong lớn nhất (AUCmax) = 0,816 với  $p < 0,01$  / 95% CI: 0,763 - 0,860 ứng với độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2.



**Biểu đồ 2.** Đường cong ROC mối liên quan giữa độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 với kháng thuốc

Trên đường cong ROC độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 với kháng thuốc, xác định được điểm uốn  $J = 77,3\%$  với  $Se = 0,763$  và  $Sp = 0,732$ . Với ngưỡng độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh này tính được  $OR = 8,8$  / 95%CI: 5,2 - 14,8.

### 4. Bàn luận

#### 4.1. Dấu hiệu kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần.

Phát hiện UNBN kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần quan trọng nhất vẫn là theo dõi diễn biến nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trong quá trình điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhờ theo dõi diễn biến nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh chúng tôi phát hiện được 93,9% số BN kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần. Phát hiện di căn

phổi mới xuất hiện là nhờ việc chụp Xquang tim phổi 1 tháng 1 lần được áp dụng với tất cả BN, trong số những BN kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần chỉ có 1 BN vừa có di căn phổi mới xuất hiện vừa có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng, còn lại 6 BN mặc dù nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh giảm nhiều nhưng vẫn xuất hiện hình ảnh di căn phổi mới. Nếu không theo dõi cả bằng Xquang tim phổi có thể chúng ta sẽ bỏ sót những trường hợp này.

#### **4.2. Diễn biến nồng độ $\beta$ hCG huyết thanh trong điều trị.**

Khi phân tích tỷ lệ giảm sau từng đợt điều trị hóa chất ở từng nhóm chúng tôi thấy có sự khác biệt rất lớn giữa hai nhóm. Ở nhóm so sánh tỷ lệ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh giảm đều, dao động trong khoảng 75% - 85%.

Ở nhóm bệnh tỷ lệ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 1 là cao nhất, nhưng cũng chỉ là 56,9%, tỷ lệ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh ít dần dao động xung quanh giá trị 20% sau những đợt điều trị hóa chất MTX sau đó, đặc biệt sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 6 thì nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng lên 19,4% cũng là thời điểm mà tỷ lệ BN kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần lớn nhất và số BN phải chuyển sang phác đồ đa hoá trị nhiều nhất. Tỷ lệ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau những đợt điều trị hoá chất MTX tiếp theo ít dần, nhìn chung giảm dưới 20%. Sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 10 thì nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng 48,4% nhưng chỉ còn 2 BN. Vì 2 BN này đều còn trẻ và chưa có một con nên không đặt vấn đề cắt tử cung, sau đó 2 BN này được điều trị bằng đa hoá chất thêm 4 - 5 đợt nữa nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh mới trở về ngưỡng bình thường BN được ra viện.

Theo Savage P. và cộng sự tại Bệnh viện Charing Cross, London, Anh, khi phân tích kết quả của BN UNBN nguy cơ thấp điều trị bằng MTX/FA thấy rằng nồng độ Beta hCG huyết thanh  $>500$  IU/L ở 7 tuần sau khi bắt đầu điều trị là một yếu tố dự báo chính xác về kháng MTX sắp xảy ra [3].

#### **4.3. Đường cong ROC biểu thị mối liên quan giữa nồng độ $\beta$ hCG huyết thanh với kháng điều trị hóa chất MTX đơn thuần.**

Trong các nghiên cứu trước các tác giả quan tâm nhiều đến nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trước điều trị và tìm mối tương quan giữa tỷ lệ kháng thuốc với nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh lúc bắt đầu điều trị. Theo Lurain và cộng sự khi nghiên cứu 253 BN UNBN không di căn điều trị bằng MTX ông

nhận thấy nguy cơ kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần tăng cao ở những BN có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh ban đầu  $> 500000$ UI/L [4].

Theo Karen và cộng sự (2006), khi nghiên cứu 105 BN nguy cơ thấp có di căn nếu nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh  $> 500000$ UI/L thì tỷ lệ kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần là 29,8%, tác giả cũng đưa ra kết luận với nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh  $> 500000$ UI/L có giá trị tiên đoán kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần với độ nhạy 74,5% và độ đặc hiệu 69,1% [5].

Theo Lê Sỹ Phương và cộng sự, trên biểu đồ đường cong ROC khi xét mối liên quan giữa nồng độ Beta hCG lúc vào viện với kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần, tại điểm cắt nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh = 176090 UI/L giá trị chẩn đoán kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần tốt nhất với độ nhạy 57,1% và độ đặc hiệu 90%. Trên giá trị này nguy cơ kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần tăng gấp 10 lần với OR=10 / 95%CI: 1,6 - 62 [6].

Theo You B. Harvey R. và cộng sự thực hiện tại Bệnh viện Civils de Lyon, Lyon, Pháp trên 800 bệnh nhân UNBN nguy cơ thấp được điều trị với MTX. Nhóm các nhà nghiên cứu này đã đưa ra kết luận: hCG dự báo kháng thuốc như là một tham số động theo mô hình tính toán sau khi định lượng đầy đủ ít nhất ba chu kỳ MTX, có giá trị để dự báo bệnh nhân kháng MTX [7].

Kết quả cho thấy mối liên quan giữa độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 với kháng điều trị hóa chất MTX đơn thuần có giá trị chẩn đoán tốt nhất với diện tích dưới đường cong AUC = 0,816 là lớn nhất với  $p < 0,01$  cao hơn ở các đợt điều trị trước và sau đó.

Trên đường cong ROC mối liên quan giữa độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 với kháng điều trị hóa chất MTX đơn thuần, xác định điểm uốn ứng với giá trị = 77,3% với độ nhạy Se = 76,3% và độ đặc hiệu Sp = 73,2%.

Nếu độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 dưới 77,3% thì nguy cơ kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần tăng lên 8,8 lần so với độ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 trên 77,3% với OR = 8,8 / 95%CI: 5,2 - 14,8. Beta hCG giảm trên 77,3% với OR = 8,8 / 95%CI = 5,2 - 14,8.

So với các tác giả khác chúng tôi thấy kết quả của chúng tôi có độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối cao. Có ý nghĩa trong thực tế lâm sàng vì giúp

tiền lượng sớm nguy cơ kháng thuốc từ đợt điều trị hoá chất thứ 2. Có thể tính toán được và có ý nghĩa tiên lượng cho cả những trường hợp UNBN khởi phát điều trị với nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh thấp vài nghìn đến vài trăm và vài chục đơn vị.

## 5. KẾT LUẬN

Dấu hiệu kháng thuốc: 70,2% số BN có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh tăng lên, 23,7% số BN có nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh không giảm hoặc giảm < 10%, 6,1% số bệnh nhân xuất hiện nhân di căn mới.

Tỷ lệ giảm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh trung

bình sau các đợt điều trị hóa chất MTX đơn thuần: Nhóm kháng thuốc:  $30,1\% \pm 34,2\%$ . Nhóm so sánh:  $78,1\% \pm 21,7\%$ .

Đường cong ROC giá trị chẩn đoán của nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2 với kháng thuốc là tốt nhất với AUC max = 0,816, điểm uốn (ngưỡng chẩn đoán) = 77,3, độ nhạy Se = 76,3%, độ đặc hiệu Sp = 73,2%. Sau đợt điều trị hóa chất MTX thứ 2, nếu nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh giảm dưới 77,3% thì nguy cơ kháng với điều trị hóa chất MTX đơn thuần tăng 8,8 lần với OR = 8,8 / 95%CI: 5,2 – 14,8.

## Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Quốc Tuấn. Nghiên cứu về một số đặc điểm thường gặp trên bệnh nhân chửa trứng và các yếu tố liên quan đến biến chứng. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2003.
2. Nevin J. Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low-risk gestational trophoblastic tumor. Gynecologic Oncology. 2000;78, Page 92-96.
3. Lurain J.R and Et al. Single agent Methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumor. 172. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995; Page 574- 579.
4. Savage. P, Seckl M, and Short D. Practical issues in the management of low-risk gestational trophoblast tumors. 10. 53. J Reprod Med. 2008; Page 774-80.
5. Karen K.L.C and Y.Huang. Single dose Methotrexate regimen in the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia. 195. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006; Page 1282 - 1286.
6. Lê Sỹ Phương, Toàn Lê Minh, and Khoa Phạm Đăng. Đánh giá hiệu quả của phác đồ MTX/FA trong điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp theo FIGO 2000 và các yếu tố tiên lượng kháng thuốc. Tạp chí Y học thực hành Số 6 - 2009. Tr 57 - 78.
7. You B, et al. Early prediction of treatment resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia using population kinetic modelling of hCG measurements. 2013; 9. 108. Br J Cancer, Page 1810-6.