

XÁC ĐỊNH MỐI LIÊN QUAN GIỮA GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG, TIỀN LƯỢNG CỦA UNG THƯ BUỒNG TRỨNG VỚI CÁC TYP MÔ BỆNH HỌC

LÊ QUANG VINH - BV Phụ sản Trung ương
LƯU THỊ HỒNG - BM Phụ Sản Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giai đoạn lâm sàng, tiến triển của ung thư buồng trứng với các typ mô bệnh học và tỉ lệ còn sống đến 5 năm của người bệnh ung thư buồng trứng. **Đối tượng:** 250 bệnh nhân được phẫu thuật và điều trị tại bệnh viện PSTW từ năm 2003 đến 2007 và theo dõi đến 2012 để đánh giá thời gian tái phát và còn sống 5 năm của 223 người bệnh. **Phương pháp nghiên cứu:** sử dụng mô tả hồi cứu theo dõi dọc tiến triển của người bệnh. **Kết quả** cho thấy: Typ ung thư biểu mô chiếm nhiều nhất với 69%, Typ u tế bào mầm chiếm 21%, Typ u mô đệm dây sinh dục chiếm 10%. Giai đoạn I, tỷ lệ typ u tế bào mầm-bào thai là cao nhất (50,72%). Tỷ lệ tái phát chung là 54%, tỷ lệ tái phát thấp nhất ở nhóm u tế bào mầm-bào thai (29,6%) và cao hơn ở nhóm ung thư biểu mô (63,2%). Thời gian sống đến 5 năm ở typ u TB mầm-bào thai là cao nhất (90,7%).

Từ khóa: ung thư, tái phát, sống thêm.

Identifying relation between clinical stage, prognosis of ovarian cancer and histopathological types

SUMMARY

Objective: Identify the relation between clinical stage, progress of ovarian cancer and respective histopathological types, as well as five-year survival rate of the ovarian cancer patients. **Study**

population: 250 patients undergone surgery and treatment at the National OBGYN Hospital from 2003 - 2007, and 223 patients were monitored during period of 2003 - 2012 for assessment of recurrence interval and survival. **Method of study:** retrospective descriptive longitudinal study over the progress of the patients status. **Results:** The analysis of data has shown that among the histopathological types, percentages of the epithelial, germ cell and connective tumors were respectively 69%, 21%, and 10%. Among the tumors at stage 1, germ cell tumors were the most common tumor (50.72%). General recurrence rate was 54%, while germ cell tumors had the lowest recurrence rate (29.6%) and epithelial tumors had the higher (63.2%). The patients with germ cell tumors had the highest five-year survival rate of 90.7%.

Keywords: cancer, recurrence, survival.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng chiếm khoảng 30% tổng số các ung thư sinh dục nữ. Ở các nước phát triển, ung thư buồng trứng có tỷ lệ tương tự ung thư thân tử cung (35%) và ung thư cổ tử cung xâm nhập (27%). Theo báo cáo, ung thư buồng trứng là ung thư phổ biến thứ 5 ở phụ nữ Anh và là nguyên nhân tử vong của 4300 trường hợp mỗi năm ở nước này [1]. Ở Việt Nam, ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong

những bệnh hay gặp, nằm trong nhóm 10 bệnh ung thư (UT) phổ biến nhất giai đoạn 2004-2008. Tại Hà Nội, UTBT đứng thứ 8 trong 10 bệnh UT phổ biến nhất [2], ở thành phố Hồ Chí Minh là thứ 7 và hiện đang có xu hướng tăng lên [3].

U buồng trứng thường khó phát hiện khi kích thước còn nhỏ vì không có triệu chứng hoặc các triệu chứng không rõ ràng. Khi u to có thể có các triệu chứng như đau tức vùng hạ vị, ra máu âm đạo bất thường, rối loạn kinh nguyệt, rối loạn tiêu hoá. Chẩn đoán UTBT thường không khó nếu kết hợp khám lâm sàng với siêu âm ổ bụng và/hoặc chụp cắt lớp vi tính hay MRI, định lượng CA 125, CA19-9 huyết thanh. Tuy nhiên có rất nhiều trường hợp việc chẩn đoán lành tính hay ác tính trước mổ lại là một thách thức lớn đối với các phẫu thuật viên do không có chẩn đoán tế bào và/hoặc mô bệnh học trước phẫu thuật. Bởi vậy, để có thể đạt được chẩn đoán trước mổ gần đúng nhất, cần phối hợp các đặc điểm lâm sàng với những dấu hiệu cận lâm sàng và chẩn đoán xác định cuối cùng vẫn là chẩn đoán mô bệnh học. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: **Xác định mối liên quan giữa giai đoạn lâm sàng và sự tiến triển cũng như thời gian sống thêm 3 năm của ung thư buồng trứng với các typ mô bệnh học.**

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng:

Hồi cứu 250 trường hợp u buồng trứng được phẫu thuật bằng mổ bụng hoặc nội soi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ đầu tháng 1 năm 2003 đến hết tháng 12 năm 2007 có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư buồng trứng nguyên phát. Có 223/250 người bệnh đã được theo dõi đến năm 2012 (27 trường hợp mất theo dõi sau phẫu thuật hoặc chết vì bệnh khác).

Các trường hợp loại trừ

- + Ung thư buồng trứng thứ phát.
- + U buồng trứng giáp biên.
- + Bệnh nhân được phẫu thuật từ nơi khác chuyển đến, không có kết quả mô bệnh học hoặc tiêu bản HE (Hematoxylin Eosin).
- + Những trường hợp không có đủ thông tin nghiên cứu trong bệnh án.
- + Thời gian theo dõi < 5 năm.

2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu có theo dõi dọc nhằm mục đích đối chiếu giai đoạn lâm sàng với typ mô bệnh học của những trường hợp ung thư buồng trứng và tỉ lệ sống thêm 5 năm của bệnh nhân được phẫu thuật và điều trị tại bệnh viện PSTW từ năm 2003 đến năm 2007.

Kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh sau mổ cắt u buồng trứng được coi là tiêu chuẩn vàng.

3. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$N = \frac{z^2(1 - \alpha/2) \times p(1-p)}{\epsilon^2}$$

Trong đó:

$z^2_{(1 - \alpha/2)}$: Hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% = 1,96
 p : Tỷ lệ ung thư buồng trứng = 0,14 [2]

ϵ : Là khoảng cách sai lệch tương đối, $\epsilon = 0.05$

Thay vào công thức trên ta có $n = 185$ bệnh nhân.

Thu Thập số liệu

Xây dựng bộ công cụ thu thập các thông tin: Lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn lâm sàng đánh giá sau phẫu thuật trong bệnh án của người bệnh ung thư buồng trứng nguyên phát được điều trị tại bệnh viện PSTW trong khoảng thời gian từ 01/2003 đến 12/2007. Thu thập thông tin theo dõi người bệnh sau điều trị từ hồ sơ khám định kỳ, gửi thư, gọi điện thoại để biết tình trạng hiện tại của người bệnh đến năm 2012.

Tiêu chuẩn chẩn đoán các typ mô bệnh học dựa trên tiêu chuẩn phân loại mô học các u buồng trứng của Tổ chức Y tế thế giới 2003 [4].

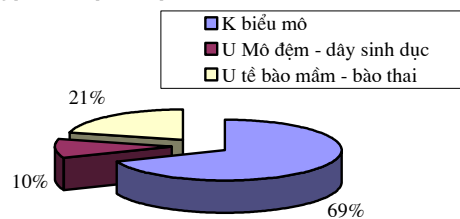
Phân loại giai đoạn lâm sàng theo hệ thống của FIGO 2002 [5].

Các số liệu được mã hóa và xử lý bằng chương trình EPI-INFO 6.04.

Sự khác nhau giữa các thông số được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Phân bố người bệnh ung thư buồng trứng theo typ mô bệnh học



Biểu đồ 1.

Phân bố tỷ lệ các typ mô bệnh học ung thư buồng trứng

Nhận xét: Trong 250 bệnh nhân trong nghiên cứu thì tỷ lệ ung thư biểu mô cao nhất, chiếm 69%; tiếp theo là u tế bào mầm –bào thai với 21% và thấp nhất là u mô đệm - dây sinh dục với 10%.

2. Tỷ lệ typ MBH theo giai đoạn bệnh

Bảng 1. Phân bố typ MBH theo giai đoạn lâm sàng (FIGO)

Giai đoạn	K biểu mô		U mô đệm- dây sinh dục		U tế bào mầm-Bào thai		p
	n	%	n	%	n	%	
I	35	50,7	7	10,2	27	39,1	p < 0,05
II	88	73,3	9	7,5	23	19,2	
III	41	80,4	7	13,7	3	5,9	
IV	8	80,0	1	10,0	1	10,0	

Nhận xét: Ở giai đoạn I, tỷ lệ UTBM cao nhất (50,7%) tiếp theo là u tế bào mầm-bào thai và u mô đệm dây sinh dục (theo thứ tự 39,1% và 10,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0.05$. Giai đoạn II thường gặp nhất là UTBM (51,0%), sau đó là typ tế bào mầm bào thai (19,2%) và thấp nhất là u mô đệm dây sinh dục (7,5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Giai đoạn III và IV thì tỷ lệ typ biểu

mô chiếm tới 80% trong khi u TB mầm-bào và u mô đệm dây sinh dục chỉ chiếm 5% đến 13,7%.

3. Mối liên quan typ MBH với tỷ lệ tái phát u buồng trứng ở các giai đoạn bệnh.

Bảng 2. Tỷ lệ tái phát theo typ mô bệnh học và giai đoạn bệnh (n = 223)*

	Giai đoạn	Tái phát		Không tái phát		Tái phát riêng theo nhóm (%)
		n	%	n	%	
UT biểu mô	Giai đoạn I	6	18,2	27	71,8	63,2
	Giai đoạn II	55	67,9	26	32,1	
	Giai đoạn III	31	97	1	3	
	Giai đoạn IV	1	100	0	0	
U mô đệm-dây sinh dục	Giai đoạn I	2	40	5	60	50
	Giai đoạn II	3	33,3	6	66,7	
	Giai đoạn III	5	100	0	0	
	Giai đoạn IV	1	100	0	0	
U tế bào mầm-bào thai	Giai đoạn I	1	3,7	26	96,3	29,6
	Giai đoạn II	11	47,8	12	52,2	
	Giai đoạn III	3	100	0	0	
	Giai đoạn IV	1	100	0	0	
Chung		120	54	103	46	

* 27 người bệnh sau phẫu thuật mất theo dõi.

Nhận xét: Tỷ lệ tái phát chung là 54%. Tỷ lệ tái phát cao nhất ở giai đoạn III và IV và thấp nhất ở giai đoạn I với tất cả các typ mô bệnh học. Tỷ lệ tái phát thấp nhất ở nhóm u tế bào mầm-bào thai (29,6%) và cao nhất ở nhóm ung thư biểu mô (63,2%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0.05).

Bảng 3. Phân bố giai đoạn bệnh và thời gian sống trên 5 năm (n = 223)

Thời gian sống Typ MBH	Sống ≥ 5 năm		Sống < 5 năm		
	n	%	n	%	
K biểu mô	Giai đoạn I	32	97,0	1	3,0
	Giai đoạn II	55	66,2	28	33,8
	Giai đoạn III	4	11,1	32	88,9
	Giai đoạn IV	0	0,0	5	100,0
U mô đệm-dây sinh dục	Giai đoạn I	7	100,0	0	0,0
	Giai đoạn II	3	42,8	4	56,2
	Giai đoạn III	1	20,0	4	80,0
	Giai đoạn IV	0	0	1	100,0
U tế bào mầm-bào thai	Giai đoạn I	25	100,0	0	0,0
	Giai đoạn II	16	84,2	3	15,8
	Giai đoạn III	1	50,0	1	50,0
	Giai đoạn IV	0	0	1	100,0
Chung		144		79	

Nhận xét: Tỷ lệ sống trên 5 năm cao nhất ở giai đoạn I từ 97% đến 100%, tiếp đến giai đoạn II dao động từ 43%-84% tùy theo typ mô bệnh học, giai đoạn III có tỷ lệ trong khoảng 11%-50%, tất cả người bệnh ở giai đoạn IV đều tử vong trong 5 năm đầu (100%) đối với các typ mô bệnh học. Với giai đoạn III thì tỷ lệ sống trên 5 năm ở typ u tế bào mầm - bào thai cao hơn 2 nhóm còn lại, tuy nhiên do chỉ có 3 bệnh nhân typ tế bào mầm ở giai đoạn III nên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Phương pháp phẫu thuật, tỷ lệ điều trị hóa chất và tỷ lệ tái phát (n = 223).

Typ MBH		K biểu mô		U mô đệm-dây sinh dục		U tế bào mầm-bào thai		P
		n	%	n	%	n	%	
Phương pháp phẫu thuật	Triệt để	144	83,7	21	87,5	20	37,0	p < 0,05
	Bảo tồn	28	26,3	3	12,5	34	63,0	
	Tổng	172	100,0	24	100,0	54	100,0	
Điều trị hóa chất	Có	157	91,0	21	87,5	53	98,0	p < 0,05
	Không	15	9,0	3	12,5	1	2,0	
	Tổng	172	100,0	24	100,0	54	100,0	
Tỷ lệ tái phát	Có	93	63,0	11	50,0	16	30,0	p < 0,05
	Không	54	37,0	11	50,0	38	70,0	
	Tổng	147	100,0	22	100,0	54	100,0	

Nhận xét: Tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn ở typ u tế bào mầm-bào thai cao hơn typ ung thư biểu mô và u mô đệm- dây sinh dục (63% so với 26% và 12,5%). Tỷ lệ điều trị hóa chất sau phẫu thuật đều rất cao ở cả 3 typ mô bệnh học từ 87,5%-100%. Tỷ lệ tái phát cao nhất ở typ ung thư biểu mô (63%) và thấp nhất ở typ u tế bào mầm -bào thai (30%).

BÀN LUẬN

1. Về tỷ lệ các typ mô bệnh học: Trên thế giới có khoảng trên 10 typ ung thư buồng trứng nguyên phát chính [3], trong nghiên cứu của chúng tôi tại BVPSTW thì 3 typ thường gặp là: ung thư biểu mô, u mô đệm-dây sinh dục và u tế bào mầm-bào thai. Mỗi năm tại BVPSTW có khoảng trên 100 bệnh nhân ung thư buồng trứng nguyên phát vào điều trị nội trú nhưng chúng tôi chỉ chọn trong 5 năm được 250 bệnh nhân có đầy đủ các thông số cần nghiên cứu. Tỷ lệ ung thư biểu mô là cao nhất với 69%, tỷ lệ u mô đệm dây sinh dục thấp nhất 10%, u tế bào mầm chiếm 21%. Tỷ lệ này xấp xỉ các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ ung thư biểu mô trong nghiên cứu của Lê Quang Vinh (năm 2008) là 79%[6]. Theo Fenoglio, khoảng 90% các khối u ác tính của buồng trứng có nguồn gốc biểu mô [7]. Nghiên cứu của Lê Hồng Quang tại bệnh viện K Hà Nội cho thấy ung thư biểu mô chiếm ưu thế (69%) [8]. Tỷ lệ typ u tế bào hạt và vỏ trong nghiên cứu này là 6,4% cao hơn ở nghiên cứu của Fenoglio và CS là 2-3%, trong ung thư biểu mô thì tỷ lệ ung thư thanh dịch chiếm ưu thế (32%) [7], tiếp theo là ung thư chể nhầy (22%), ung thư dạng nội mạc TC (17%), ung thư tế bào sảng (14%), ung thư tế bào chuyển tiếp và hỗn hợp chiếm tỷ lệ thấp nhất. Nghiên cứu của Trần Xuân Hiền cho thấy trong các u biểu mô - mô đệm bề mặt các typ u chiếm tỷ lệ cao là ung thư biểu mô tuyến 39,13%, ung thư biểu mô tuyến nhú 18,26%, ung thư biểu mô tuyến nang nhú 11,3% và ung thư biểu mô tuyến chể nhầy 9,56%. Các typ khác chiếm tỷ lệ thấp [9].

2. Về mối liên quan các typ mô bệnh học và giai đoạn của ung thư buồng trứng

Do không thu thập được thông tin của tất cả các

BN sau lần điều trị đầu tiên vì người bệnh không tiếp tục theo dõi tại viện và liên lạc được, nên chỉ nghiên cứu được 223 người bệnh về tỷ lệ tái phát (147 người bệnh ung thư biểu mô, 22 trường hợp u mô đệm-dây sinh dục, 54 trường hợp u tế bào mầm – bào thai). Typ ung thư biểu mô có 33 trường hợp (22%) ở giai đoạn I; 81 BN (55%) ở giai đoạn II; 22% BN giai đoạn III và 1% giai đoạn IV. Tỷ lệ tái phát tương ứng cho các giai đoạn từ I đến IV là 18,2%; 67,9%; 97%; 100%. Tỷ lệ tái phát chung của typ này là 63,2%. Tỷ lệ tái phát ung thư biểu mô buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn ở nghiên cứu của Vũ Bá Quyết (2011) với tỷ lệ tái phát sau điều trị ung thư biểu mô buồng trứng là 25% [10]. Điều này có thể được giải thích là do nghiên cứu của chúng tôi kéo dài hơn, mỗi bệnh nhân được theo dõi trong quá trình tối thiểu là 5 năm và tối đa là 10 năm, nghiên cứu của Vũ Bá Quyết kéo dài trong 3 năm nên nhiều bệnh nhân chưa bị tái phát. Do khuôn khổ của nghiên cứu này nên chưa thể đi sâu tìm hiểu và phân tích về thời gian xuất hiện tái phát sau điều trị mà chỉ thực hiện được xem là người bệnh có bị tái phát hay không. Typ u mô đệm-dây sinh dục: giai đoạn I chiếm 32%, giai đoạn II là 41%, giai đoạn III và IV chiếm 27%; tỷ lệ tái phát tương ứng của giai đoạn I, II, III, IV là 29%; 33,3%; 100%; 100%. Tỷ lệ tái phát chung của typ là 50%. Typ u tế bào mầm-bào thai: giai đoạn I chiếm 50%, giai đoạn II 43%, giai đoạn III và IV chiếm 7%; tỷ lệ tái phát tương ứng là 3,7%; 47,8%; 100%. Tỷ lệ tái phát chung của nhóm là 29,6%. Kết quả nghiên cứu cho thấy typ u tế bào mầm-bào thai phát hiện được ở giai đoạn I cao nhất và tỷ lệ tái phát thấp nhất trong cả 3 typ. Typ ung thư biểu mô: tỷ lệ sống thêm 5 năm của các giai đoạn từ I đến IV tương ứng là 97%; 68%; 17%; 0%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác trước đây. Nghiên cứu của Brun và CS (2000)[11] cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm là 76, 42, 21 và 6% tương ứng với các bệnh nhân với giai đoạn I, II, III và IV. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ các bệnh nhân ở giai đoạn III và IV thấp hơn giai đoạn I và II so với các nghiên cứu khác là bởi vì tất cả người bệnh đều được phẫu thuật nên chúng tôi vô tình đã loại đi một lượng đáng kể bệnh nhân giai đoạn muộn không đủ điều kiện để phẫu thuật.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 250 trường hợp UTBT được chẩn đoán và điều trị tại BVPSTW từ 2003-2007 về các đặc điểm mô bệnh học, giai đoạn lâm sàng, phương pháp điều trị và thời gian sống thêm. Kết quả như sau:

- Typ ung thư biểu mô chiếm nhiều nhất với 69%, tiếp theo là u tế bào mầm –bào thai với 21% và thấp

nhất là u mô đệm - dây sinh dục với 10%.

- Ở giai đoạn I, II tỷ lệ UTBM cao nhất (50,7% và 51%) tiếp theo là u tế bào mầm-bào thai và u mô đệm dây sinh dục (theo thứ tự 39,1%/19,2% và 10,2%/7,5%). Giai đoạn III và IV thì tỷ lệ typ biểu mô chiếm tới 80% trong khi u TB mầm-bào và u mô đệm dây sinh dục chỉ chiếm 5% đến 13,7%.

- Tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn ở typ U TB mầm-bào thai cao hơn typ ung thư biểu mô và u mô đệm- dây SD (63% so với 26% và 12,5%).

- Tỷ lệ tái phát chung là 54%. Tỷ lệ tái phát thấp nhất ở nhóm u TB mầm-bào thai (29,6%) và cao nhất ở nhóm ung thư biểu mô (63,2%).

- Thời gian sống trên 5 năm ở typ u TB mầm –bào thai là cao nhất (90,7%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Evens DG et al (2008). Probability of BRCA 1/2 mutation varies with ovarian histology: result from screening 442 ovarian cancer families. St Mary's Hospital, Manchester, UK. Clin Genet Apr, 73(4): 338-45.

2. Phạm thị Hoàng Anh, Nguyễn Thị Hạnh, Trần Hồng Tường. Tỷ lệ mắc ung thư của người Hà nội ước tính qua 3 năm thực hiện ghi nhận. YHVN. 2006: 13-16.

3. Trần Chánh Thuận, Nguyễn Thị Ngọc Phương và CS. Điều trị ung thư buồng trứng tại bệnh viện Từ dũ từ 2/1985 đến 8/1998. YH tp HCH. 1999: 11-19.

4. World Health Organization classification of tumour. "Pathology and Genetics of tumours of the Breast and Female Genital Organs". 2003: 221-230.

5. Sobin LH, Wittekind Ch. TMN Classification of Malignant Tumours. A John Wiley & Sons, Inc. Sixth Edition 2002:154 - 158.

6. Lê Quang Vinh. Nghiên cứu hình thái học u biểu mô buồng trứng. Luận văn tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà nội. 2008: 67-9.

7. Fenoglio, Richard. Intervention for the treatment of ovarian tumors. Cochrane Database Syts Rev. Sep 8 2002: 31(9): 76-96.

8. Lê Hồng quang. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng và nhận xét kết quả điều trị ung thư buồng trứng tại bệnh viện K Hà Nội 1995 – 1999. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện 2000: 34-5.

9. Trần Xuân Hiền. Nghiên cứu mô bệnh học các u ác tính của buồng trứng. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ khóa 1996- 1982. Trường Đại học Y Hà nội. 2002: 32-3

10. Vũ Bá Quyết. Nghiên cứu giá trị của CA 125 trong chẩn đoán giai đoạn và theo dõi điều trị bệnh ung thư biểu mô buồng trứng. Luận án tiến sĩ Y học. 2011: 56-7.

11. Brun JL et al (2000). Factors in fluencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. Am J Obstet Gynecol: 2000, 199(3): 224-7.