

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ TRÍ CHINH

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ ÂM HỘ DI CẢN HẠCH
BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHẪU THUẬT
KẾT HỢP XẠ TRỊ GIA TỐC**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Văn Tuyên

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Trí Chinh, nghiên cứu sinh khoá 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Người viết cam đoan

Lê Trí Chinh

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AH	: Âm hộ
CTV	: (Clinical Target Volume) - Thể tích bia lâm sàng
DFS	: (Disease Free Survival) - Sống thêm không bệnh
DOI	: (Depth of invasion) - Độ sâu xâm lấn mô đệm
FIGO	: (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Liên đoàn sản phụ khoa quốc tế
GOG	: (Gynecologic Oncology Group) Hội ung thư sản phụ khoa
GTV	: (Gross Tumor Volume) - Thể tích u thô
OS	: (Overall Survival) - Sống thêm toàn bộ
PS	: (Performance status) - Chỉ số toàn trạng
PTV	: (Planning Target Volume) - Thể tích bia lập kế hoạch
TNM	: Tumor Node Metastasis
UTBMV	: Ung thư biểu mô vảy
WHO	: (World Health Organization) - Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Đặc điểm giải phẫu	3
1.1.1. Hình thể ngoài	3
1.1.2. Mạch máu.....	5
1.1.3. Thần kinh.....	5
1.1.4. Cấu trúc bạch huyết.....	6
1.2. Dịch tế học, cơ chế bệnh sinh ung thư âm hộ	8
1.2.1. Dịch tế học	8
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ.....	10
1.2.3. Tiến triển tự nhiên của ung thư âm hộ	11
1.3. Chẩn đoán bệnh ung thư âm hộ	11
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng.....	11
1.3.2. Triệu chứng cận lâm sàng	12
1.3.3. Chẩn đoán xác định.....	12
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn.....	12
1.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh học.....	15
1.4.1. Phân loại mô bệnh học	15
1.4.2. Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô vảy ở âm hộ	16
1.4.3. Phân độ mô học.....	18
1.5. Điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bẹn	19
1.5.1. Phẫu thuật.....	19
1.5.2. Xạ trị.....	23
1.5.3. Hóa trị.....	29
1.5.4. Biện chứng trong quá trình điều trị.....	31
1.6. Các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân ung thư âm hộ	32
1.6.1. Kích thước khối u âm hộ.....	32
1.6.2. Độ sâu xâm lấn mô đệm.....	33

1.6.3. Độ mô học khối u âm hộ	34
1.6.4. Diện cắt khối u âm hộ	34
1.6.5. Tình trạng di căn hạch bẹn	35
1.6.6. Các yếu tố khác	36
1.7. Các nghiên cứu về ung thư âm hộ di căn hạch bẹn tại Việt Nam và trên thế giới.	36
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	40
2.3. Phương pháp nghiên cứu	40
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.3.2. Tính cỡ mẫu	40
2.3.3. Phương pháp tiến hành và quy trình thực hiện nghiên cứu	40
2.3.4. Các chỉ số, biến số trong nghiên cứu	48
2.4. Thu thập, phân tích, xử lý số liệu.....	54
2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	54
2.6. Sơ đồ nghiên cứu	55
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	56
3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	56
3.1.1. Tuổi	56
3.1.2. Nghề nghiệp	57
3.1.3. Chỉ số toàn trạng	57
3.1.4. Triệu chứng lâm sàng.....	58
3.1.5. Tiền sử bệnh tật của bệnh nhân.....	61
3.2. Kết quả điều trị.....	61
3.2.1. Kết quả điều trị phẫu thuật.....	61
3.2.2. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ	63
3.2.3. Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ.....	66
3.2.4. Kết quả điều trị tia xạ	66
3.2.5. Đặc điểm tái phát, di căn.....	67

3.2.6. Thời gian sống thêm.....	70
3.3. Một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch..	72
3.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát.....	72
3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ	76
Chương 4: BÀN LUẬN.....	87
4.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	87
4.1.1. Tuổi mắc bệnh.....	87
4.1.2. Nghề nghiệp	88
4.1.3. Chỉ số toàn trạng	88
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng.....	89
4.1.5. Tiền sử bệnh tật của bệnh nhân.....	94
4.2. Kết quả điều trị.....	94
4.2.1. Kết quả điều trị phẫu thuật	94
4.2.2. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ	97
4.2.3. Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ.....	104
4.2.4. Kết quả điều trị xạ trị	105
4.2.5. Đặc điểm tái phát, di căn.....	109
4.2.6. Thời gian sống thêm.....	112
4.3. Một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch	113
4.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát u âm hộ.....	113
4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát hạch bẹn.	118
4.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ	120
KẾT LUẬN.....	127
KIẾN NGHỊ.....	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Độ tuổi của bệnh nhân	56
Bảng 3.2.	Nghề nghiệp của bệnh nhân.....	57
Bảng 3.3.	Chỉ số toàn trạng	57
Bảng 3.4.	Một số triệu chứng lâm sàng	58
Bảng 3.5.	Đặc điểm lâm sàng khối u âm hộ.....	59
Bảng 3.6.	Đặc điểm hạch bẹn trên lâm sàng.....	60
Bảng 3.7.	Tiền sử bệnh tật của bệnh nhân	61
Bảng 3.8.	Phương pháp phẫu thuật	61
Bảng 3.9.	Biến chứng sau phẫu thuật.....	62
Bảng 3.10.	Đặc điểm mô bệnh học khối u âm hộ sau mổ.....	63
Bảng 3.11.	Phân loại giai đoạn theo khối u sau mổ	64
Bảng 3.12.	Số lượng hạch bẹn vét được sau mổ	64
Bảng 3.13.	Đặc điểm mô bệnh học hạch bẹn sau mổ	65
Bảng 3.14.	Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ	66
Bảng 3.15.	Điều trị xạ trị.....	66
Bảng 3.16.	Biến chứng sau xạ trị	67
Bảng 3.17.	Đặc điểm tái phát sau điều trị phẫu thuật và xạ trị	68
Bảng 3.18.	Thời gian tái phát sau điều trị	68
Bảng 3.19.	Đặc điểm di căn xa sau khi điều trị.....	69
Bảng 3.20.	Phương pháp điều trị bệnh nhân có tái phát tại chỗ tại vùng ...	70
Bảng 3.21.	Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ	71
Bảng 3.22.	Liên quan giữa vị trí khối u và tỉ lệ tái phát	72
Bảng 3.23.	Liên quan giữa kích thước khối u và tỉ lệ tái phát	72
Bảng 3.24.	Liên quan giữa diện cắt khối u và tỉ lệ tái phát.....	73
Bảng 3.25.	Liên quan giữa độ mô học khối u và tỉ lệ tái phát	73

Bảng 3.26.	Liên quan giữa độ sâu xâm lấn mô đệm khối u và tỉ lệ tái phát..	74
Bảng 3.27.	Liên quan giữa số lượng hạch di căn và tỉ lệ tái phát	74
Bảng 3.28.	Liên quan giữa vị trí hạch di căn và tỉ lệ tái phát	75
Bảng 3.29.	Liên quan giữa giai đoạn hạch di căn và tỉ lệ tái phát	75
Bảng 3.30.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u	76
Bảng 3.31.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí của khối u âm hộ	77
Bảng 3.32.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ sâu xâm lấn mô đệm	78
Bảng 3.33.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo diện cắt khối u âm hộ.....	79
Bảng 3.34.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ mô học u âm hộ	80
Bảng 3.35.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo phân loại giai đoạn khối u (T) ..	81
Bảng 3.36.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn hạch (N)	82
Bảng 3.37.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bẹn di căn ...	83
Bảng 3.38.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bẹn di căn ...	84
Bảng 3.39.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí hạch bẹn di căn.....	85
Bảng 3.40.	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ.....	86
Bảng 4.1.	Độ mô học theo một số tác giả	97

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mắc ung thư âm hộ ở một số nước trên thế giới	9
Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ	70
Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u	76
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí của khối u	77
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ sâu xâm lấn mô đệm	78
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo diện cắt khối u âm hộ	79
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ mô học u âm hộ	80
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo phân loại giai đoạn khối u (T).	81
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn hạch (N)	82
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bẹn di căn ...	83
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bẹn di căn ...	84
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí hạch bẹn di căn	85

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Đáy chậu và âm hộ.....	3
Hình 1.2.	Vị trí hạch bẹn nông và hạch bẹn sâu	6
Hình 1.3.	Hạch bạch huyết của chậu hông và cơ quan sinh dục nữ	8
Hình 2.1.	Phẫu thuật ung thư âm hộ	42
Hình 2.2.	Đánh giá tổn thương đại thể khối u âm hộ và hạch bẹn	44
Hình 2.3.	Cách đo độ sâu xâm lấn mô đệm	45
Hình 2.4.	Các thể tích xạ trị	47
Hình 2.5.	Các thể tích xạ trị	48

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư âm hộ là bệnh ít gặp, chiếm 3 - 5% trong các bệnh lý ung thư phụ khoa [1]. Theo GLOBOCAN năm 2018, trên toàn thế giới có 44.235 ca mắc mới và 15.222 ca tử vong mỗi năm. Tại Việt Nam, tỉ lệ mắc bệnh ung thư âm hộ là 0,11%, số ca bệnh mới mắc và tử vong thống kê được trong năm 2018 lần lượt là 188 và 87 ca [1]. Có lẽ, do chỉ chiếm một vị trí khiêm tốn trong các loại ung thư, nên từ lâu bệnh ít được các tác giả trong nước quan tâm nghiên cứu.

Ung thư âm hộ là một ung thư bề mặt, thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi, sau mãn kinh [2], [3]. Các triệu chứng phổ biến là kích ứng, ngứa rát, đau hoặc có tổn thương da vùng âm hộ kéo dài với mức độ từ nhẹ đến nặng. Chẩn đoán xác định dựa vào sinh thiết tổn thương làm xét nghiệm giải phẫu bệnh. Trong ung thư âm hộ, ung thư biểu mô vảy chiếm hơn 90% các trường hợp, hiếm gặp hơn là ung thư hắc tố, ung thư biểu mô tuyến [2], [3].

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu cho thấy, tại thời điểm chẩn đoán, có khoảng 25 – 30% bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn [2], [4]. Đây là yếu tố tiên lượng quan trọng, liên quan mật thiết với thời gian sống thêm: tỷ lệ sống thêm 5 năm khi người bệnh chưa có di căn hạch bẹn dao động từ 70 - 93% nhưng khi đã có di căn hạch thì giảm mạnh chỉ còn 25 - 41% [2], [5]. Ở Việt Nam, do tâm lý e ngại nên bệnh nhân cũng thường đi khám muộn, khi khối u to, xâm lấn cơ quan xung quanh hoặc đã di căn hạch bẹn, dẫn đến kết quả điều trị còn hạn chế.

Điều trị ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn là điều trị đa mô thức, trong đó, phẫu thuật là phương pháp cơ bản [6], [7]. Phương pháp phẫu thuật kinh điển là cắt âm hộ toàn bộ và vét hạch bẹn hai bên thành một khối theo Taussig được áp dụng từ đầu thế kỷ 20 đến 1980 [7], [8]. Năm 1981, Hacker và cộng

sự đã đưa ra phương pháp phẫu thuật ít tàn phá hơn, tiến hành cắt âm hộ và vét hạch bẹn bằng các đường riêng rẽ [8], [9], [10]. Phương pháp này cho tỷ lệ sống thêm tương đương với phẫu thuật kinh điển nhưng giảm đáng kể các biến chứng [11]. Xạ trị sau phẫu thuật nhằm giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng và tăng thời gian sống thêm [12], [13], chỉ định điều trị cho những trường hợp nguy cơ tái phát cao như: có di căn hạch bẹn, diện cắt không đảm bảo đủ rộng, ung thư xâm lấn khoang mạch bạch huyết, tổn thương xâm lấn mô đệm trên 5 mm chiều sâu [2], [14], [15], [16]. Hiện nay có nhiều kĩ thuật xạ trị bằng máy gia tốc được sử dụng cho hiệu quả cao.

Bên cạnh đó, việc xác định các yếu tố liên quan đến đặc điểm tái phát di căn và thời gian sống thêm có ý nghĩa quan trọng không chỉ giúp xây dựng chiến lược điều trị mà còn để tiên lượng, giúp thầy thuốc có cái nhìn toàn diện về bệnh ung thư âm hộ.

Trên thế giới, số lượng nghiên cứu về ung thư âm hộ, đặc biệt là nhóm đối tượng ung thư biểu mô vảy có di căn hạch bẹn còn rất hạn chế. Tại Việt Nam, ở Bệnh viện K đã áp dụng nhiều phương pháp tiên tiến trong chẩn đoán và điều trị nhiều bệnh ung thư, nhưng đến nay chưa có công trình nghiên cứu quy mô nào về điều trị và tiên lượng trên những bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ di căn hạch bẹn. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá kết quả điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp xạ trị gia tốc”**. Nhằm hai mục tiêu như sau:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bằng phẫu thuật kết hợp xạ trị gia tốc.*
- 2. Nghiên cứu các yếu tố tiên lượng bệnh ung thư âm hộ di căn hạch.*

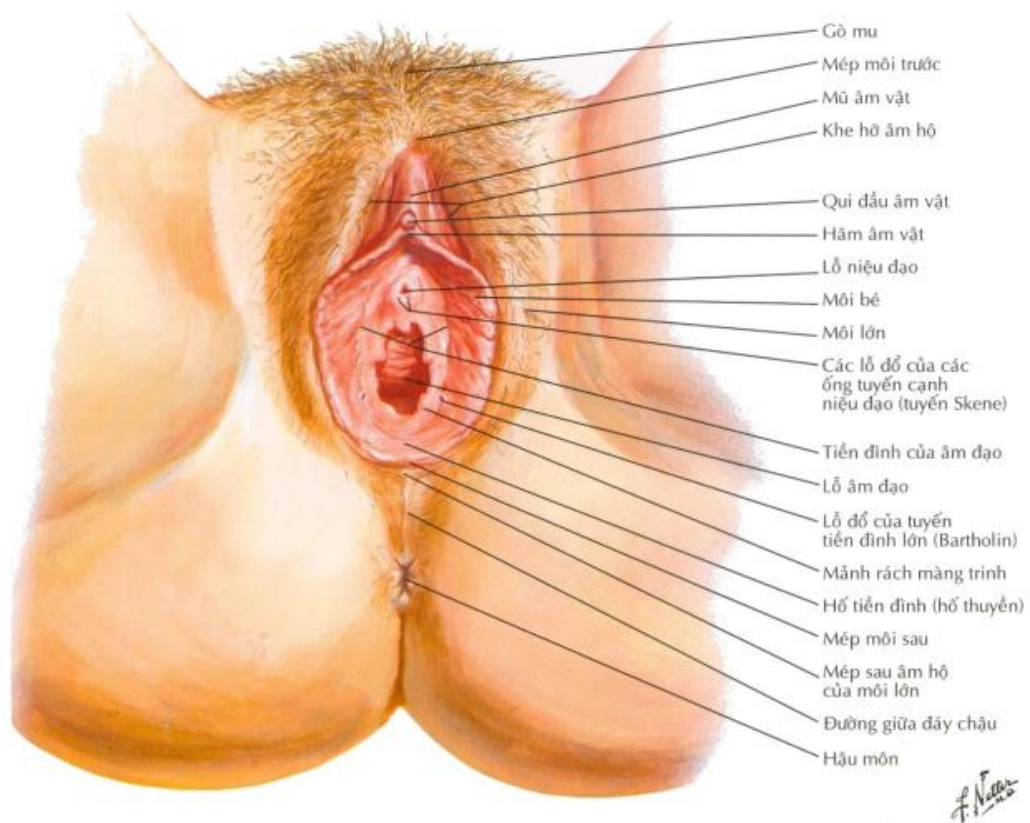
Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm giải phẫu

1.1.1. Hình thể ngoài

Âm hộ bao gồm gò mu, môi lớn, môi bé, âm vật, các tuyến tiền đình và tiền đình âm đạo.



Hình 1.1. Đáy chậu và âm hộ [17]

Gò mu là tổ chức lồi lên trước khớp mu có lông mu che phủ, nằm giữa hai nếp bẹn, phía trên môi lớn. Dưới lớp da vùng gò mu là tổ chức gồm lớp mỡ dày, các sợi tận cùng của dây chằng tròn, dây chằng treo âm vật và các sợi đàn hồi của môi lớn [18].

Môi lớn: là hai nếp da lớn chạy từ gò mu ra sau, tận cùng ở đáy chậu tạo nên giới hạn bên của âm hộ, kích thước 7-9 cm chiều dài, 2-4 cm chiều rộng. Phía ngoài liên quan với mặt trong đùi, phía trong ngăn cách với môi nhỏ bởi rãnh gian môi. Hai môi lớn gặp nhau ở phía trước tạo nên mép môi trước, ở phía sau tạo nên mép môi sau. Da môi lớn có sắc tố, chứa cả nang lông, tuyến mồ hôi và tuyến bã.

Môi bé là hai nếp da nhỏ, mỏng, dài 5cm, rộng 0,5-1cm, nằm phía trong môi lớn. Phía trước tách thành hai nếp da nhỏ trên và dưới. Nếp trên vòng chụp lên âm vật. Nếp dưới vòng dưới âm vật tạo thành hãm âm vật. Da của môi bé không có tổ chức mỡ và nang lông, ít tuyến mồ hôi, giàu tuyến bã.

Âm vật là một tạng nhỏ hình trụ nằm phía trên tiền đình, cấu tạo gồm da, mạc âm vật và vật hang. Hai vật hang có cơ ngồi hang bao bọc. Thân hai vật hang nhỏ chụm lại, tận cùng nhô ra thành đầu âm vật, có nếp da của môi bé phủ phía trên và dưới.

Tiền đình âm đạo nằm ở trung tâm của âm hộ, giới hạn hai bên bởi mặt trong môi bé, trước là âm vật, sau là hãm môi âm hộ. Trong vùng này có các thành phần:

Lỗ niệu đạo: dưới lỗ niệu đạo có chỗ lõm lên gọi là củ niệu đạo.

Lỗ âm đạo: là một khe dọc hình bầu dục, phía trên là củ niệu đạo, phía dưới là hố thuyền nằm trước mép sau môi bé.

Màng trinh: là một lá chắn ngang đầu ngoài âm đạo gồm hai lá niêm mạc gấp nếp lại, ở giữa có lỗ thủng.

Hành âm đạo: hay hành tiền đình nằm hai bên lỗ niệu đạo và âm đạo, dài 3,5 cm, cao 1,5 cm, rộng 1 cm. Hai hành âm đạo được nối thông với nhau ở phía trên qua các tĩnh mạch.

Tuyến Skene: nằm ở lớp dưới niêm mạc, ống Skene chạy phía dưới và song song với niệu đạo cách niệu đạo 1-1,5 cm. Lỗ tiết của ống đổ vào tiền đình ở phía sau ngoài của lỗ niệu đạo.

Tuyến Bartholin: là tuyến tiết nhầy nhỏ nằm trong tổ chức dưới da ở phần sau môi lớn, hai bên âm đạo, ống tuyến đổ vào phần sau ngoài của tiền đình trong rãnh giữa màng trinh và môi nhỏ.

Đáy chậu sinh dục là phần ngăn cách giữa tiền đình âm đạo và hậu môn, tạo nên giới hạn sau của âm hộ [7], [19], [20].

1.1.2. Mạch máu

Động mạch cấp máu cho vùng âm hộ gồm:

Động mạch thẹn ngoài: tách từ động mạch đùi, cấp máu cho vùng gò mu, môi lớn, môi bé.

Động mạch thẹn trong: tách ra từ động mạch chậu trong, cho các nhánh đáy chậu nông, nhánh hang và nhánh mu âm vật cấp máu cho âm vật, hành tiền đình và các tuyến tiền đình.

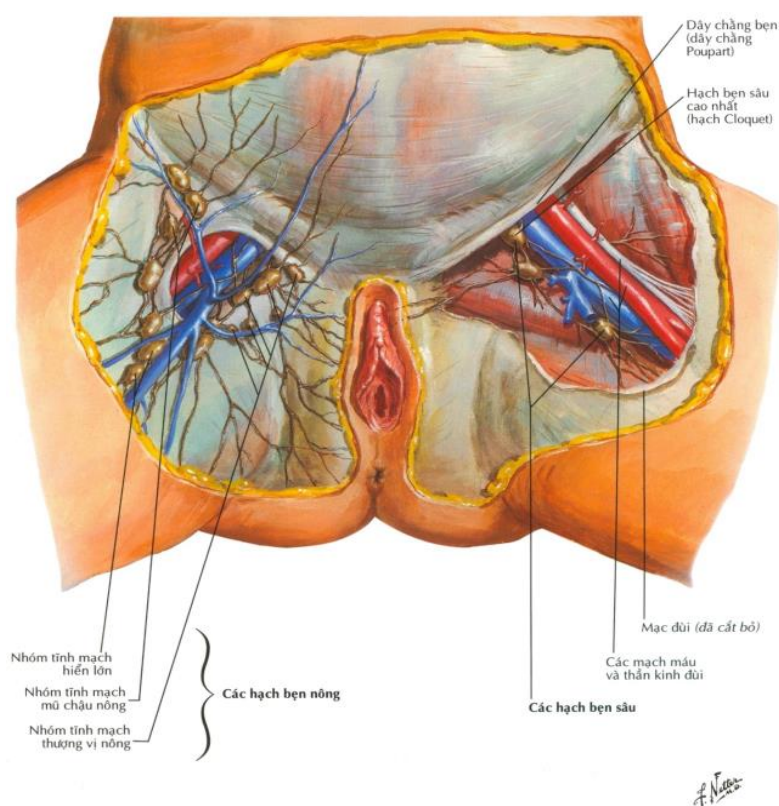
Tĩnh mạch: đổ vào tĩnh mạch mu nông, mu sâu rồi đổ vào các đám rối tĩnh mạch để về tĩnh mạch thẹn trong và tĩnh mạch thẹn ngoài [17], [18], [20].

1.1.3. Thần kinh

Thần kinh của gò mu và môi lớn là các nhánh sinh dục của dây thần kinh chậu bẹn và thần kinh sinh dục đùi. Các phần khác là các nhánh đáy chậu của thần kinh thẹn. Có một số sợi giao cảm và thực vật từ đám rối hạ vị đi vào hành tiền đình, tuyến tiền đình và vật hang âm vật [17], [18], [20].

1.1.4. Cấu trúc bạch huyết

Bạch huyết của âm hộ đổ vào các hạch bẹn nông, sâu và hạch chậu ngoài. Hệ bạch huyết của âm hộ được Way [21] mô tả năm 1948 sau đó được Parry - John [22] nghiên cứu năm 1963, tiếp đó là nghiên cứu của Iversen và Aas đã đóng góp rất nhiều cho việc điều trị. Iversen và Aas [23] đã dùng Technetium phóng xạ trước mổ tiêm vào vùng trước và sau của môi lớn, môi nhỏ, âm vật và đáy chậu cho thấy không có sự khác biệt nào về đường dẫn bạch huyết của các vị trí này tới hạch bẹn và hạch chậu. Chỉ có âm vật và đáy chậu có lưu thông bạch huyết với bên đối diện. Điều này giải thích di căn hạch bẹn hai bên có thể gặp ở những khối u còn khu trú một bên âm hộ. Di căn hạch bẹn đối bên rất hiếm gặp khi hạch bẹn cùng bên chưa bị di căn. Các nghiên cứu cũng gợi ý rằng bạch huyết của niệu đạo, âm đạo và đáy chậu đổ vào hạch chậu qua bạch huyết của âm hộ [24], [25].



Hình 1.2. Vị trí hạch bẹn nông và hạch bẹn sâu [17]

Các hạch lympho vùng bẹn, gồm hạch bẹn nông và sâu, nằm trong tổ chức dưới da che phủ tam giác đùi (còn gọi là hạch đùi). Các mạch bạch huyết có xu hướng chạy theo đường đi của các tĩnh mạch. Chúng được sắp xếp thành các nhóm hoặc các chặng trong mối liên quan chặt chẽ với các tĩnh mạch [17], [18], [20].

+ Hạch bẹn nông: nằm dưới cân Camper và ở trên cân sàng, có 8-20 hạch xếp thành 4 nhóm

- Nhóm hạch tĩnh mạch hiển: nhận bạch huyết của chi dưới.

- Nhóm hạch tĩnh mạch mũ chậu nông: nhận bạch huyết phía sau ngoài của đùi và mông.

- Nhóm hạch tĩnh mạch thượng vị nông: nhận bạch huyết của thành bụng dưới và phía trên mu.

- Nhóm hạch tĩnh mạch thẹn ngoài nông: nhận bạch huyết của cơ quan sinh dục ngoài, phần dưới âm đạo, đáy chậu và vùng quanh hậu môn.

+ Hạch bẹn sâu: Có từ 1- 4 hạch, nằm dưới cân sàng dọc theo bó mạch đùi, ở ngay phía trên và dưới chỗ đổ của tĩnh mạch hiển vào tĩnh mạch đùi. Hạch Cloquet hay hạch Rosenmuler là hạch ở vị trí trên nhất trong các hạch bẹn sâu.

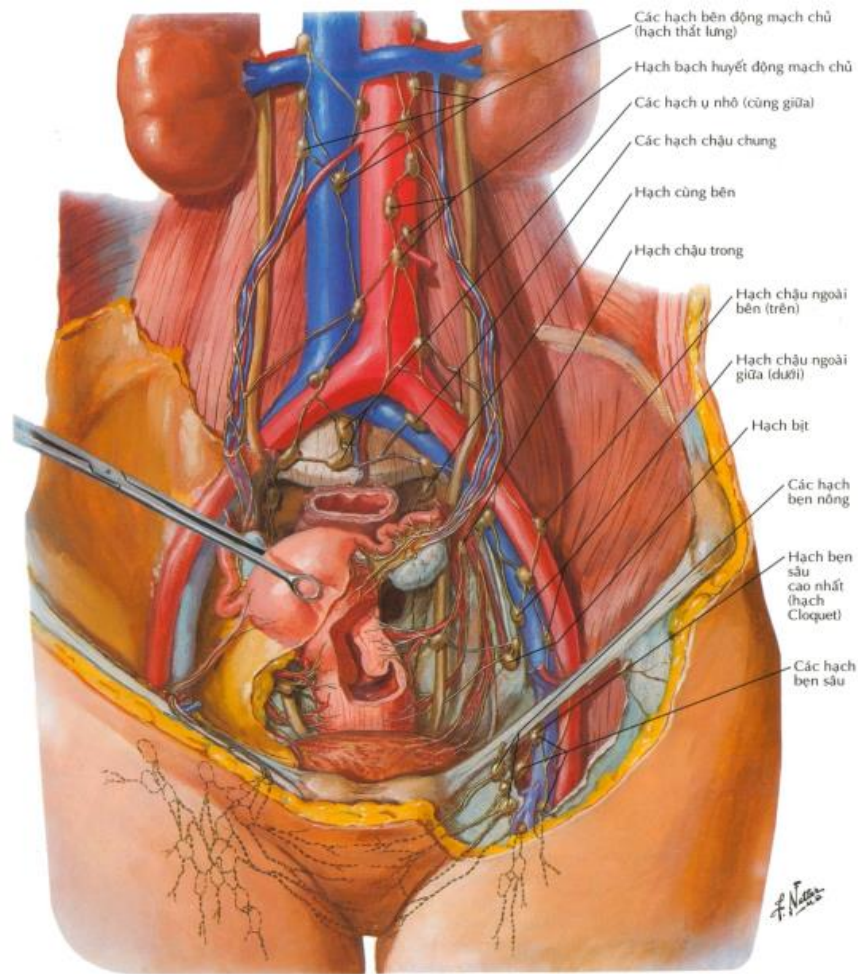
+ Hạch chậu: nhận bạch huyết của vùng bẹn và các cơ quan trong chậu hông. Hạch chậu ngoài vị trí ở xung quanh bó mạch chậu ngoài, nhận bạch huyết của cơ quan sinh dục ngoài, hạch bẹn, phần sâu của thành bụng, tử cung và nhóm hạch hạ vị, chia 3 nhóm chính :

- Nhóm hạch trước trên: liên quan trực tiếp với động mạch chậu ngoài

- Nhóm giữa: nằm giữa động mạch và tĩnh mạch

- Nhóm sau trong (nhóm bịt): liên quan với tĩnh mạch chậu ngoài

Hầu hết các tác giả đều công nhận các hạch bẹn nông là nhóm thường bị di căn đầu tiên trong ung thư âm hộ, sau đó đổ vào hạch bẹn sâu rồi đến hạch chậu ngoài [17], [18], [20].



Hình 1.3. Hạch bạch huyết của chậu hông và cơ quan sinh dục nữ [17]

1.2. Dịch tế học, cơ chế bệnh sinh ung thư âm hộ

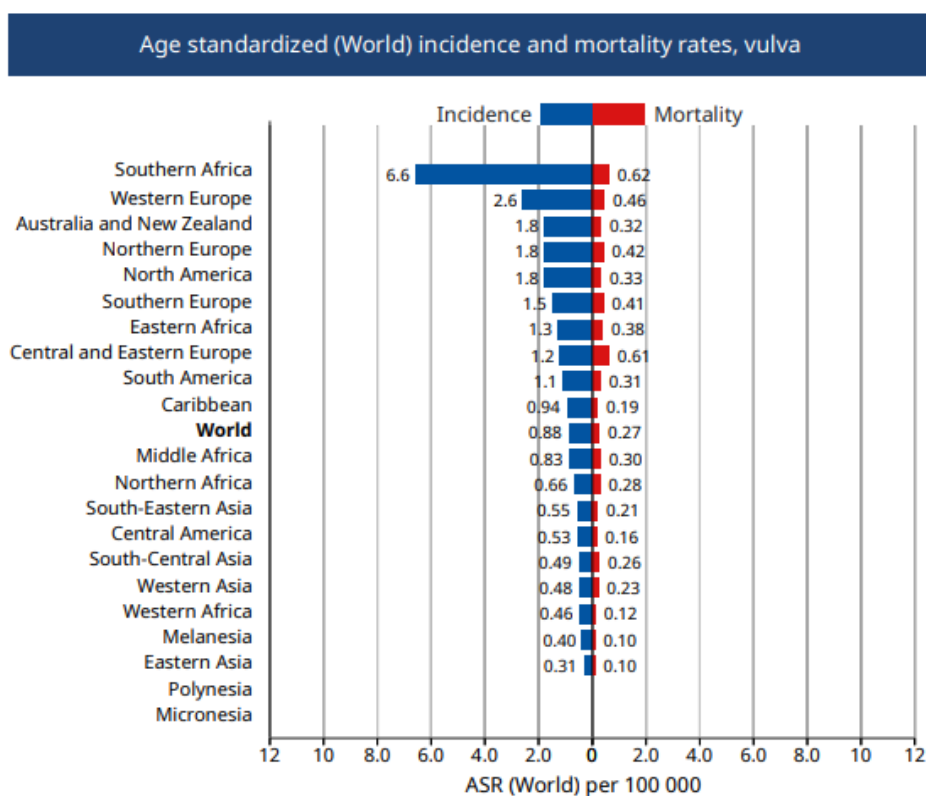
1.2.1. Dịch tế học

Ung thư âm hộ là loại ung thư hiếm gặp đứng hàng thứ tư trong các loại ung thư phụ khoa. Theo GLOBOCAN năm 2018, tại Mỹ, ước tính có 6190 ca mới mắc và khoảng 1350 ca tử vong do ung thư âm hộ [1]. Độ tuổi mắc bệnh trung bình ở Mỹ là 68 tuổi [1], [26]. Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn khu trú tại chỗ (tỉ lệ u khu trú tại âm hộ khoảng 59%), 30% khối u xâm lấn cơ quan xung quanh hoặc di căn hạch vùng và chỉ khoảng 6% có di căn xa [27], [28].

Các nghiên cứu của Mỹ và Châu Âu cho thấy tỉ lệ mắc ung thư âm hộ xâm lấn không thay đổi nhưng tỉ lệ mắc ung thư tại chỗ tăng gần gấp đôi từ đầu những năm 1970, sự gia tăng này đặc biệt là phụ nữ trẻ hơn 55 tuổi, có lẽ do liên quan với tăng tỉ lệ nhiễm HPV ở âm hộ [29], [30].

Hiện nay, người ta cho rằng ung thư âm hộ có hai nhóm tuổi đặc trưng, nhóm thường gặp ở người trẻ tuổi (35 – 55 tuổi) liên quan đến nhiễm virus HPV và nhóm thường gặp ở những người lớn tuổi (55 – 85 tuổi), mãn kinh lâu năm, liên quan đến những rối loạn biểu mô do viêm nhiễm mãn tính, xơ teo âm hộ [2], [31], [32].

Ung thư xâm lấn của âm hộ có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng chủ yếu ở tuổi già, khoảng 15% xảy ra dưới tuổi 40 và rất hiếm gặp ở phụ nữ có thai [33], [34]. Ung thư tại chỗ của âm hộ xảy ra ở lứa tuổi trẻ hơn, tuổi trung bình là 44 [35].



Biểu đồ 1.1: Tỷ lệ mắc ung thư âm hộ ở một số nước trên thế giới [36]

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ

Các nguyên nhân gây ung thư âm hộ chưa được xác định rõ ràng nhưng có một số yếu tố nguy cơ có vai trò nhất định trong ung thư âm hộ [2], [37], [38], [39]:

- Yếu tố nội tiết: thường gặp ở phụ nữ chậm thấy kinh, sớm mãn kinh.
- Nhóm phụ nữ có mức sống kinh tế xã hội thấp
- Thuốc lá và chế độ ăn
- Suy giảm miễn dịch
- Bệnh đái đường, cao huyết áp
- Vai trò của virus:

Người ta đã phân lập được DNA của virus gây u nhú ở người (HPV) ở các khối u vùng âm hộ và cổ tử cung, phổ biến nhất là typ 16 và 18, typ 6 và 33 cũng được phân lập [40], [41], [42]

Virus Herpes simplex (HSV) týp 2 cũng có liên quan đến các khối u của âm hộ và cổ tử cung [43], [44].

- Yếu tố gen: các nghiên cứu gần đây đã phát hiện ra sự bất thường của gen PRAD1 (gen kiểm soát chu kỳ tế bào nằm trên NST 11p13) và sự đột biến của gen p53 (gen ức chế sự phát triển u nằm trên NST 17 trong ung thư âm hộ [45], [46], [47].

- Ung thư âm hộ thường đi kèm với một vài dạng tổn thương lành tính của âm hộ. Tuy nhiên mối quan hệ nhân quả giữa chúng chưa được xác định rõ ràng [43], [48].

Nghịch dưỡng âm hộ: gồm 3 loại tăng sản, lichen xơ hoá và dạng hỗn hợp.

Condylome sùi

Bạch sản âm hộ: từ lâu bạch sản âm hộ được xem là một tình trạng có thể đưa đến ung thư âm hộ về sau. Taussig nghiên cứu 155 trường hợp ung thư âm hộ có 50% bị bạch sản âm hộ [49], [50].

1.2.3. Tiến triển tự nhiên của ung thư âm hộ

- **Phát triển tại chỗ**

Ung thư âm hộ có xu hướng phát triển chậm tại chỗ nhưng cùng với thời gian, u có thể xâm lấn vào các cấu trúc lân cận như âm đạo, niệu đạo, hậu môn, bàng quang, trực tràng, da quanh đùi, xương mu [7], [48], [51].

- **Lan tràn tới hạch vùng**

Di căn hạch vùng có thể gặp ở giai đoạn sớm của bệnh do tế bào ung thư lan tràn bằng cách gây tắc bạch huyết. Các tổn thương gần đường giữa có thể di căn hạch bẹn hai bên. Tổn thương ở âm vật và tuyến Bartholin có thể di căn trực tiếp tới hạch bẹn sâu. Tổn thương ở âm vật và niệu đạo có thể trực tiếp lan tới hạch chậu nhưng thực tế rất hiếm gặp di căn hạch chậu khi hạch bẹn chưa bị di căn và chỉ có vài trường hợp được thông báo là có di căn hạch bẹn sâu khi hạch bẹn nông chưa bị di căn [2], [52].

- **Di căn xa**

Ung thư âm hộ hiếm khi di căn theo đường máu khi hạch bẹn chưa bị di căn. Sự tăng số lượng hạch bẹn bị di căn sẽ làm tăng nguy cơ di căn xa như di căn gan, phổi, xương [2], [7], [48], [51].

1.3. Chẩn đoán bệnh ung thư âm hộ

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm trên 90% các trường hợp ung thư âm hộ [2], [53], do vậy các triệu chứng lâm sàng mô tả của ung thư biểu mô vảy:

- Tổn thương thường gặp ở môi lớn và bé, chiếm 70%, ở âm vật 10-15%, ở đáy chậu 4-5%, các vị trí khác hiếm gặp, dưới 1% [54].

- Ngứa âm hộ là triệu chứng phổ biến, thường kéo dài nhiều tháng thậm chí nhiều năm trước khi được chẩn đoán. Các triệu chứng kèm theo gồm đau rát vùng u, đau khi đi tiểu do kích thích của nước tiểu lên bề mặt u. Chảy máu, chảy dịch có mùi hôi thường gặp ở những u có kích thước lớn bị hoại tử, nhiễm trùng.

- Đa số bệnh nhân đến khám vì có u sờ thấy ở âm hộ, hình thái u có thể sùi như súp lơ hoặc loét, nhiễm cứng. Hạch bẹn có thể sờ thấy, đôi khi hạch khá lớn, vỡ loét ra da hoặc hạch to chèn vào đường bạch huyết, tĩnh mạch đùi gây phù bạch mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối mãn tính. Trường hợp u tiến triển lan rộng, xâm lấn vào niệu đạo, bàng quang, vách âm đạo, trực tràng có thể gây lỗ rò bàng quang - âm đạo, rò trực tràng- âm đạo [2], [43], [54].

1.3.2. Triệu chứng cận lâm sàng

- Sinh thiết: Bấm sinh thiết u giúp chẩn đoán xác định.
- Hạch bẹn nghi ngờ hoặc tổn thương di căn cần chọc hút làm tế bào học hoặc sinh thiết kim.
- Soi bàng quang, soi trực tràng: nên làm với những tổn thương rộng, tổn thương gần niệu đạo, hậu môn.
- Chụp hệ bạch huyết trước mổ: đánh giá tình trạng hạch bẹn, hạch chậu nhưng không đặc hiệu.
- Chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ vùng chậu tiêm thuốc có thể đánh giá được sự lan rộng của u và hạch bẹn, hạch chậu. Tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu thấp.
- Chụp X – quang phổi, siêu âm ổ bụng: đánh giá di căn xa [2], [43], [54].

1.3.3. Chẩn đoán xác định

Bất cứ tổn thương nghi ngờ nào ở âm hộ cũng cần sinh thiết để chẩn đoán xác định và phân loại mô bệnh học. Bệnh phẩm sinh thiết cần lấy đủ sâu (đến lớp hạ bì) để đánh giá độ sâu của sự xâm lấn mô đệm. Với tổn thương dưới 1cm nên cắt bỏ u để làm chẩn đoán mô bệnh học [54].

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn

Ung thư âm hộ được phân loại giai đoạn theo Liên đoàn sản phụ khoa quốc tế (FIGO) sửa đổi năm 2009 [55], [56] và phân loại theo TNM của Ủy ban ung thư Hoa Kỳ năm 2017 [57].

T	FIGO	Mô tả
Tx		Không đánh giá được tổn thương.
T0		Không có bằng chứng u nguyên phát.
T1	I	Khối u giới hạn ở âm hộ và/hoặc tầng sinh môn
T1a	IA	Kích thước u lớn nhất là 2cm, giới hạn ở âm hộ và/hoặc đáy chậu và độ sâu xâm lấn mô đệm không quá 1mm.
T1b	IB	Kích thước u lớn hơn 2cm hoặc bất kì kích thước có độ sâu xâm lấn mô đệm lớn hơn 1mm, giới hạn ở âm hộ và/hoặc đáy chậu.
T2	II	Khối u có kích thước bất kì và có xâm lấn các cấu trúc thuộc tầng sinh môn (1/3 dưới niệu đạo, 1/3 dưới của âm đạo, trực tràng).
T3	IVA	Khối u có kích thước bất kì và có xâm lấn vào một trong các cấu trúc: 2/3 trên niệu đạo, 2/3 trên âm đạo, xâm lấn niêm mạc bàng quang, niêm mạc trực tràng hoặc cố định vào xương chậu.
Nx		Không đánh giá được hạch vùng.
N0		Không có bằng chứng di căn hạch vùng.
N0 (i+)		Ổ tế bào di căn hạch có kích thước < 0,2mm.
N1	III	Di một hoặc hai hạch vùng với kích thước <5mm hoặc di căn một hạch với kích thước >5mm.

N2		Di căn từ ba hạch vùng trở lên với kích thước không quá 5mm, hoặc di căn ít nhất hai hạch với kích thước từ 5mm trở lên hoặc hạch di căn phá vỡ vỏ.
N2a	IIIB	Di căn từ ba hạch trở lên với kích thước không quá 5mm.
N2b	IIIB	Di căn ít nhất hai hạch với kích thước từ 5mm trở lên.
N2c	IIIC	Hạch di căn phá vỡ vỏ.
N3	IVA	Hạch vùng di căn cố định hoặc vỡ loét.
M0		Không có di căn xa.
M1	IVB	Di căn xa (bao gồm di căn hạch chậu).

Phân loại giai đoạn theo AJCC

	T	N	M
Giai đoạn I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
Giai đoạn II	T2	N0	M0
Giai đoạn III	T1 – T2	N1 – N2c	M0
IIIA	T1 – T2	N1	M0
IIIB	T1 – T2	N2a, N2b	M0
IIIC	T1 – T2	N2c	M0
Giai đoạn IV	T1 – T3	N3	M0
IVA	T1 – T2	N3	M0
	T3	N bất kì	M0
IVB	T bất kỳ	N bất kì	M1

1.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh học

1.4.1. Phân loại mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học ung thư âm hộ đã được sửa đổi bởi Hiệp hội các bác sĩ giải phẫu bệnh phụ khoa quốc tế dưới sự ủng hộ của Tổ chức Y tế thế giới – WHO. Năm 2014, WHO công bố bảng phân loại mới về ung thư âm hộ với một số thay đổi quan trọng [58], [35]:

Các u biểu mô và các tổn thương liên quan

Các tổn thương biểu mô vảy

Tổn thương nội biểu mô vảy

Tổn thương nội biểu mô vảy độ thấp 8077/0

Tổn thương nội biểu mô vảy độ cao 8077/2

Tân sản nội biểu mô âm hộ typ mất biệt hóa 8071/2

Ung thư biểu mô tế bào vảy 8070/3

Sừng hóa 8071/3

Không sừng hóa 8072/3

Dạng đáy 8083/3

Sần 8051/3

Dạng cóc 8051/3

Tế bào đáy

Ung thư biểu mô tế bào đáy 8090/3

Bệnh Paget 8542/3

U xuất phát từ tuyến Bartholin và các tuyến sinh dục hậu môn đặc biệt khác

Ung thư biểu mô tuyến Bartholin

Ung thư biểu mô tuyến 8140/3

Ung thư biểu mô tế bào vảy 8070/3

Ung thư biểu mô dạng tuyến nang 8200/3

Ung thư biểu mô tuyến vảy	8560/3
Ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp	8120/3
Ung thư biểu mô tuyến typ tuyến vú	8500/3
Ung thư biểu mô nguồn gốc tuyến Skene	8140/3
U phyllode ác tính	9020/3
Ung thư biểu mô tuyến loại khác	
Ung thư biểu mô tuyến typ tuyến mồ hôi	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến typ ruột	8140/3
U thần kinh nội tiết	
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết độ cao	
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ	8041/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn	8013/3
U tế bào Merkel	8247/3
U ngoại bì thần kinh	
Sarcoma Ewing	9364/3
Các u trung mô ác tính	
U hắc tố ác tính	8720/3
U tế bào mầm	
U túi noãn hoàng	9071/3

1.4.2. Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô vảy ở âm hộ

Là loại ung thư biểu hiện sự biệt hóa duy nhất thành các tế bào vảy. Loại u này được chia thành 2 nhóm: ung thư biểu mô tế bào vảy xâm nhập, bề mặt và ung thư biểu mô xâm nhập sâu, qua giới hạn của ung thư biểu mô tế bào vảy xâm nhập, bề mặt [58], [59].

Ung thư biểu mô tế bào vảy xâm nhập, bề mặt

Là loại ung thư biểu mô với độ xâm nhập $\leq 1\text{mm}$ và đường kính $\leq 2\text{cm}$ [35]. Độ sâu của sự xâm nhập được đo từ vùng nổi biểu mô – mô đệm của nhú trung bì bình thường gần bề mặt nhất tới điểm xâm nhập sâu nhất. Bề dày của khối u được xác định như thước đo từ bề mặt hoặc lớp hạt nếu có bề mặt sừng hóa, tới điểm xâm nhập sâu nhất. Một số tác giả thường đo độ sâu, trong khi một số tác giả khác lại đo bề dày. Lý tưởng là đo cả 2 nếu có thể. Đặc điểm vi thể hỗ trợ cho việc chẩn đoán phân biệt giữa ung thư biểu mô tế bào vảy xâm nhập, bề mặt và tân sản nội biểu mô âm hộ gồm: (1) Xâm nhập được đặc trưng bởi các tế bào vảy riêng biệt trong mô đệm hoặc các ổ nhỏ tế bào vảy hình dáng khác nhau, các ổ biểu hiện sự mất định hướng của các tế bào u với các tế bào đáy ngoại vi không xếp song song. (2) Các tế bào vảy xâm nhập, trái ngược với tân sản nội biểu mô âm hộ hoặc quá sản giả u biểu mô, thường có bào tương ưa acid tăng và hạt nhân rõ. (3) Trong ung thư biểu mô xâm nhập, thường có loạn sừng và hình thành cầu sừng. (4) Ung thư biểu mô xâm nhập có phản ứng mô đệm trong trung bì đặc trưng bởi sự xơ hóa hoặc phù nề tại vùng xâm nhập. (5) Nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính với laminin bao quanh các ổ tân sản nội biểu mô âm hộ trái lại mật sự liên tục ở quanh các ổ biểu mô xâm nhập [54], [58].

Ung thư biểu mô vảy xâm nhập

- Loại sừng hóa là phổ biến nhất, và thường phát triển ở phụ nữ lớn tuổi, và là không liên quan đến nhiễm virus u nhú ở người (HPV). Các dây tế bào u xâm nhập nối nhau có đường kính $> 1\text{mm}$ là một đặc trưng của ung thư biểu mô xâm nhập sâu hơn. Ở các khối u xâm nhập sâu $> 1\text{mm}$ dường như có ảnh hưởng tới sự di căn hạch. Các khối u có mô u xếp chặt hoặc đè đẩy ít có khả năng di căn hạch hơn là các u xâm nhập lan tỏa và sắp xếp hình ngón tay.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy với các tế bào khổng lồ u. Đây là một biến thể của ung thư biểu mô tế bào vảy, thường không sừng hóa với các tế bào khổng lồ nhiều nhân. Các tế bào u thường biểu hiện nhân đa hình và bào tương rộng ưa acid. Khối u này có thể giống u hắc tố, nhưng các tế bào u âm tính với các dấu ấn của u hắc tố khi nhuộm hóa mô miễn dịch.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy tế bào hình thoi. Khối u này gồm các tế bào hình thoi dài giống sarcoma. Mô đệm có các tế bào hình thoi dễ nhầm với carcinosarcoma. Các tế bào u dương tính với keratin phản ánh nguồn gốc biểu mô của chúng.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy tiêu gai. Khối u này đặc trưng bởi các vùng hình thành giả tuyến, liên quan tới sự tiêu gan tế bào. Đặc trưng không có chất nhày, tuy nhiên có glycogen ở các tế bào tiêu gai và các chất ưa acid vô bào ở vùng giả tuyến có đặc điểm hóa mô của một chất có thành phần acid hyaluronic cao.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy và nốt sần nhỏ loại ít phổ biến hơn, và là loại thường được tìm thấy trong phụ nữ trẻ bị nhiễm HPV.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng sần là một typ phổ biến đó là quan trọng để nhận ra bởi vì nó được phát triển chậm và có xu hướng để có một tiên lượng tốt. Ung thư này ngoại hình giống như một mụn cóc lớn và sinh thiết là cần thiết để xác định nó không phải là một u lành tính [35], [54].

1.4.3. Phân độ mô học

Nhóm ung thư phụ khoa (GOG) đã chia ung thư biểu mô tế bào vảy theo phần trăm các tế bào u không biệt hóa, là các tế bào nhỏ với bào tương hẹp biểu hiện ít hoặc không biệt hóa và xâm nhập mô đệm hoặc tạo thành các dây dài hoặc các cụm nhỏ. Hệ thống chia độ này có thể chia thành 3 độ

- Độ 1: các khối u không có tế bào không biệt hóa.
- Độ 2: các khối u có tế bào không biệt hóa chiếm $< 1/2$ khối u.
- Độ 3: các khối u có tế bào không biệt hóa chiếm $> 1/2$ khối u.

Các khối u độ 1 có ít nguy cơ di căn hạch vùng; nguy cơ cao hơn khi độ mô học tăng.

Các nghiên cứu giải phẫu bệnh lâm sàng đã cho thấy các đặc điểm sau có liên quan với tiên lượng và do đó, nên kết hợp cả kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật: (1) độ sâu của sự xâm nhập tính bằng milimet, (2) bề dày của khối u tính bằng milimet, (3) sự có hoặc không có mô u xâm nhập lòng mạch, (4) đường kính của khối u (đo từ bệnh phẩm tươi hoặc bệnh phẩm cố định) và (5) đo đường kính khối u trên lâm sàng khi có sẵn [35], [58].

1.5. Điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bẹn

Điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bẹn là điều trị đa mô thức trong đó phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất. Phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ kèm theo xạ trị hỗ trợ sau mổ chỉ định cho những trường hợp có nguy cơ tái phát cao như di căn nhiều hạch bẹn, diện cắt khối u tiêm cận... là phác đồ phổ biến. Trường hợp bệnh nhân có khối u xâm lấn rộng vào các cơ quan xung quanh (âm đạo, trực tràng, bàng quang, niệu đạo...) mà chưa có di căn xa, cân nhắc xạ trị đơn thuần/hóa xạ trị tiền phẫu kết hợp phẫu thuật hoặc hóa xạ trị triệt căn [2], [54], [48].

1.5.1. Phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật kinh điển đối với ung thư âm hộ là cắt âm hộ toàn bộ và vét hạch bẹn hai bên thành một khối theo phương pháp Taussig nhằm lấy hết tổ chức mô mềm giữa âm hộ và hạch bẹn để tránh tái phát, được áp dụng từ đầu thế kỷ XX đến năm 1980. Năm 1981, Hacker và cộng sự đã

đưa ra phương pháp phẫu thuật ít tàn phá hơn, tiến hành cắt âm hộ và vét hạch bẹn bằng các đường riêng rẽ. Phương pháp này cho tỷ lệ sống thêm tương đương với phương pháp kinh điển và giảm đáng kể nguy cơ biến chứng sau mổ như toác vết mổ, nang bạch huyết, phù bạch huyết chi dưới [54], [7], [60].

- **Tổn thương T1:**

- *Phẫu thuật cắt âm hộ triệt căn*: được coi là phẫu thuật tiêu chuẩn nhưng nhược điểm của phẫu thuật cắt toàn bộ âm hộ là gây ra những rối loạn về chức năng và tâm lý tình dục. Do đó nhiều tác giả chỉ áp dụng với tổn thương T1 có kèm theo tổn thương VIN [7], [60].

- *Phẫu thuật lấy rộng u triệt căn*: là phẫu thuật an toàn, ưu thế hơn phương pháp cắt toàn bộ âm hộ do bảo tồn được các cấu trúc lành của âm hộ. Tỷ lệ tái phát không cao hơn phương pháp trên với điều kiện diện cắt phải đủ rộng. Phương pháp này thích hợp với những tổn thương ở phía ngoài và phía sau của âm hộ, cho phép bảo tồn âm vật. Với tổn thương ở âm vật hoặc gần âm vật, việc cắt bỏ âm vật sẽ ảnh hưởng đến tâm lý tình dục và có thể gây phù ở phần sau âm hộ [54], [60]. Do đó nên xem xét điều trị bằng tia xạ để bảo tồn âm vật ở những bệnh nhân trẻ.

Kỹ thuật: phẫu thuật lấy rộng u triệt căn yêu cầu phải lấy đủ rộng và sâu. Diện cắt nên cách bờ u 2cm mặc dù điều này khó đạt được với những tổn thương ở phần sau âm hộ và đáy chậu. Việc cắt bỏ nên lấy sâu đến lớp cân dưới của hoành niệu dục. Khâu lại diện mổ làm 2 lớp.

- *Đối với hạch*: việc vét hạch bẹn thường đi kèm với biến chứng nhiễm trùng, toác vết mổ và phù chi dưới mãn tính. Mặc dù phương pháp vét hạch bằng các đường riêng rẽ đã giảm đáng kể tỉ lệ nhiễm trùng và toác vết mổ nhưng biến chứng phù chi vẫn còn là một vấn đề nan giải [48], [61], [62].

- Tồn thương T1a (xâm lấn mô đệm <1mm): không cần vét hạch bên hệ thống vì những trường hợp này rất hiếm khi có di căn hạch. Nếu có hạch bên sờ thấy thì vét hạch ở vị trí liên quan.

- Tồn thương T1b (xâm lấn mô đệm >1mm): vét hạch bên được đặt ra với tất cả các trường hợp.

Vấn đề đặt ra là, với những u còn khu trú ở một bên mép âm hộ có cần vét hạch bên đối bên hay không. Nghiên cứu của Way cho biết tỉ lệ di căn hạch bên 2 bên ở những trường hợp này là 20% nhưng chỉ có 5% có di căn hạch đối bên khi hạch cùng bên âm tính [21]. Một nghiên cứu khác trên 95 bệnh nhân cho thấy di căn hạch đối bên không xảy ra khi u không liên quan đến âm vật hoặc chưa vượt quá đường giữa [24], [60]. Do đó có quan điểm vét hạch bên giới hạn đối với các tổn thương từ sau T1b là:

- Nếu tổn thương cách đường giữa $\geq 2\text{cm}$ và hạch bên không sờ thấy: vét hạch bên cùng bên làm sinh thiết tức thì trong mổ, nếu có di căn thì vét hạch đối bên.

- Nếu tổn thương cách đường giữa < 2cm: vét hạch bên 2 bên.

Kiểm soát những trường hợp hạch bên dương tính: nếu chỉ có 1 hạch dương tính thì tiên lượng khá tốt, theo dõi sát. Nếu có trên 2 hạch dương tính sẽ tăng nguy cơ tái phát tại hạch, cần điều trị tia xạ vào hạch bên, hạch chậu cùng bên và hạch bên đối bên [54], [63].

- Tồn thương T2:

Phẫu thuật được áp dụng là cắt âm hộ triệt căn và vét hạch bên hai bên

- *Phẫu thuật cắt âm hộ và vét hạch bên thành một khối*: Marshall và Parry-Johns đã mô tả phương pháp này với đường cắt hình cánh bướm đi từ gai chậu trước trên hai bên, phía trên lấy trên xương mu 2cm, phía ngoài đi

dọc theo bờ ngoài môi lớn đến đáy chậu, lấy bỏ tổ chức đáy chậu và phía trên hậu môn. Phương pháp này có tỉ lệ biến chứng nhiễm trùng và toác vết mổ rất cao, từ 40 - 80% [2], [7], [54].

- *Phẫu thuật cắt âm hộ và vét hạch bẹn bằng các đường riêng rẽ*: được Kehree mô tả lần đầu tiên năm 1918, ngày nay được áp dụng rộng rãi. Vét hạch bằng đường cắt đi song song, ngang mức hoặc dưới dây chằng bẹn, cách gai chậu trước trên 3cm đến gần củ mu, lấy hết tổ chức mỡ và hạch giữa cân Camper và cân sàng (hạch bẹn nông), qua lỗ mở của cân sàng lấy hết tổ chức mỡ, hạch quanh bó mạch đùi (hạch bẹn sâu). Cắt âm hộ bằng đường rạch đi từ gò mu dọc theo bờ ngoài môi lớn đến đáy chậu, đường rạch phía trong vòng quanh lỗ âm đạo tới phía trên lỗ sáo niệu đạo. Có thể cắt một phần niệu đạo để đạt được diện cắt rộng rãi [6], [8], [48].

Hacker và cộng sự đã nghiên cứu 100 bệnh nhân được phẫu thuật theo phương pháp này thấy không có trường hợp nào tái phát tại tổ chức cầu nối da giữa vùng mu và bẹn. Tỉ lệ toác vết mổ chỉ gặp 14% trường hợp.

- *Vét hạch chậu*: trước đây việc vét hạch chậu được áp dụng thường qui nhưng các nghiên cứu sau đó đã chỉ ra rằng di căn hạch chậu rất hiếm gặp khi hạch bẹn chưa bị di căn. Nghiên cứu của Krupp và Bohm trên 195 bệnh nhân được vét hạch chậu có 4,5% có di căn, trong đó chỉ có 1 trường hợp di căn hạch chậu khi hạch bẹn âm tính. Các trường hợp hạch chậu di căn đều cùng bên với hạch bẹn bị di căn [8], [48], [64]. Một số tác giả đề xuất vét hạch chậu rất chọn lọc ở những bệnh nhân có hạch chậu to trên phim chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ vùng tiểu khung trước mổ [65], [66].

- **Tổn thương T3**

- *Phẫu thuật ngay từ đầu*: để đảm bảo lấy hết tổn thương phải thực hiện phẫu thuật siêu triệt căn gồm cắt toàn bộ âm hộ và cắt bỏ phần cơ quan bị

xâm lấn như cắt một phần niệu đạo, âm đạo, cơ thắt hậu môn... Biến chứng sớm và biến chứng muộn do phẫu thuật rất cao. Phương pháp này được áp dụng cho những bệnh nhân còn có khả năng chịu đựng được cuộc phẫu thuật. Tỷ lệ sống thêm 5 năm gần 50% [54], [2], [67].

- *Xạ trị tiên phẫu*: tia xạ tiên phẫu có hoặc không phối hợp với hoá chất làm giảm thể tích u, do đó tăng khả năng phẫu thuật triệt căn, cho phép bảo tồn một số cơ quan. Thường là cắt âm hộ triệt căn và vét hạch vùng [20], [57].

1.5.2. *Xạ trị*

1.5.2.1. *Xạ trị bổ trợ*

Sau phẫu thuật, bệnh phẩm mô được đánh giá kĩ về đặc điểm khối u (kích thước, độ sâu xâm lấn, tính chất xâm lấn khoang mạch bạch huyết, diện cắt khối u); số lượng, tính chất và tình trạng di căn hạch bẹn nhằm xác định nhóm nguy cơ tái phát, làm căn cứ để quyết định điều trị bổ trợ.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ giảm đáng kể đồng thời tỉ lệ tái phát vị trí giường u, hạch tăng lên ở nhóm bệnh nhân có diện cắt tiêm cận (<8mm) hoặc diện cắt dương tính hoặc những trường hợp có di căn hạch bẹn. *Xạ trị bổ trợ* tiến hành sau phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên hoặc phẫu thuật cắt rộng u âm hộ triệt căn cho kết quả điều trị tốt hơn so với nhóm nguy cơ cao mà không được xạ trị bổ trợ [54], [63].

Chỉ định xạ trị bổ trợ cho những trường hợp được phẫu thuật triệt căn đối với u và hạch nhưng nguy cơ tái phát cao do diện cắt không đảm bảo đủ rộng (diện cắt cách bờ tổn thương dưới 8 mm khi đã sử dụng dung dịch cố định bệnh phẩm, xâm lấn khoang mạch bạch huyết, tổn thương xâm lấn trên 5 mm chiều sâu) và những trường hợp có di căn hạch sau phẫu thuật vét hạch bẹn [54], [48], [14].

Kỹ thuật xạ trị.

Trong vài thập kỉ qua đã có nhiều tiến bộ vượt bậc về kỹ thuật xạ trị như sử dụng chụp cắt lớp vi tính mô phỏng kế hoạch xạ trị không gian ba chiều theo hình dạng khối u (3D – CRT), kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT – intensity modulated radiation therapy)... giúp tăng hiệu quả điều trị đồng thời giảm được liều ở các cơ quan nguy cấp xung quanh, giảm các biến chứng [68], [69]. Dù sử dụng kỹ thuật nào thì mục đích chính của điều trị xạ trị là nhằm giảm tỉ lệ tái phát tại giường u và vị trí vét hạch bẹn.

Máy xạ trị Cobalt.

Trước đây, từ những năm 1950, máy xạ trị Cobalt đã được sử dụng để điều trị nhiều bệnh ung thư trong đó có ung thư âm hộ. Đây là loại thiết bị dùng nguồn phóng xạ nhân tạo Cobalt 60 phát ra tia gamma với hai mức năng lượng là 1,17 và 1,33 MeV. Nguồn có thời gian bán huỷ là 5,27 năm. Máy sử dụng nguồn phóng xạ rất nguy hiểm với môi trường nếu không được bảo vệ tốt. Mặt khác, do đặc tính chùm tia gamma nên để đảm bảo đủ liều lượng tại các cơ quan ở sâu trong cơ thể thì bệnh nhân phải chịu liều lượng trên bề mặt da rất cao. Hơn nữa, cường độ chùm tia thay đổi và phải thay nguồn thường xuyên nên máy xạ trị Cobalt hiện gần như không được sử dụng [54].

Máy xạ trị gia tốc.

Máy gia tốc là thiết bị làm tăng tốc chùm hạt (điện tử, proton, alpha...) đến một giá trị năng lượng nào đó theo yêu cầu đặt ra. Trong thực tế lâm sàng, người ta sử dụng các máy gia tốc điều trị với 2 loại bức xạ là chùm electron và chùm photon. Các chùm electron có 6 mức năng lượng khác nhau (ví dụ 5, 6, 8, 10, 12, 14 MeV). Chùm Photon có 2 mức năng lượng (ví dụ 6, 15MV). Máy gia tốc có ưu điểm là bảo đảm liều chiếu ổn định, hạn chế thời gian xạ trị và có thể điều trị các loại u ở các vị trí khác nhau từ các u nông trên mặt da đến các u sâu trong cơ thể. Tùy theo vị trí tổn thương mà trong

quá trình lập kế hoạch điều trị có thể lựa chọn loại tia và mức năng lượng thích hợp nhằm hạn chế tới mức thấp nhất các tác dụng phụ và nâng cao tối đa hiệu quả tiêu diệt khối u của tia bức xạ. Cùng với việc đóng góp của hệ thống mô phỏng, hệ thống lập kế hoạch điều trị theo không gian 3 chiều, độ chính xác của các trường chiếu xạ được tăng lên, liều lượng tại u được phân bố 1 cách tối ưu qua đó kết quả điều trị được nâng cao [70].

Liều lượng xạ trị

Liều vào u trung bình 45 – 50,4 Gy. Nếu diện cắt còn tế bào UT trên vi thể hoặc còn u trên đại thể thì thu hẹp trường chiếu nâng liều thêm 10 - 15 Gy bằng chùm tia electron hoặc xạ trị áp sát.

Liều vào hạch 45 - 50,4 Gy. Tăng liều 5 - 15 Gy tùy theo số lượng, kích thước hạch di căn, tình trạng phá vỡ vỏ của hạch.

Các trường hợp có từ 2 hạch bẹn dương tính trở lên cần cân nhắc xạ trị cả hạch chậu [52], [71].

1.5.2.2. Xạ trị kết hợp với hóa trị

Hoá trị phối hợp xạ trị: là phương pháp mới điều trị hiệu quả đối với ung thư âm hộ tái phát và một số trường hợp u lan rộng không thuận lợi cho phẫu thuật. Hoá chất được coi là yếu tố làm tăng tác dụng diệt tế bào ung thư của tia xạ [54].

Hóa xạ trị trước mổ

Những bệnh nhân có khối u xâm lấn rộng (T3: u xâm lấn 2/3 trên âm đạo, bàng quang, trực tràng...) có chỉ định phẫu thuật cắt đáy chậu [67]. Tuy nhiên, biến chứng liên quan đến phẫu thuật rất lớn (bao gồm nhiễm trùng vết mổ, rò tiêu hóa, tiết niệu...), chất lượng cuộc sống giảm nghiêm trọng do phải làm hậu môn nhân tạo, dẫn lưu niệu quản ra da...và tỉ lệ tử vong sau mổ cao

từ 10 - 20% [2], [72]. Đặc biệt, với những bệnh nhân trẻ tuổi, do nhu cầu bảo tồn chức năng các cơ quan (bàng quang, trực tràng...) nên lựa chọn tia xạ kết hợp với hóa chất và phẫu thuật hoặc hóa xạ trị đồng thời triệt căn là lựa chọn khả thi [54], [57].

Năm 1940, Berven nghiên cứu 286 bệnh nhân ung thư âm hộ tiến triển tại chỗ tại vùng được điều trị bằng xạ trị trước rồi phẫu thuật, tỉ lệ sống thêm 5 năm là 38% [73]. Ngoài ra, năm 1990, Rotmensch mô tả 16 bệnh nhân giai đoạn III, IV được điều trị tia xạ tại u 40 Gy, và xạ hạch bẹn và hạch chậu 45 Gy rồi phẫu thuật sau đó 1 tháng. Tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 45%, tỉ lệ tái phát là 46%, khả năng bảo tồn bàng quang lên đến 63% [74]. Sau đó, người ta đã bổ sung hóa chất cisplatin hàng tuần (40mg/m²) kết hợp với xạ trị trong nghiên cứu GOG 205. Với 58 bệnh nhân giai đoạn T3, T4 không có khả năng phẫu thuật trước do khối u xâm lấn rộng. Kết quả nghiên cứu cho thấy 64% bệnh nhân có đáp ứng trên lâm sàng và 50% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học [75], [76].

Ngoài ra, Eifel và cộng sự điều trị 12 bệnh nhân ung thư âm hộ có u lan rộng tại vùng bằng tia xạ 40 Gy phối hợp với Cisplatin và 5FU. Sau điều trị có 8 bệnh nhân cắt bỏ được âm hộ trong đó có 4 bệnh nhân không còn tổ chức âm hộ ở bệnh phẩm được cắt bỏ, thời gian sống thêm không bệnh từ 17 - 34 tháng [77], [78].

Moore và cộng sự thực hiện nghiên cứu về hiệu quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu với cisplatin và 5-FU trên 73 bệnh nhân. Chỉ 53,5% số bệnh nhân còn u trên đại thể tại thời điểm phẫu thuật. Có 7 bệnh nhân không được thực hiện phẫu thuật. 2,8% số bệnh nhân còn khối u không thể phẫu thuật được sau điều trị tân bổ trợ [79]. Gerzten và cộng sự thực hiện nghiên cứu kết hợp cisplatin và 5-FU cùng xạ trị trước mổ cho 18 bệnh nhân ung thư âm hộ tiến triển. Có 13 trường hợp đáp ứng hoàn toàn và 5 trường hợp đáp ứng 1

phần. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân gặp tác dụng phụ nghiêm trọng trên da, cần tạm ngưng điều trị trong ít nhất 2 tuần. Tất cả bệnh nhân đều được vét hạch bẹn và không gặp biến chứng đáng kể nào [80].

Sự ra đời của xạ trị điều biến liều (IMRT) đã cho phép giảm liều chiếu xạ vào các cơ quan lành và tăng liều vào khối u, giúp giảm các độc tính của xạ trị [81]. IMRT hiện nay đã được áp dụng cho ung thư âm hộ. Beriwal và cộng sự điều trị hóa chất trước mổ kết hợp với xạ trị IMRT cho 18 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ giai đoạn tiến triển. Không bệnh nào gặp tác dụng phụ liên quan đến xạ trị. 14 bệnh nhân sau đó được phẫu thuật, trong đó có 9 bệnh nhân (64%) có đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học [82]. Các nghiên cứu đã đề cập ở trên được thực hiện trên một số lượng nhỏ bệnh nhân. 5-FU/cisplatin là hóa chất hay được sử dụng nhất và có hiệu quả vượt trội so với bleomycin. Mặc dù các nghiên cứu này đều cho thấy lợi ích tăng tỷ lệ có thể phẫu thuật được của hóa xạ trị trước mổ, chúng lại không cho thấy lợi ích đáng kể về sống thêm toàn bộ. Trong khi đó, ít nhất là trên đối tượng cao tuổi, các nghiên cứu được thực hiện trước sự ra đời của IMRT đều cho thấy độc tính đáng kể trên da. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu nhằm xác định phác đồ hóa chất tối ưu, bao gồm cả liều và thứ tự điều trị so với xạ trị, phác đồ xạ trị và quy trình phẫu thuật tốt nhất với ít độc tính nhất có thể.

Hóa xạ trị triệt căn.

Bệnh nhân ung thư âm hộ tiến triển tại chỗ tại vùng, khối u xâm lấn rộng mà có chống chỉ định với phẫu thuật có thể lựa chọn xạ ngoài khung chậu và tia xạ áp sát kèm theo hóa chất toàn thân. Tuy nhiên tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp, khả năng tái phát bệnh cao. Hiện tại, phương pháp này rất ít khi được áp dụng trong điều trị [83], [70], [84].

Vào năm 1999, một nghiên cứu thực hiện bởi viện nghiên cứu ung thư quốc gia Hoa Kỳ chỉ ra rằng, chỉ 13% bệnh nhân ung thư âm hộ được điều trị

hóa xạ trị đồng thời [85]. Hóa xạ trị đồng thời được chỉ định thường xuyên nhất cho bệnh nhân ung thư âm hộ xâm lấn sâu không có khả năng phẫu thuật (như được trình bày ở trên) [86]. Wahlen và cộng sự điều trị hóa xạ trị đồng thời với 5FU và mitomycin C cho 19 bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn tiến xa. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 37%. 4 trong 5 bệnh nhân tái phát tại chỗ được phẫu thuật triệt căn [87]. Hóa xạ đồng thời với cisplatin và 5FU đã được đánh giá bởi Cunningham ở 14 bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn tiến xa. Các tác giả báo cáo tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 92%, bao gồm đáp ứng hoàn toàn là 64%. Với bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, phẫu thuật là không cần thiết [88]. 14 bệnh nhân ung thư âm hộ tiến triển tại vùng được điều trị hóa xạ trị đồng thời với 5FU truyền liên tục phối hợp với hoặc cisplatin hoặc mytomycin C trong nghiên cứu của Han và cộng sự. Nhóm hóa xạ trị đồng thời ban đầu có tỷ lệ sống ở thời điểm 5 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 12 bệnh nhân chỉ được xạ trị đơn thuần (tương ứng là 54% và 10%, $P=0,04$) [89]. Nhược điểm chính của hóa xạ trị đồng thời là tăng tỷ lệ biến chứng. Ngoài biến chứng trên đường tiết niệu, sinh dục, các biến chứng khác được báo cáo bao gồm phù da, độc tính trên da độ 4, biến chứng vết thương, hoại tử xương chậu, nhiễm trùng hạ bạch cầu [90]. Sử dụng xạ trị điều biến liều (IMRT) có thể giảm độc tính. Cisplatin, 5FU, mitomycin C đơn trị hoặc kết hợp là những tác nhân nhạy cảm xạ trị được mô tả nhiều nhất. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu để xác định phác đồ tốt nhất với độc tính ít nhất.

1.5.2.3. Xạ trị đơn thuần

Vai trò của tia xạ đơn thuần trong ung thư âm hộ vẫn còn bàn cãi vì thiếu những theo dõi lâu dài về kết quả điều trị. Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây cho thấy bằng việc thu hẹp trường chiếu có thể nâng liều xạ lên 65-70 Gy vào khối u âm hộ [91]. Tia xạ đơn thuần vẫn thường được dùng với mục đích điều trị triệu chứng ở những bệnh nhân không còn khả năng phẫu

thuật hoặc điều kiện sức khỏe không cho phép phẫu thuật, một số trường hợp muốn bảo tồn âm vật ở những phụ nữ trẻ.

Liều xạ:

- Với u : u nhỏ: liều 60 - 65 Gy

u lớn: thu hẹp trường chiếu nâng liều lên 70 Gy

Trải liều 1,6 - 1,8 Gy/ ngày trong 5 tuần, dùng hai trường đối xứng trước sau, trường chiếu bao gồm cả âm hộ và hạch vùng, tia với liều 45 - 50 Gy. Nghỉ tia 7 - 15 ngày đôi khi cần thiết để tránh bong da do tia xạ, sau đó nâng liều vào u 10 – 20 Gy. Có thể dùng xạ trị áp sát đối với khối u âm hộ . Một nghiên cứu của trường Đại học Washington [92] điều trị cho 20 bệnh nhân, tỉ lệ kiểm soát u tại chỗ là 100% với T1, T2, 80% với T3, 50% với T4 và u tái phát.

- Với hạch:

Nếu $u < 2\text{cm}$: khả năng di căn hạch thấp, tia xạ vào hạch chậu có thể bỏ qua trừ khi hạch bẹn có liên quan

Nếu $u > 2\text{cm}$:

- Không sờ thấy hạch bẹn: liều trung bình 45 – 50 Gy vào hạch bẹn, hạch chậu
- Có hạch bẹn sờ thấy: liều 65 - 70 Gy vào hạch bẹn (thu hẹp trường chiếu sau 50 Gy). Có bằng chứng lan tràn hạch chậu: liều vào hạch chậu 60 Gy [48].

1.5.3. Hóa trị

Hóa chất ít vai trò trong điều trị ung thư âm hộ do đáp ứng của bệnh với khối u rất kém. Thông thường, hóa chất toàn thân được sử dụng khi bệnh tái phát di căn xa hoặc kết hợp với xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Một số tác giả nghiên cứu về vai trò của hóa chất tân bổ trợ nhằm thu nhỏ khối u và làm

giảm độ rộng và tàn phá của cuộc phẫu thuật. Tuy nhiên, kết quả của phương pháp này còn rất hạn chế.

Aragona và cộng sự [65] phân tích hiệu quả của hóa chất tân bổ trợ trên 35 bệnh nhân ung thư âm hộ tiến triển tại vùng. Đáp ứng hoàn toàn được ghi nhận ở 33 bệnh nhân. Trong các bệnh nhân này, 12 bệnh nhân được điều trị cisplatin và 5-FU, 6 bệnh nhân được điều trị vincristine, bleomycin và cisplatin, và 5 bệnh nhân được điều trị bleomycin đơn độc. Một bệnh nhân gặp tác dụng phụ độ IV trên đường tiêu hóa sau 2 chu kỳ sử dụng cisplatin, paclitaxel và 5-FU và phải ngừng điều trị. Có 13 bệnh nhân có đáp ứng 1 phần, 3 trường hợp bệnh ổn định và 27 bệnh nhân sau đó được phẫu thuật triệt căn.

Deppe và cộng sự sử dụng phác đồ hóa chất tân bổ trợ bao gồm carboplatin và paclitaxel cho 3 bệnh nhân ung thư âm hộ tiến triển tại vùng, được đánh giá là không có khả năng phẫu thuật. Sau 6 chu kỳ, bệnh đáp ứng 1 phần và ít tác dụng phụ được ghi nhận. 2 bệnh nhân được phẫu thuật sau đó. Bệnh nhân còn lại được đánh giá là có thể phẫu thuật nhưng bệnh nhân từ chối và được điều trị tia xạ đơn thuần sau đó.

Quyết định điều trị tân bổ trợ nên được dựa trên việc tối ưu hóa bệnh nhân cho phẫu thuật triệt căn. Nhìn chung, các nghiên cứu về hóa chất tân bổ trợ trước có nhiều hạn chế nghiêm trọng về thiết kế nghiên cứu và chưa đủ mạnh. Cần có những đánh giá xa hơn thông qua các nghiên cứu tiến cứu quốc tế lớn để khẳng định hiệu quả đã được báo cáo về phối hợp platinum và paclitaxel, có hoặc không phối hợp với điều trị đích (như erlotinib) như một phác đồ bổ trợ trước trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ giai đoạn tiến triển không thể phẫu thuật ngay hoặc hóa xạ trị đồng thời triệt căn.

1.5.4. Biến chứng trong quá trình điều trị

- **Biến chứng sau phẫu thuật**

Với phương pháp cắt âm hộ toàn bộ và vét hạch bẹn, hạch chậu thành khối được sử dụng từ trước năm 1980 có tỉ lệ biến chứng sau mổ rất cao. Y văn thống kê từ năm 1958 đến năm 1985 cho thấy: tỷ lệ nhiễm trùng hoặc toác vết mổ dao động từ 18 – 91%, phù bạch huyết chi dưới khoảng 8 – 70%, hình thành nang bạch huyết (0 - 31%), rối loạn chức năng tiểu tiện (0 - 12%); thoát vị bẹn đùi (0 – 5%), tắc mạch phổi (0 - 3%). Kể từ khi tiến hành phẫu thuật cắt âm hộ triệt căn cải biên kèm theo vét hạch bẹn hai bên bằng ba đường riêng rẽ, các biến chứng sau mổ giảm hẳn. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ nhiễm trùng vết mổ còn 10 - 38%, hình thành nang bạch huyết là 7 – 18%. Nghiên cứu GROINSS-V cho thấy tỉ lệ phù bạch huyết chi dưới là 25,2% ở nhóm bệnh nhân vét hạch bẹn hai bên. Các biến chứng khác: thoát vị bẹn, đùi, tê vùng đùi trước (do tổn thương thần kinh), nhiễm trùng tiết niệu, đá không tự chủ, rò trực tràng - đáy chậu...thường ít gặp [78], [93], [94].

Biến chứng sau xạ trị

Biến chứng sau xạ trị gồm có biến chứng sớm và các biến chứng muộn. Biến chứng sớm thường xuất hiện trong hoặc ngay sau quá trình xạ trị, trong khi các biến chứng muộn thường xuất hiện sau điều trị ít nhất 6 tháng hoặc hàng năm. Các yếu tố như đặc điểm da nhạy cảm, vệ sinh cá nhân kém, béo phì, suy giảm miễn dịch ...là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian và mức độ xuất hiện các biến chứng. Bệnh nhân được xạ trị kết hợp với hóa chất thường gặp nhiều tác dụng phụ hơn so với xạ trị đơn thuần. Các biến chứng sớm bao gồm đỏ da, viêm da, bong vảy vùng da bị chiếu xạ. Viêm đỏ da gặp khoảng 10 - 15% bệnh nhân. Bong vảy da thường gặp muộn hơn khoảng 1,5 đến 2,5 tuần sau điều trị, viêm da bong vảy kèm theo chảy dịch bề mặt có thể gặp ở

tuần thứ 3 hoặc 4 với tỉ lệ dưôi 10%. Hầu hết các biến chứng này được kiểm soát tốt bởi các phương pháp vệ sinh da, dùng kem chống ẩm và không làm gián đoạn quá trình điều trị. Các biến chứng muộn ảnh hưởng khá nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị. Phổ biến nhất là khô âm hộ do sẹo hoặc xơ hóa vùng da bẹn đùi và vùng âm hộ gặp ở 20 – 30% bệnh nhân. Phù bạch huyết chi dưới sau xạ trị có thể gặp từ 10 – 12% các trường hợp, đây là biến chứng dai dẳng, khó kiểm soát nhất, hay gặp ở những bệnh nhân được phẫu thuật rồi xạ trị bổ trợ sau. Ngoài ra, các biến chứng nặng có thể gặp là loét vùng chiếu xạ, áp xe, hoại tử xương mu và đầu trên xương đùi, hẹp niệu đạo, hẹp trực tràng. Các biến chứng xơ hóa, tăng sắc tố, giãn mao mạch cũng có thể xảy ra sau điều trị tia xạ [54], [92], [95], [96].

1.6. Các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân ung thư âm hộ

Các yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô vảy âm hộ đã được tìm hiểu và nghiên cứu kĩ. Những yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát (tại u, tại hạch) và thời gian sống thêm bao gồm: đặc điểm khối u (kích thước, độ sâu xâm lấn mô đệm, độ mô học); tình trạng di căn hạch bẹn (số lượng, kích thước, tính chất phá vỡ vỏ); giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO [97], [98]. Một số nghiên cứu còn chứng minh tình trạng nhiễm HPV gây ra tổn thương nội biểu mô vảy âm hộ (VIN), tình trạng khối u xâm lấn khoang mạch bạch huyết (LVSI), độ tuổi bệnh nhân và các tổn thương lichen xơ hóa là các yếu tố tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân ung thư âm hộ [99], [100].

1.6.1. Kích thước khối u âm hộ

Ung thư biểu mô vảy âm hộ thường tiến triển chậm, thông thường mất 1-2 năm để tiến triển thành khối u 1-2 cm. Do vậy kích thước khối u càng lớn, bệnh diễn biến càng lâu, có nguy cơ xâm lấn mô đệm và di căn hạch bẹn đùi càng cao [2]. Tác giả G. Baiocchi (2015) phân tích 205 bệnh nhân ung thư

biểu mô vảy âm hộ, trong đó có 84 bệnh nhân có u <4cm và 115 bệnh nhân u >4cm, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh lần lượt là 86,8% và 76,6% ($p=0,0059$). Khi phân nhóm bệnh nhân có kích thước u không quá 2cm, từ 2cm đến 4cm, trên 4cm ông cũng thấy thời gian sống thêm 5 năm không bệnh giảm dần tương ứng: 87,5%; 83,8% và 76,6% ($p=0,098$) [101]. Nghiên cứu của *Ying Long* (2019) báo cáo thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có u âm hộ ≤ 4 cm cao hơn gấp 3,43 lần so với bệnh nhân có u >4cm (95% CI= 1,36-8,65, $p= 0,009$) [102].

1.6.2. Độ sâu xâm lấn mô đệm.

Độ sâu xâm lấn mô đệm là yếu tố tiên lượng quan trọng không chỉ trong ung thư biểu mô vảy âm hộ mà còn trong nhiều bệnh khác như ung thư lưỡi, ung thư khoang miệng, ung thư cổ tử cung... Bệnh nhân có độ sâu xâm lấn mô đệm khối u âm hộ ≤ 1 mm được xếp giai đoạn IA gần như không có di căn hạch bẹn, khuyến cáo điều trị bằng cắt rộng khối u mà không cần vét hạch. Kết quả điều trị cũng rất khả quan với tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 100% theo *Li-Qun Xu* (2013) [2], [103]. Tương tự, *Brian J. Yoder* (2008) theo dõi 28 bệnh nhân giai đoạn IA được điều trị bằng phẫu thuật và theo dõi trong 240 tháng, thấy tỉ lệ di căn hạch chậu là 0%, không có bệnh nhân tái phát, tỉ lệ sống thêm toàn bộ là 100% [104]. Trường hợp khối u xâm lấn mô đệm >1mm được phân loại là giai đoạn IB [55], [48], [105]. Nhiều nghiên cứu chứng minh độ xâm lấn mô đệm càng lớn thì tỉ lệ di căn hạch bẹn càng cao, khả năng tái phát bệnh và thời gian sống thêm càng thấp [106]. Theo *Homesley HD*, tỉ lệ di căn hạch bẹn khoảng 7 - 8% nếu độ sâu xâm lấn mô đệm từ 1- 3mm, tỉ lệ này tăng cao lên đến 26 - 34% nếu DOI >3mm. Khi nghiên cứu 215 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ, tỉ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm có độ sâu xâm lấn mô đệm ≤ 1 mm; 2-3mm; 4-5mm; >5mm giảm dần tương ứng 90,9%; 93,3%; 78,0%; 48,5% ($p<0,01$). Phân tích về tỉ lệ tái phát, DOI càng lớn thì tỉ lệ tái phát sau điều trị càng tăng [99], [106].

1.6.3. Độ mô học khối u âm hộ

Độ mô học phản ánh sự biệt hóa tế bào ung thư biểu mô vảy ở âm hộ, độ biệt hóa càng cao thì tiên lượng bệnh càng tốt, ngược lại, độ biệt hóa thấp thì mức độ ác tính càng cao, tiên lượng càng xấu [35], [99], [48].

1.6.4. Diện cắt khối u âm hộ

Diện cắt khối u là yếu tố tiên lượng và tiên đoán quan trọng trong ung thư âm hộ [66], [107]. Đảm bảo diện cắt rộng rãi không những giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng mà còn giúp tăng thời gian sống thêm cho người bệnh. Ngoài ra, đặc điểm diện cắt sau phẫu thuật cũng ảnh hưởng đến chỉ định điều trị hỗ trợ [108], [109].

Kinh điển, bệnh nhân ung thư âm hộ được phẫu thuật cắt rộng khối u âm hộ, hoặc cắt âm hộ toàn bộ với diện cắt về mặt đại thể ít nhất 1 – 2cm tùy thuộc vào vị trí, kích thước u kèm theo vét hạch bẹn một hoặc hai bên [66].

Từ năm 1990, Heaps và cộng sự nghiên cứu trên 135 bệnh nhân ghi nhận tỉ lệ tái phát ở nhóm có diện cắt u âm hộ $< 8\text{mm}$ (sau khi cố định bằng dung dịch chuyên biệt để xử lý bệnh phẩm sau mổ) là 48% trong khi nhóm có diện cắt $> 8\text{mm}$ thì tỉ lệ tái phát là 0% [110].

Tuy nhiên, trong một thập kỉ gần đây, nhiều nghiên cứu đã tiến hành để tối ưu vấn đề diện cắt u nhằm đảm bảo không những về mặt ung thư mà còn giúp bảo tồn các cấu trúc xung quanh và thuận lợi cho việc tạo hình thẩm mỹ [2], [111]. Tác giả Leonardo Micheletti (2018) nghiên cứu trên 114 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ giai đoạn FIGO IB/II với thời gian theo dõi trung bình là 80 tháng thấy thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân có diện cắt $u < 5\text{mm}$ thấp hơn nhóm có diện cắt trên 5mm ($p_1=0,002$ và $p_2=0,033$). Nghiên cứu này cũng so sánh điểm cut-off diện cắt u âm hộ là 5mm và 8mm cho kết quả tương tự nhau về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh [112].

Ngoài ra, nghiên cứu AGO-CaRE-1 (2016) báo cáo tỉ lệ tái phát của nhóm diện cắt u <8mm là 12,6% cao hơn so với nhóm có diện cắt >8mm là 10,2% [113].

Ngày nay, Mạng lưới ung thư Hoa Kỳ (NCCN), Hiệp hội ung thư phụ khoa Nhật Bản (JSGO) khuyến cáo tùy vị trí khối u mà diện cắt khi phẫu thuật có thể dao động từ 1 - 2cm sao cho sau khi cố định bệnh phẩm thì diện cắt này tối ưu là 8mm. Những bệnh nhân có diện cắt tiêm cận, nguy cơ tái phát sau mổ cao được khuyến cáo xạ trị bổ trợ [57], [71].

1.6.5. Tình trạng di căn hạch bẹn

Trong bệnh ung thư âm hộ, tình trạng di căn hạch bẹn là yếu tố quyết định đến phân loại giai đoạn bệnh [54], [56], [57]. Các đặc điểm hạch bẹn di căn như số lượng, kích thước, tính chất xâm lấn phá vỡ vỏ, hạch cố định hay vỡ loét là những yếu tố tiên lượng xấu, ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát, di căn và thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân [54], [114].

Tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của bệnh nhân không có di căn hạch bẹn dao động từ 70 – 93% và giảm xuống chỉ còn 15 – 41% ở những bệnh nhân có di căn hạch bẹn [115]. Những bệnh nhân xuất hiện hạch di căn tại thời điểm chẩn đoán có nguy cơ tái phát cao hơn. Nếu không có hạch di căn lúc chẩn đoán, nguy cơ tái phát hạch thấp (0 - 2%), trong khi có di căn hạch thì tỉ lệ này dao động từ 29 – 40% [4], [5], [113]. Số lượng hạch di căn là một trong những yếu tố nguy cơ liên quan mật thiết đến tình trạng tái phát hạch bẹn [116]. Tác giả Hacker thấy nếu di căn trên ba hạch bẹn thì tỉ lệ tái phát hạch là 33% còn nếu di căn dưới ba hạch bẹn thì tỉ lệ này chỉ khoảng 2,9%. Nghiên cứu này cũng cho thấy, nguy cơ tái phát cũng tăng nếu số lượng hạch vét được nhỏ hơn 9 - 12 hạch [117]. Bên cạnh đó, các yếu tố về giải phẫu bệnh lâm sàng có ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát hạch bẹn bao gồm kích thước hạch di

căn, tính chất phá vỡ vỏ hạch [114]. Ngoài ra, việc lấy hạch ben đơn thuần cũng làm tăng nguy cơ tái phát hơn những bệnh nhân được vét hạch ben đùi hệ thống [100]. Nghiên cứu GROINSS-VI trên 403 bệnh nhân được sinh thiết hạch cửa, cho thấy đây là phương pháp an toàn, với tỉ lệ tái phát là 2,3% ở nhóm bệnh nhân có hạch cửa âm tính [118]. Tác giả Oonk còn ghi nhận tỉ lệ sống thêm không bệnh thấp hơn ở những trường hợp có hạch cửa di căn với kích thước $>2\text{mm}$ (69,5% so với 94,4% ở bệnh nhân có hạch cửa di căn mà kích thước $\leq 2\text{ mm}$, $p=0,001$) [98].

1.6.6. Các yếu tố khác

Độ tuổi: Ung thư âm hộ hay gặp ở hai nhóm tuổi đặc trưng, nhóm thường gặp ở người trẻ tuổi (35 – 55 tuổi) liên quan đến nhiễm virus HPV và nhóm thường gặp ở những người lớn tuổi (55 – 85 tuổi), mãn kinh lâu năm, liên quan đến những rối loạn biểu mô do viêm nhiễm mãn tính, xơ teo âm hộ. Ung thư xâm lấn của âm hộ có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng chủ yếu ở tuổi già, khoảng 15% xảy ra dưới tuổi 40 và rất hiếm gặp ở phụ nữ có thai. Ngoài ra, bệnh nhân lớn tuổi thường mắc nhiều bệnh lý kèm theo như tăng huyết áp, đái tháo đường, khả năng liền vết thương kém hơn so với người trẻ, nên cao tuổi cũng là yếu tố tiên lượng xấu trong bệnh ung thư âm hộ [2], [98], [119].

Ngoài ra, người ta thấy rằng bệnh nhân có tổn thương nội biểu mô vảy độ cao ở âm hộ (VIN) sau điều trị có nguy cơ tái phát cao hơn. Một số nghiên cứu thấy rằng tỉ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân kèm tổn thương VIN cao hơn nhưng tỉ lệ thời gian sống thêm toàn bộ thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê [98], [120].

1.7. Các nghiên cứu về ung thư âm hộ di căn hạch ben tại Việt Nam và trên thế giới.

Ung thư âm hộ là bệnh hiếm gặp do đó các nghiên cứu lớn về ung thư âm hộ nói chung và nhóm bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch ben nói riêng còn rất hạn chế.

Các nghiên cứu trên thế giới chủ yếu là nghiên cứu hồi cứu, đối tượng bệnh nhân ung thư âm hộ thuộc nhiều giai đoạn trong một khoảng thời gian dài tại một số trung tâm. Tác giả Sven Mahner (2015) phân tích kết quả hồi cứu 1618 hồ sơ bệnh nhân tại 29 trung tâm ung thư phụ khoa tại Đức từ năm 1998 đến năm 2008 có điều trị ung thư âm hộ bằng phẫu thuật ở tất cả các giai đoạn. Kết quả thấy có 218 bệnh nhân không có thông tin về tình trạng hạch bẹn; có 447/1249 (chiếm 35,8%) bệnh nhân có di căn hạch bẹn, trong đó chủ yếu là di căn một hoặc hai hạch bẹn. Có 244 bệnh nhân di căn hạch bẹn được điều trị bổ trợ chiếm 54,6%. Tỷ lệ thời gian sống thêm 3 năm toàn bộ của bệnh nhân là 57,7%. Khi phân tích đa biến người ta thấy rằng các yếu tố như: chỉ số toàn trạng (ECOG), số lượng hạch bẹn di căn, độ mô học, xạ trị bổ trợ sau mổ là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm.

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về ung thư âm hộ, tuy nhiên số lượng còn ít; chưa đi sâu vào phân tích kết quả điều trị của từng phương pháp và đánh giá đầy đủ về các yếu tố tiên lượng bệnh.

Tác giả Đỗ Bá Hiền (1974) đã tổng kết điều trị ung thư âm hộ qua 17 năm (1955 – 1972) với số lượng bệnh nhân là 161 cho thấy độ tuổi mắc trung bình là 49,7; 82% bệnh nhân có u thể sùi loét âm hộ; phần lớn là ung thư biểu mô vảy, tỷ lệ ung thư tế bào đáy chiếm ít nhất (1,8%). Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật cắt âm hộ và vét hạch, sau mổ xét nghiệm thấy có 62% bệnh nhân có di căn hạch bẹn; tỷ lệ tái phát sau mổ là 21,7%.

Tác giả Trịnh Quang Diện (2000) nghiên cứu đối chiếu mô bệnh học – lâm sàng 120 trường hợp bệnh nhân ung thư âm hộ tại Bệnh viện K Hà Nội thấy độ tuổi hay gặp là 50 – 79 tuổi (74,2%); có 41,67% bệnh nhân có kèm theo tổn thương bạch biến âm hộ; ung thư biểu mô vảy chiếm tuyệt đại đa số (92,98%) và độ mô học 1,2 chiếm phần lớn (71,2%).

Tác giả Nguyễn Thị Huyền (2003) nghiên cứu 181 bệnh nhân ung thư âm hộ thấy độ tuổi trung bình là 60 (26 – 87 tuổi); có 96,6% có u thể sùi loét. Đánh giá tình trạng di căn hạch bẹn theo giai đoạn khối u (T), tác giả ghi nhận ở giai đoạn T1 tỷ lệ di căn hạch là 13,3%, giai đoạn T2 là 35,6%, giai đoạn T3 là 56,6%, và ở giai đoạn T4 là 75%. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu này được phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ và vét hạch bẹn bằng ba đường riêng rẽ, tỷ lệ biến chứng toác vết mổ là 14,9%. Sau xạ trị bổ trợ, tỉ lệ loét âm hộ là 23,5%, phù chi gặp 17,6%. Thời gian sống thêm 5 năm ở nhóm di căn hạch bẹn là 32,7%; tỷ lệ tái phát trong năm đầu 73,7%. Đặc biệt, Nguyễn Thị Huyền thấy tỉ lệ tái phát sau điều trị cao hơn ở nhóm có khối u >4cm; có di căn hạch bẹn, độ mô học cao.

Tác giả Nguyễn Việt Đạt (2005) thu thập 115 bệnh nhân ung thư âm hộ được phẫu thuật từ năm 1990 đến năm 1999, trong đó có 20/115 (17,4%) trường hợp tiến hành phẫu thuật Taussig thấy tỷ lệ gặp biến chứng của phẫu thuật khá cao, tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ là 34,5%, toác vết mổ là 19,1%, hoại tử vạt da 16,5% và nang bạch huyết là 13%. Ngoài ra tỉ lệ phù bạch huyết trong nghiên cứu này cũng khá cao chiếm 18,9%, xơ cứng âm hộ sau điều trị là 18,9%; tỉ lệ di căn xa là 7,4%.

Nhìn chung, bệnh ung thư âm hộ hiếm gặp nên khó khăn trong việc thiết kế các nghiên cứu lâm sàng pha ba, ngẫu nhiên, đối chứng mà chủ yếu là các nghiên cứu hồi cứu. Trên thế giới và Việt Nam còn hạn chế các nghiên cứu sâu về từng nhóm bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh khác nhau như nhóm đối tượng bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn bẹn được điều trị bằng phẫu thuật và xạ trị bằng máy gia tốc tại Bệnh viện K từ tháng 1/2010 đến tháng 06/2020.

•Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn III, IVA (đánh giá sau mổ theo phân loại FIGO 2009), được phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ và vét hạch bẹn hai bên.

- Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ: khối u âm hộ là ung thư biểu mô vảy và có di căn từ một hạch bẹn trở lên.

- Được điều trị xạ trị đơn thuần bằng máy gia tốc sau phẫu thuật.

- Bệnh nhân điều trị phẫu thuật lần đầu tại Bệnh viện K, chưa qua can thiệp điều trị tại các cơ sở y tế khác.

- Hồ sơ lưu trữ ghi chép đầy đủ về lâm sàng, điều trị và diễn biến trong thời gian nằm viện.

•Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc các bệnh nặng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân như suy tim, suy gan, suy thận nặng, hen phế quản nặng...Hoặc mắc các bệnh chống chỉ định tia xạ như xơ cứng bì, lupus ban đỏ hệ thống nặng...

- Ung thư âm hộ được điều trị hóa chất hoặc xạ trị trước mổ.

- Ung thư âm hộ được hóa xạ trị đồng thời bỏ trợ sau mổ hoặc xạ trị đơn thuần nhưng không đủ phác đồ.

- Ung thư thứ phát tại âm hộ hoặc có bệnh ung thư khác kèm theo.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1 năm 2010 đến ngày 30 tháng 6 năm 2020 (thời điểm kết thúc nghiên cứu).

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh.

2.3.2. Tính cỡ mẫu

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times PQ}{d^2}$$

Trong đó:

P= 0,3 là tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch theo nghiên cứu AGO-CARE-1 [115].

Q= 1-P d: Độ chính xác mong muốn, lấy d=0,1

Z sai lầm loại 1 ở mức 1- $\alpha/2$ (Z=1,96)

Theo tính toán, n= 81, trong nghiên cứu này thu thập được 85 bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu.

2.3.3. Phương pháp tiến hành và quy trình thực hiện nghiên cứu

- **Thăm khám lâm sàng**

+ Các bệnh nhân đều được thăm khám, ghi chép các thông tin vào mẫu hồ sơ nghiên cứu thống nhất (phần phụ lục).

+ Tiền sử bệnh tật.

+ Thăm khám lâm sàng: đặc điểm khối u, hạch bẹn và toàn thân.

+ Đánh giá chỉ số toàn trạng của bệnh nhân dựa vào thang điểm PS.

- Xét nghiệm cận lâm sàng

+ Sinh thiết khối u âm hộ trước phẫu thuật, đánh giá loại mô bệnh học, độ mô học, độ sâu xâm lấn.

+ Chẩn đoán hình ảnh đánh giá giai đoạn bệnh:

+ X quang phổi

+ Siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch bẹn,

+ Chụp cắt lớp vi tính tiểu khung hoặc cộng hưởng từ tiểu khung đánh giá tình trạng xâm lấn của u, hạch bẹn.

+ Xét nghiệm máu: tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sinh hóa máu.

+ Khám, hội chẩn chuyên khoa tim mạch, hô hấp...về các bệnh lý phối hợp trước điều trị.

+ Đánh giá giai đoạn bệnh trước mổ theo phân loại TNM và FIGO 2009.

- Tiến hành phẫu thuật: cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên

Bệnh nhân nằm ngửa tư thế sản khoa.

Tê tủy sống hoặc gây mê nội khí quản hoặc mask thanh quản tùy trường hợp.

Thì 1: Vét hạch bẹn.

+ Đường da rạch dài khoảng 10 - 12cm theo nếp lần bẹn.

+ Vạt trên: phẫu tích sâu đến cân cơ chéo lớn đi xuống cung đùi, lấy hết tổ chức mỡ và hạch giữa cân Camper và cân sàng (hạch bẹn nông), qua lỗ mở của cân sàng lấy hết tổ chức mỡ, hạch quanh bó mạch đùi (hạch bẹn sâu).

+ Vạt dưới: phẫu tích và bộc lộ tĩnh mạch hiển, bảo tồn tĩnh mạch hiển và theo tĩnh mạch hiển đi dọc lên tìm vị trí đổ vào tĩnh mạch bẹn. Trường hợp khối hạch to, chắc, cố định, xâm lấn vào tĩnh mạch hiển không thể bảo tồn thì cắt bỏ tĩnh mạch hiển.

+ Kiểm tra cầm máu kỹ bằng dao điện.

+ Đặt hai dẫn lưu diện mỡ hai bên. Khâu phục hồi vạt da.

Thì 2: Cắt âm hộ.

+ Đường rạch bờ ngoài: theo một hình bầu dục khép kín từ bờ dưới khớp mu qua hai bên môi lớn xuống đến mép sau âm hộ.

+ Đường rạch bờ trong, theo một đường vòng khép kín từ bờ trên lỗ niệu đạo sang hai bên đến nơi tiếp giáp giữa hai niêm mạc âm đạo với âm hộ, phía trong nếp màng trinh và cũng xuống đến sát mép sau âm hộ.

+ Bóc tách và cắt bỏ âm hộ toàn bộ và vùng có tổn thương, đốt cầm máu bằng dao điện. Khâu tạo hình mép da bên ngoài vào mép âm đạo.

+ Trường hợp khối u xâm lấn một phần âm đạo, một phần lỗ niệu đạo ngoài hoặc thể đáy chậu hoặc cơ thắt hậu môn thì tiến hành cắt âm đạo, lỗ niệu đạo, một phần cơ thắt để đảm bảo diện cắt tối đa.

+ Đặt dẫn lưu gò mu, đặt sonde tiểu.



Bộ lộ tổn thương trước phẫu thuật

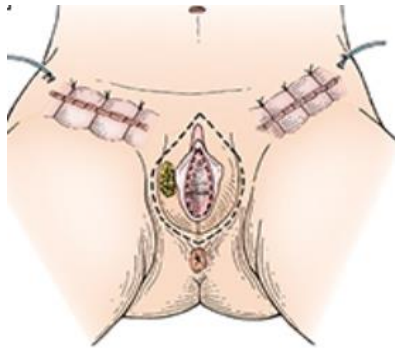


Hình ảnh sau phẫu thuật

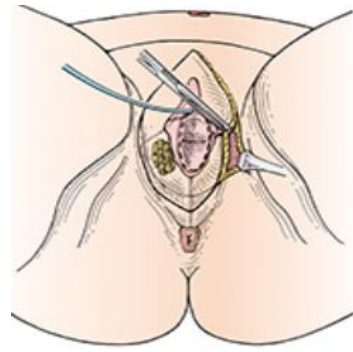
Hình 2.1. Phẫu thuật ung thư âm hộ

Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811

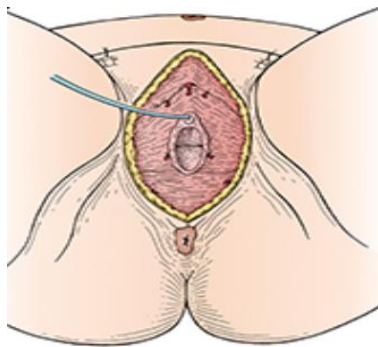
- Lược đồ phẫu thuật cắt âm hộ vét hạch bẹn [121]



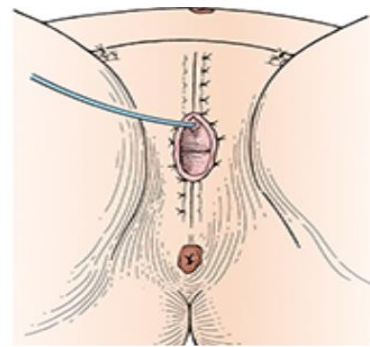
Thì vết hạch bên hai bên



Thì cắt âm hộ toàn bộ



Hình ảnh sau khi cắt âm hộ



Hình ảnh khâu đóng vết mổ

- Xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ

Đánh giá về mặt đại thể.

+ Bệnh phẩm ngay sau phẫu thuật sẽ được phẫu thuật viên phẫu tích toàn bộ hạch bên hai bên, đếm số lượng đo kích thước hạch.

+ Phần tổn thương u sẽ được đo diện cắt phẫu thuật từ rìa u đến mép vết mổ. Diện cắt được tính là khoảng cách ngắn nhất từ mép vết mổ đến rìa u.

+ Sau khi cố định bệnh phẩm u âm hộ bằng formol, tiến hành đo diện cắt khối u bằng đại thể. Diện cắt này cũng được tính bằng khoảng cách ngắn nhất từ rìa khối u đến mép vết mổ.



Phẫu tích hạch ben và đo kích thước bệnh phẩm ngay sau phẫu thuật

Đo kích thước diện cắt khối u sau khi cố định bệnh phẩm bằng formol

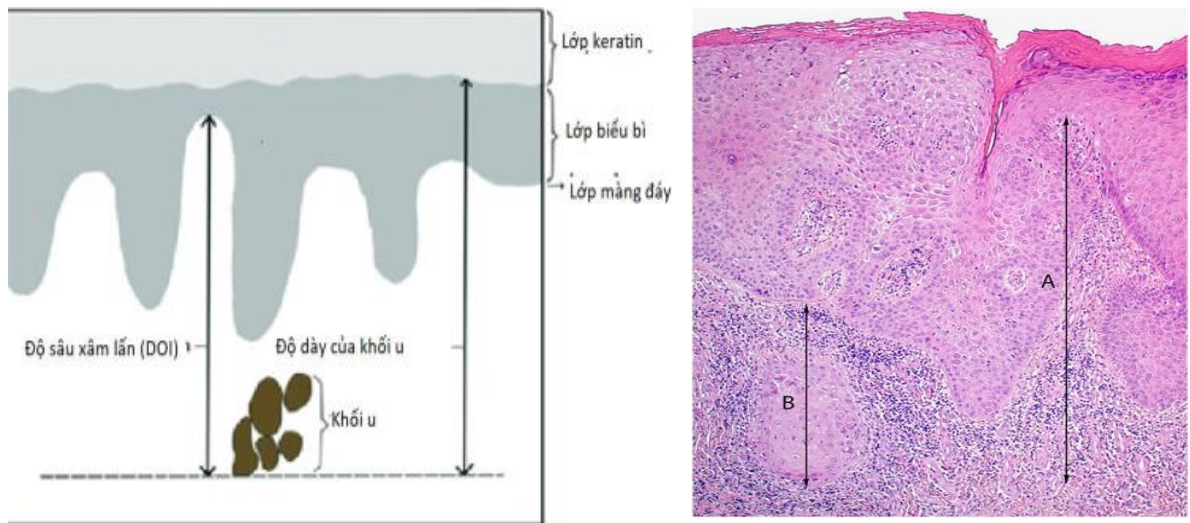
Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811

Hình 2.2. Đánh giá tổn thương đại thể khối u âm hộ và hạch ben **Đánh giá về mặt vi thể**

+ Các bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh sẽ tiến hành quan sát hình ảnh vi thể khối u và đánh giá loại mô học, độ mô học, đo độ sâu xâm lấn mô đệm của khối u âm hộ

+ Phương pháp đo độ sâu xâm lấn mô đệm: đo từ vùng nổi biểu mô – mô đệm của núm trung bì bình thường gần bề mặt nhất tới điểm có tế bào ung thư xâm nhập sâu nhất.

+ Phân loại độ mô học ung thư biểu mô vảy âm hộ theo Phân loại của Tổ chức y tế thế giới gồm 3 độ: độ 1, độ 2, độ 3 (xin xem phụ lục 1.1)



Mô hình cách đo độ sâu xâm lấn mô đệm

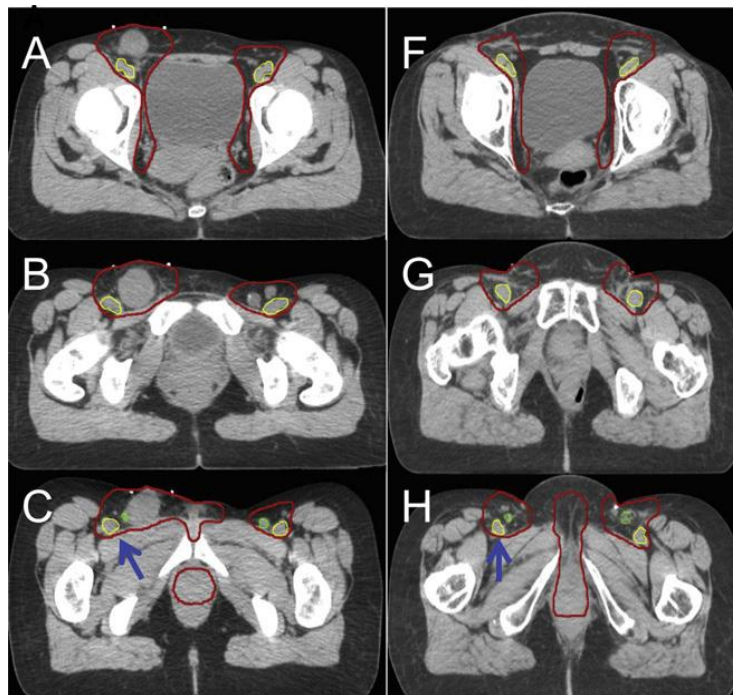
Đo độ sâu xâm lấn mô đệm trên vi thể

Hình 2.3. Cách đo độ sâu xâm lấn mô đệm [123]

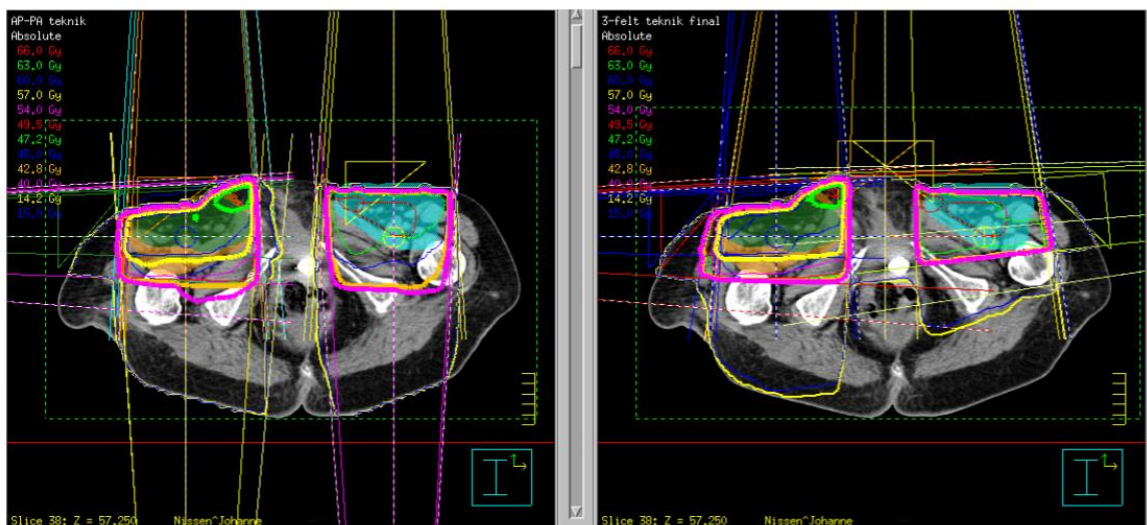
- **Điều trị xạ trị hỗ trợ**
- Chỉ định điều trị tia xạ sau mổ:
 - + Diện cắt khối u < 8mm
 - + Di căn ít nhất một hạch bẹn
 - + Độ sâu xâm lấn mô đệm > 5mm
- Sau khi vết thương liền tốt, khoảng 4 – 6 tuần sau mổ tiến hành chụp cắt lớp vi tính mô phỏng để lập kế hoạch xạ trị.
- Địa điểm điều trị: Khoa xạ 2, Bệnh viện K.
- Phương tiện:
 - + Thiết bị chẩn đoán hình ảnh: CT-simulator.
 - + Dụng cụ cố định: mặt nạ nhiệt cố định khung chậu
 - + Hệ thống máy tính, phần mềm lập kế hoạch xạ trị 3D-CRT
 - + Hệ thống máy điều trị: LINAC có trang bị MLC
 - + Hệ thống ghi nhận và kiểm tra (R&V system)
- Tiến hành mô phỏng:

- + Đặt bệnh nhân và cố định tư thế bệnh nhân: nằm ngửa, chân duỗi thẳng hoặc chân ếch.
- + Bệnh nhân nằm thẳng giữa bàn, sử dụng hệ thống đèn laser để xác định tâm tham khảo, các điểm mốc sẽ được đánh dấu bằng tâm chì
- + Thiết lập thông số chụp: vùng chụp, độ dày slide, hướng chụp...
- + Chuyển hình ảnh mô phỏng sang hệ thống lập kế hoạch.
- Xác định các thể tích xạ trị.
 - + GTV: U xác định trên lâm sàng và hạch sờ thấy được hoặc tổn thương quan sát thấy trên CT hoặc MRI.
 - + CTV1: GTV + phần âm hộ còn lại và tổ chức liên kết xung quanh
 - + CTV2: Hạch chậu chung, chậu ngoài, chậu trong, hạch bẹn
 - + PTV1: CTV1 + 10mm
 - + PTV2: CTV2 + 7mm
- Cơ quan nguy cấp: Bàng quang, trực tràng, hậu môn, cổ xương đùi
- Lập kế hoạch xạ trị: Trên hệ thống máy tính liều xạ trị theo không gian 3 chiều
- Trường chiếu xạ: 2 trường trước sau AP-PA. Giới hạn:
 - Trên: ngang mức khớp cùng chậu
 - Dưới: bao phủ toàn âm hộ và hạch bẹn
 - Bên: cách bờ khung chậu chính thức 1,5-2cm
- Mức năng lượng: trung bình, cao
- Liều lượng xạ trị với vùng mổ u âm hộ:
 - + Xạ bổ trợ với trường hợp diện cắt không còn ung thư: 45 - 50 Gy trong tổng 25 – 28 fractions (1,8 - 2 Gy/fractions).

- + Xạ hỗ trợ với trường hợp diện cắt tiêm cận: nâng liều lên 54 – 60 Gy trong tổng 33 – 36 fractions (1,8 Gy/fractions).
- + Sử dụng chùm tia electron nâng liều vào diện u và diện hạch.
- Liều lượng xạ trị với hạch vùng bẹn:
 - + Hạch di căn, chưa phá vỡ vỏ hoặc còn tổn thương sau mổ: 50 – 55 Gy
 - + Bệnh nhân được theo dõi sát các biến chứng trong và sau xạ trị hỗ trợ



Hình 2.4. Các thể tích xạ trị [124]



Hình 2.5. Các thể tích xạ trị [124]

2.3.4. Các chỉ số, biến số trong nghiên cứu

+ Thu thập thông tin về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị.

- Tuổi bệnh nhân

- Nghề nghiệp: nông dân, công nhân, viên chức, khác

- Tình trạng kinh nguyệt: chưa mãn kinh hoặc đã mãn kinh.

- Triệu chứng lâm sàng:

- Triệu chứng cơ năng: ngứa âm hộ, chảy máu, chảy dịch âm hộ, đau rát

- Triệu chứng thực thể : u âm hộ, bạch sản âm hộ.

- Đặc điểm tổn thương khối u

- Vị trí u:

Bao gồm: Âm vật, môi lớn, môi bé, môi lớn + môi bé, u một bên mép lan đến đường giữa, u hai bên mép lan đến đường giữa hoặc toàn bộ âm hộ.

- Tổn thương ở giữa gồm: tổn thương ở âm vật, tiền đình âm đạo hoặc đáy chậu.

- Tổn thương 1 bên âm hộ gồm: tổn thương ở 1 bên môi lớn và/hoặc môi bé.

- Khoảng cách từ khối u đến đường giữa: khoảng cách ≤ 2 cm; khoảng cách > 2 cm.

- Kích thước đo theo đường kính lớn nhất của u: $u \leq 2$ cm, $2 < u \leq 4$ cm, $u > 4$ cm.

- Số lượng u: 1 ổ, ≥ 2 ổ.

- Hình thái u: sùi, loét, sùi loét, thâm nhiễm.

- Phân loại khối u theo giai đoạn T (TNM): T1a, T1b, T2, T3.

- Đặc điểm hạch bẹn trên thăm khám lâm sàng:

- Không sờ thấy hạch bẹn
- Sờ thấy hạch bẹn
- Hạch cố định hoặc vỡ loét.

• Đặc điểm mô bệnh học khối u âm hộ trước phẫu thuật

+ **Ghi nhận các thông tin về điều trị phẫu thuật, xạ trị, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ và các biến chứng liên quan đến điều trị.**

Phương pháp điều trị phẫu thuật

- Phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên.
- Phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên, cắt một phần lỗ niệu đạo ngoài.
- Phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên, cắt một phần cơ thắt hậu môn.

Biến chứng sau mổ:

Theo tác giả Gaarenstroom, K. N. Đăng trên Tạp chí ung thư phụ khoa thế giới (*International Journal of Gynecologic Cancer*) năm 2003 [124], các biến chứng sau mổ thường gặp gồm:

- Chảy máu.
- Nhiễm trùng vết mổ được định nghĩa là có chảy dịch mủ và/hoặc cấy khuẩn dương tính cùng với xuất hiện sưng đỏ, phù nề và đau khu trú vết mổ và mô dưới da.
- Toác vết mổ vùng bẹn được định nghĩa là bị toác trên 1/3 chiều dài vết mổ vùng bẹn.
- Nang bạch huyết vùng bẹn là cấu trúc nang hình thành dưới vết mổ có kích thước >4cm và được xác định bằng chọc hút dịch nang hoặc siêu âm phân mềm.

- Phù bạch huyết chi dưới là tình trạng phù nề da và mô dưới da chi dưới tồn tại dai dẳng 3 tháng sau phẫu thuật.

- Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới.
- Viêm phổi sau mổ....

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

- Đặc điểm u âm hộ.
- Độ mô học: độ 1, 2, 3.
- Độ sâu xâm lấn mô đệm.
- Diện cắt sau khi cố định bệnh phẩm.
- Hạch bẹn: số lượng hạch di căn, kích thước hạch di căn, phá vỡ vỏ.

Đánh giá giai đoạn bệnh sau phẫu thuật

Phương pháp xạ trị sau mổ

- Liệu xạ trị: liệu tại u, hạch.
- Biến chứng sau xạ trị: đỏ da, viêm xơ cứng âm hộ, phù chi, viêm bàng quang chảy máu... Ghi nhận các biến chứng của xạ trị theo bảng phân loại CTCAE của Viện ung thư quốc gia Mỹ (xin xem phụ lục 1.2)

Thời gian sống thêm: thời điểm kết thúc thu thập thông tin về thời gian sống thêm 30/06/2020.

- Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm, 7 năm, 9 năm.
- Thời gian sống thêm không bệnh.
- Tỷ lệ tái phát.

Đặc điểm tái phát bệnh

- Vị trí tái phát.
- Thời gian tái phát.
- Điều trị tổn thương tái phát

Đặc điểm di căn xa

- Vị trí di căn xa

- Thời gian di căn xa
- Tỷ lệ tái phát xa
- + **Nghiên cứu các yếu tố tiên lượng trong bệnh ung thư âm hộ di căn hạch bẹn.**

Từ các thông tin thu thập được, chúng tôi phân tích các yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch bẹn và thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm.

Để theo dõi kết quả điều trị, chúng tôi dùng thư thăm dò, thiết kế bộ câu hỏi dễ hiểu, dễ trả lời để đánh giá tình trạng bệnh nhân sau điều trị và mời bệnh nhân đến khám lại. Một số bệnh nhân đến khám lại chúng tôi khám trực tiếp và cho làm xét nghiệm khi nghi ngờ có tái phát, di căn. Đồng thời ghi nhận kết quả những lần khám lại của bệnh nhân trong hồ sơ. Những bệnh nhân không tái khám trực tiếp thì mức độ chính xác của thông tin thu thập còn phụ thuộc vào người bệnh hoặc người nhà, đây cũng là một điểm hạn chế của nghiên cứu này.

- Kích thước khối u âm hộ.
- Độ mô học của khối u.
- Độ sâu xâm lấn mô đệm của u.
- Diện cắt u âm hộ.
- Vị trí khối u (môi lớn, môi bé, âm vật, thể đáy chậu).
- Kích thước hạch bẹn.
- Số lượng hạch di căn.
- Vị trí di căn: một bên, hai bên.

Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian tái phát bệnh bao gồm:

- Kích thước khối u âm hộ.
- Độ mô học của khối u.
- Độ sâu xâm lấn mô đệm của u.
- Diện cắt u âm hộ.
- Vị trí khối u (môi lớn, môi bé, âm vật, thể đáy chậu).
- Kích thước hạch bẹn.
- Số lượng hạch di căn.
- Vị trí di căn: một bên, hai bên.

Các thông tin sẽ được xử lý như sau:

- Các biến chứng sau điều trị (bao gồm xơ cứng âm hộ, loét âm hộ, phù chân, đái không tự chủ): dựa vào thông tin qua thư thăm dò, bệnh nhân đến khám lại, thông tin ghi trong hồ sơ bệnh án của những lần bệnh nhân đến khám lại.

- Tình trạng tái phát u, hạch: những trường hợp sau được đánh giá là tái phát
 - Theo ghi nhận trong hồ sơ bệnh án của những lần bệnh nhân đến khám lại, xác định là có tái phát tại u, hạch, có chẩn đoán bằng tế bào học hoặc mô bệnh học.

- Những bệnh nhân mời đến khám lại được chúng tôi khám trực tiếp và phát hiện có tái phát tại u, hạch, có chẩn đoán bằng tế bào học hoặc mô bệnh học.

- Những trường hợp tử vong mà trước đó có các dấu hiệu vết mổ âm hộ hoặc ở bẹn có u sùi loét lan rộng, chảy máu, cơ thể suy kiệt rồi chết được tính là tái phát.

- Tình trạng di căn: đánh giá di căn dựa vào những bệnh nhân đến khám lại trực tiếp hoặc những bệnh nhân được xác định có di căn ghi trong hồ sơ bệnh án sau những lần khám lại, hoặc dựa vào các giấy tờ khám chữa bệnh

- Căn cứ vào ngày có thông tin cuối cùng và ngày chết của bệnh nhân, từ đó tính ra thời điểm theo dõi sau điều trị và tính thời gian sống thêm của những bệnh nhân theo dõi được sau điều trị.

2.4. Thu thập, phân tích, xử lý số liệu

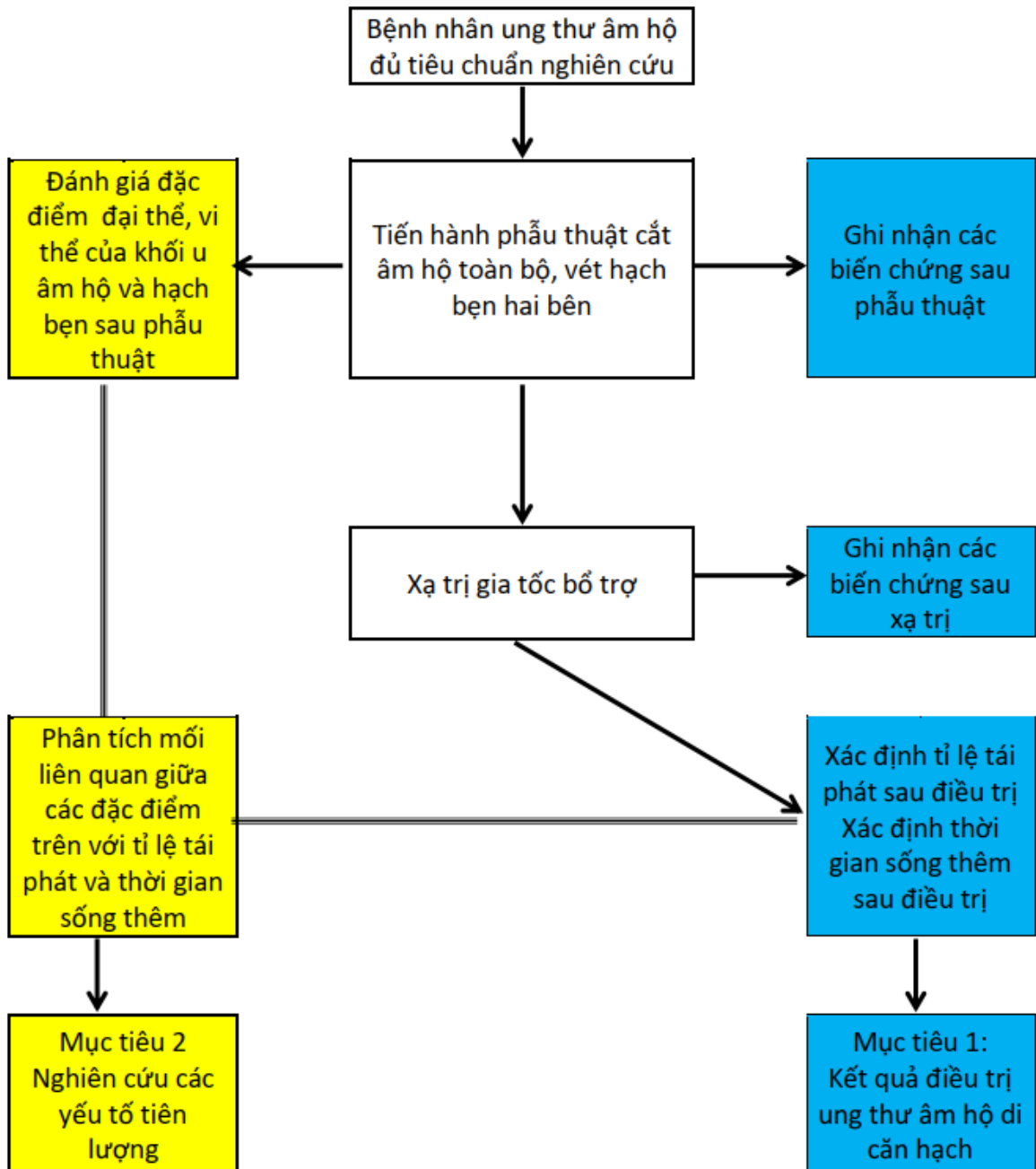
- Thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn.
- Phương pháp thu thập thông tin:
 - + Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: Trước mỗi đợt điều trị và hoặc khi có triệu chứng bất thường. Sau khi kết thúc điều trị, bệnh nhân được hẹn tái khám sau 3 tháng/lần trong 2 năm đầu và 6 tháng/lần trong các năm tiếp theo.
 - + Viết thư, gọi điện thoại tìm hiểu kết quả điều trị đối với các bệnh nhân không được tái khám.
 - + Gọi điện thoại trao đổi trực tiếp với bệnh nhân và hoặc với người thân đối với các bệnh nhân không được tái khám hoặc đã tử vong ngoài bệnh viện.
- Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.
- Ước tính tỷ lệ và thời gian sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meir.
So sánh các đường cong sống thêm bằng kiểm định Logrank.

2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Đây là nghiên cứu mô tả, không có tính chất can thiệp điều trị, phác đồ điều trị bệnh ung thư âm hộ bằng phẫu thuật kết hợp xạ trị gia tốc đã được áp dụng phổ biến trên thế giới và tại Bệnh viện K.
- Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hoá và bảo mật kỹ càng, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.
- Người thực hiện đề tài là người quản lý và chịu trách nhiệm bảo mật mã số cá nhân của đối tượng nghiên cứu, có quyền xem xét và công bố kết quả nghiên cứu.
- Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác.
- Nghiên cứu được sự chấp nhận của các cấp lãnh đạo Trường đại học Y Hà

Nội và Bệnh viện K, của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

2.6. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

3.1.1. Tuổi

Trong 85 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, độ tuổi trung bình là $55 \pm 12,31$ tuổi, thấp nhất là 38 cao nhất là 93 tuổi.

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của bệnh nhân

Độ tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
<40	1	1,2
40 - 50	5	5,9
50 - 60	19	22,4
60 - 70	26	30,6
70 - 80	19	22,4
> 80	15	17,6
Tổng	85	100

Nhận xét: Nhóm tuổi 60 – 70 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất là 30,6%. Nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi chỉ chiếm 1,2%.

3.1.2. Nghề nghiệp

Bảng 3.2. Phân bố nghề nghiệp của bệnh nhân

Nghề nghiệp	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nông dân	60	70,6
Công nhân	12	14,1
Cán bộ viên chức	7	8,2
Khác (kinh doanh..)	6	7,1
Tổng	85	100

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân là nông dân chiếm 70,6%, cán bộ viên chức chiếm 8,2%, công nhân chiếm 14,1%.

3.1.3. Chỉ số toàn trạng

Bảng 3.3. Chỉ số toàn trạng

Chỉ số toàn trạng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
PS=0	57	67,1
PS=1	28	32,9
Tổng	85	100

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS=0, chiếm 67,1%.

3.1.4. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.4. Một số triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số bệnh nhân	Tần suất (%)
Có khối u âm hộ	85	100
Ngứa rát âm hộ	75	88,2
Có kèm theo bạch biến âm hộ	30	35,2
Sờ thấy hạch trên lâm sàng	78	91,7
Hạch bẹn vỡ loét hoặc cố định	9	10,6
Tổng	85	100

Nhận xét:

Tất cả bệnh nhân đều có khối u âm hộ.

Triệu chứng ngứa rát rất phổ biến (chiếm 88,2%); có 91,7% bệnh nhân sờ thấy hạch trên lâm sàng, trong đó có 10,6% bệnh nhân có hạch cố định hoặc vỡ loét.

Có 35,2% bệnh nhân có kèm theo bạch biến âm hộ.

Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng khối u âm hộ

	Đặc điểm u âm hộ	Số bệnh nhân	Tần suất (%)
Vị trí u quan sát thấy	Âm vật	11	12,9
	Môi bé	49	57,6
	Môi lớn	61	71,8
	Đáy chậu	4	4,7
Kích thước u *	< 2 cm	3	3,5
	2 - <4 cm	43	50,6
	≥ 4 cm	39	45,9
Hình thái u	Sùi	36	42,4
	Loét	8	9,41
	Sùi loét	34	40,0
	Thâm nhiễm	7	8,3
Tính chất xâm lấn (XL)	Không xâm lấn	54	65,9
	XL 1/3 dưới lỗ niệu đạo ngoài	9	10,6
	XL một phần cơ thắt hậu môn	4	4,7
	XL 1/3 dưới tiền đình âm đạo	18	21,2
	Tổng	85	100

Chú thích: * Kích thước u trung bình là: $4,5 \pm 0,2$ cm, đường kính nhỏ nhất là 2cm, lớn nhất là 10cm. Bệnh nhân có khối u to, xâm lấn các cấu trúc lân cận (lỗ niệu đạo ngoài, tiền đình âm đạo, cơ thắt hậu môn) khó xác định vị trí nguyên phát được ghi nhận tần suất quan sát thấy tổn thương.

Nhận xét: Vị trí u âm hộ hay gặp nhất là ở môi lớn là 71,8%, tiếp theo là ở môi bé chiếm 57,6%, ít gặp nhất ở đáy chậu (4,7%).

Kích thước u dưới 2 cm chiếm ít nhất là 3,5%, còn phổ biến nhất là khối u từ 2 - 4 cm chiếm 50,6%.

Về hình thái u, thể sùi hay gặp nhất (chiếm 42,4%), thể thâm nhiễm ít gặp chỉ chiếm 8,3%.

Về tính chất xâm lấn của khối u âm hộ, tỉ lệ u xâm lấn tiền đình âm đạo gặp nhất (21,2%). Có 65,9% các trường hợp khối u gọn, không xâm lấn các thành phần xung quanh.

Bảng 3.6. Đặc điểm hạch bẹn trên lâm sàng

Đặc điểm hạch bẹn		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Sờ thấy trên lâm sàng	Có	78	91,8
	Không	7	9,2
Tổng		85	100
Hình thái	Hạch còn di động	69	88,5
	Hạch cố định hoặc vỡ loét	9	11,5
Vị trí	Một bên	44	56,4
	Hai bên	34	44,6
	Tổng	78	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân đều sờ thấy hạch bẹn khi thăm khám lâm sàng

(91,8%), thường ở hai bên (56,4%) và đa số hạch còn di động được (88,5%).

3.1.5. Tiền sử bệnh tật của bệnh nhân

Bảng 3.7. Tiền sử bệnh tật của bệnh nhân

Tiền sử bệnh tật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tăng huyết áp	58	68,2
Đái tháo đường tip 2	9	10,6
Bệnh phổi mãn tính (COPD, hen)	6	7,1
Khỏe mạnh	12	14,1
Tổng	85	100

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có kèm theo tăng huyết áp (69,2%), chỉ có 14,1% (12/85) bệnh nhân không có bệnh lý đi kèm.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả điều trị phẫu thuật

Bảng 3.8. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên	41	48,2
Cắt âm hộ toàn bộ, cắt 1 phần niệu đạo , vét hạch bẹn hai bên	17	20,0
Cắt âm hộ toàn bộ, cắt 1 phần cơ thắt hậu môn vét hạch bẹn hai bên	4	4,7
Cắt âm hộ toàn bộ, cắt 1 phần âm đạo , vét hạch bẹn hai bên	23	27,0
Tổng	85	100

Nhận xét: Chủ yếu bệnh nhân được cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên

(chiếm 48,2%). Tỷ lệ cắt âm hộ toàn bộ vết hạch bên hai bên kèm cắt 1 phần cơ thắt hậu môn là thấp nhất (4,7%).

Bảng 3.9. Biến chứng sau phẫu thuật

Biến chứng sau phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhiễm trùng vết mổ	18	21,2
Toác vết mổ	11	12,9
Nang bạch huyết	9	10,6
Phù chi dưới độ 1, 2	7	8,2
Tổng	85	100

Nhận xét:

Nhiễm trùng vết mổ là biến chứng sau phẫu thuật hay gặp nhất chiếm 21,2%. Có 12,9% bệnh nhân bị toác hẳn vết khâu; 10,6% các trường hợp có hình thành nang bạch huyết vùng bẹn.

Có 7 bệnh nhân có phù bạch huyết chi dưới (chiếm 8,2%) mức độ nhẹ sau phẫu thuật, không ảnh hưởng đến vận động và sinh hoạt. Không có bệnh nhân nào bị huyết khối tĩnh mạch chi dưới, mất kiểm soát tiểu tiện hoặc chảy máu vết mổ.

3.2.2. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

3.2.2.1. Đặc điểm mô bệnh học khối u

Nghiên cứu đánh giá đặc điểm giải phẫu bệnh khối u âm hộ sau mổ, có 57/85 bệnh nhân được đo độ sâu xâm lấn; 65/85 trường hợp được đánh giá diện cắt rìa khối u sau khi cố định bằng dung dịch chuyên dùng.

Bảng 3.10. Đặc điểm mô bệnh học khối u âm hộ sau mổ

Mô bệnh học u âm hộ sau mổ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	
Độ mô học	1	15	33,3
	2	50	52,0
	3	20	45,0
Tổng (n=85)		100	
Độ sâu xâm lấn mô đệm (mm)	< 3	10	17,5
	3 – 6	17	29,8
	6 – 10	16	28,1
	> 10	14	24,6
Tổng số (n=57)		100	
Diện cắt rìa u khi phẫu thuật (mm)	5 - 10	14	16,5
	10 - 15	21	24,7
	15 - 20	50	58,8
Tổng số (n=85)			
Diện cắt rìa u (mm) sau khi cố định bệnh phẩm	1< và < 3	10	15,4
	3 - 8	8	12,3
	> 8	47	72,3
Tổng số (n=65)		100	

Nhận xét: Về đặc điểm mô bệnh học khối u sau mổ:

Độ mô học là 2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 52%.

Độ sâu xâm lấn mô đệm khi đo trên giải phẫu bệnh chiếm nhiều nhất là từ 3 - 6 mm (29,8%), độ sâu xâm lấn mô đệm <3cm chiếm tỷ lệ thấp nhất là 17,5%.

Diện cắt rìa khối u >8mm (khi đã cố định trong bệnh phẩm) chiếm phần lớn (72,3%), diện cắt <3mm chỉ chiếm 15,4%.

Bảng 3.11. Phân loại giai đoạn theo khối u sau mổ (pT)

Phân loại khối u sau mổ (pT)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
pT1a	0	00
pT1b	54	63,5
pT2	31	36,5
Tổng	85	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có giai đoạn pT1b chiếm 63,5% và 36,5% giai đoạn pT2 không có bệnh nhân nào ở giai đoạn pT1a.

3.2.2.2. Đặc điểm mô bệnh học hạch bẹn sau mổ

Bảng 3.12. Số lượng hạch bẹn vét được sau mổ

Đặc điểm hạch bẹn **	Bên phải	Bên trái	Hai bên
Số lượng hạch vét được	6,8±2,9	6,7±2,7	13,5±5,1
Số lượng hạch di căn	1,7±2,3	1,5±1,9	3,3±3,6

*Chú thích: ** Trong 85 bệnh nhân trong nghiên cứu, tổng số hạch vét được là 1154 hạch, thấp nhất là 4, cao nhất là 30 hạch. Tổng số hạch bẹn di căn là 282 hạch, thấp nhất là 1 hạch di căn, nhiều nhất là 28 hạch.*

Nhận xét:

Tổng số lượng hạch bẹn hai bên vét được trung bình là 13,5±5,1 hạch, trong đó, số lượng hạch di căn là 3,3±3,6 hạch.

Bảng 3.13. Đặc điểm mô bệnh học hạch bẹn sau mổ

Mô bệnh học hạch bẹn sau mổ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	
Số lượng hạch di căn	1	26 30,6	
	Từ 2	59 69,4	
Vị trí di căn	Một bên	51 60	
	Hai bên	34 40	
Kích thước hạch di căn (mm)	<5mm	12 14,1	
	≥5mm	73 85,9	
Phân loại giai đoạn hạch (N) theo TNM	N1	N1a	7 8,3
		N1b	37 43,5
	N2a,b	N2a	5 5,9
		N2b	18 21,2
	N2c	9 10,6	
	N3	9 10,6	
Tổng số (85)		100	

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân di căn từ hai hạch bẹn trở lên (69,4%), thường di căn một bên bẹn (60%), đa phần chưa phá vỡ vỏ bao hạch (78,8%). Phân loại giai đoạn hạch theo TNM thì giai đoạn N1 chiếm nhiều nhất, là 51,8%.

3.2.3. Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ

Bảng 3.14. Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ

Giai đoạn bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
FIGO IIIA (T1,2, N1)	44	51,8
FIGO IIIB (T1,2; N2a,b)	23	27,1
FIGO IIIC (T1,2; N2c)	9	10,6
FIGO IVA (T1,2, N3)	9	10,6
Tổng số	85	100

Nhận xét: Theo phân loại FIGO, giai đoạn IIIA là phổ biến nhất (51,8%), giai đoạn IVA chiếm ít nhất (10,6%).

3.2.4. Kết quả điều trị tia xạ

Bảng 3.15. Điều trị xạ trị

Xạ trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Xạ âm hộ và khung chậu 45 Gy (xạ 3D)	85	100
Boost liều tại u âm hộ 15Gy (xạ electron)	31	36,5
Boost liều tại hạch 15Gy (xạ electron)	59	69,4
Tổng số	85	100

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân được điều trị tia xạ khung chậu 45 Gy với 1,8Gy*25 fractions. Có 36,5% các trường hợp được xạ nâng liều tại vùng mô u âm hộ và 68,4% bệnh nhân được xạ nâng liều tại vùng vét hạch bẹn.

Bảng 3.16. Biến chứng sau xạ trị

Biến chứng sau xạ trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Xơ cứng âm hộ	24	28,2
Phù bạch huyết chi dưới	22	25,9
Loét âm hộ	13	15,3
Rối loạn tiểu tiện (tiểu buốt, dắt)	4	4,7
Viêm bàng quang chảy máu	3	3,5
Viêm trực tràng chảy máu	3	3,5
Tổng số	85	100

Nhận xét:

Biến chứng sau xạ trị phổ biến nhất là xơ cứng âm hộ (28,2%),

Phù bạch huyết chi dưới (25,9%). Có 7 bệnh nhân phù bạch huyết chi dưới sau phẫu thuật được xạ trị hỗ trợ nằm trong nhóm 22 bệnh nhân gặp biến chứng này, tuy nhiên mức độ phù nhẹ, không ảnh hưởng đến vận động và sinh hoạt.

Biến chứng loét âm hộ gặp 13/85 bệnh nhân, chiếm 15,3%.

Biến chứng rối loạn tiểu tiện (tiểu buốt, dắt) hiếm gặp (4,7%); viêm bàng quang, trực tràng chảy máu ít gặp nhất, chỉ chiếm 3,5%.

3.2.5. Đặc điểm tái phát, di căn

Bệnh nhân sau phẫu thuật và xạ trị hỗ trợ được theo dõi trong thời gian ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 117 tháng, thời gian tái phát sau phẫu thuật và xạ trị hỗ trợ trung bình là $17,1 \pm 2,1$ tháng (2 - 57 tháng).

Bảng 3.17. Đặc điểm tái phát sau điều trị phẫu thuật và xạ trị

		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm tái phát	Có tái phát	20/85	23,5
	Không tái phát	65/85	76,5
Vị trí tái phát	Vùng cắt âm hộ	5/20	25
	Vùng vết hạch bẹn	7/20	35
	Cả vùng cắt u và vết hạch bẹn	8/20	40

Nhận xét: Có 20 bệnh nhân tái phát sau điều trị (chiếm 23,5%). Vị trí tái phát thường gặp là ở cả âm hộ và hạch bẹn (chiếm 40%).

Bảng 3.18. Thời gian tái phát sau điều trị

Trong 20 bệnh nhân tái phát sau điều trị, thời gian tái phát sớm nhất là 2 tháng, muộn nhất là 57 tháng. Có 14/20 (chiếm 70%) bệnh nhân tái phát bệnh trong 2 năm đầu.

Thời gian tái phát (tháng)	Số bệnh nhân tái phát	Tỷ lệ tái phát (%)
12	9/85	10,6
24	14/85	16,5
36	18/85	21,2
Thời gian tái phát trung bình	19,9±3,4 (95%CI=13,2 – 26,5)	
Trung vị thời gian tái phát	19	

Nhận xét:

Thời gian tái phát ước tính là $19,9 \pm 3,4$ tháng. Trong đó, tỉ lệ tái phát 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là: 10,6%; 16,5% và 21,2%.

Bảng 3.19. Đặc điểm di căn xa sau khi điều trị

		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm di căn	Có di căn xa	Kèm theo tái phát tại chỗ tại vùng (âm hộ, hạch bẹn)	16/85 18,8
		Không kèm theo tái phát tại chỗ tại vùng (âm hộ, hạch bẹn)	7/85 8,2
	Không di căn xa	62/85 73,0	
Vị trí di căn xa	Hạch chậu	14/23 60,9	
	Hạch trung thất, thượng đòn	3/23 13,1	
	Phổi	4/23 17,4	
	Xương	2/23 8,7	

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân không có di căn xa sau điều trị (73%), có 37% bệnh nhân có tái phát di căn xa trong đó 18,8% số ca di căn xa kèm theo tái phát tại chỗ tại vùng và 8,2% trường hợp di căn xa nhưng không kèm theo tổn thương tái phát tại chỗ tại vùng.

Vị trí di căn xa thường gặp là hạch chậu chiếm 60,9%, di căn phổi chiếm 17,4%; di căn xương ít gặp nhất chiếm 8,7%.

Bảng 3.20. Phương pháp điều trị bệnh nhân có tái phát tại chỗ tại vùng

Đặc điểm tái phát	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Phương pháp điều trị
Tại vùng mô âm hộ và hạch bẹn	4	20	Cắt u tái phát
Tại chỗ tại vùng kèm di căn xa	16	80	Chăm sóc triệu chứng
Tổng	20	100	

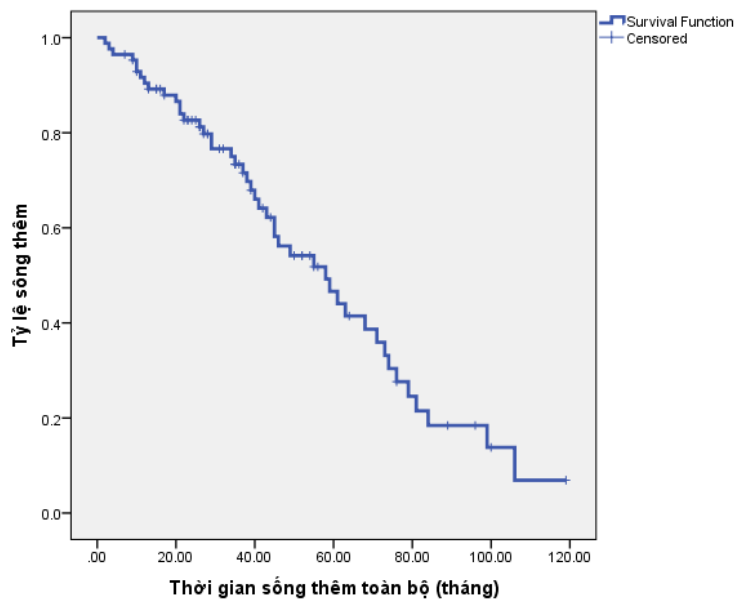
Nhận xét:

20% bệnh nhân tái phát tại chỗ tại vùng được cắt u tái phát (không điều trị tia xạ hay hóa chất sau mổ), 80% bệnh nhân có tái phát kèm di căn xa được chăm sóc triệu chứng đơn thuần.

3.2.6. Thời gian sống thêm

3.2.6.1. Thời gian sống thêm toàn bộ

Tất cả 85 bệnh nhân đều được theo dõi sát, không bệnh nhân nào bị mất thông tin theo dõi. Thời gian theo dõi trung bình của nhóm bệnh nhân là 40 tháng, thấp nhất là 2 tháng, dài nhất là 117 tháng. Tính đến tháng 6/2020 có 45 bệnh nhân tử vong và 40 bệnh nhân còn sống.



Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 3.21. Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ thời gian sống thêm (%)
36 (3 năm)	73,4±5,2
60 (5 năm)	46,6±6,9
84 (7 năm)	18,4±6,3
108 (9 năm)	6,9±5,8
Thời gian sống thêm (tháng)	58,3±4,4 (95%CI=49,8 - 66,8)
Trung vị thời gian sống thêm (tháng)	58

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 58,3±4,4 (95%CI=49,8 - 66,8), trung vị là 58 tháng.

Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm, 7 năm, 9 năm lần lượt là 73,4%; 46,6%, 18,4%; 6,9%.

3.3. Một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch

3.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát.

3.2.1.1. Các yếu tố về u âm hộ ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát

Bảng 3.22. Liên quan giữa vị trí khối u và tỉ lệ tái phát

Vị trí khối u	Tái phát	Có	Không	Tổng	Hồi quy logistic	
	(n)	(n)	(n)	(n)	OR	95%CI
U môi lớn, môi bé	12	58	70			
U ở âm vật, thể đáy chậu	8	7	15	5,524	1,681 -18,151	
Tổng	20	65	85			

Nhận xét: Vị trí khối u âm hộ vùng âm vật hoặc thể đáy chậu có nguy cơ tái phát cao hơn gấp 5,524 lần so với khối u ở môi lớn hoặc môi bé.

Bảng 3.23. Liên quan giữa kích thước khối u và tỉ lệ tái phát

Kích thước khối u	Tái phát	Có	Không	Tổng	Hồi quy logistic	
	(n)	(n)	(n)	(n)	OR	95%CI
$U \geq 4\text{cm}$	15	24	39			
$U < 4\text{cm}$	5	41	46	5,125	1,655-15,874	
Tổng	20	65	85			

Nhận xét:

Kích thước khối u âm hộ $\geq 4\text{cm}$ có nguy cơ tái phát cao hơn gấp 5,125 lần so với khối u có kích thước $< 4\text{cm}$.

Bảng 3.24. Liên quan giữa diện cắt khối u và tỉ lệ tái phát

Diện cắt khối u	Tái phát	Có	Không	Tổng	Hồi quy logistic	
	(n)	(n)	(n)	(n)	OR	95%CI
$\geq 8\text{mm}$	7	40	47			
$< 8\text{mm}$	10	8	18	7,143	2,091-24,400	
Tổng	17	48	65			

Nhận xét:

Diện cắt khối u âm hộ $< 8\text{mm}$ có nguy cơ tái phát cao gấp 7,143 lần so với khối u có diện cắt $\geq 8\text{mm}$.

Bảng 3.25. Liên quan giữa độ mô học khối u và tỉ lệ tái phát

Độ mô học khối u	Tái phát	Có	Không	Tổng	Hồi quy logistic	
	(n)	(n)	(n)	(n)	OR	95%CI
Độ 3	10	10	20			
Độ 1,2	10	55	65	5,500	1,821-16,615	
Tổng	20	65	85			

Nhận xét:

Độ mô học 3 có nguy cơ tái phát cao hơn gấp 5,5 lần so với độ mô học 1, 2.

Bảng 3.26. Liên quan giữa độ sâu xâm lấn mô đệm khối u và tỉ lệ tái phát

Độ sâu xâm lấn mô đệm	Tái phát			Hồi quy logistic	
	Có (n)	Không (n)	Tổng (n)	OR	95%CI
≥6mm	11	19	30		
<6mm	3	24	27	4,632	1,129-18,997
Tổng	14	43	57		

Nhận xét:

Độ sâu xâm lấn mô đệm $\geq 6\text{mm}$ có nguy cơ tái phát cao gấp 4,632 lần so với nhóm có độ sâu xâm lấn $< 6\text{mm}$.

3.2.1.2. Các yếu tố về hạch bẹn ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát

Bảng 3.27. Liên quan giữa số lượng hạch di căn và tỉ lệ tái phát

Số lượng hạch di căn	Tái phát			Hồi quy logistic	
	Có (n)	Không (n)	Tổng (n)	OR	95%CI
>1 hạch	18	41	59		
1 hạch	2	24	26	5,268	1,123-24,705
Tổng	20	65	85		

Nhận xét:

Những bệnh nhân di căn nhiều hơn 1 hạch có nguy cơ tái phát cao gấp 5,268 lần so với những bệnh nhân chỉ di căn 1 hạch bẹn.

Bảng 3.28. Liên quan giữa vị trí hạch di căn và tỉ lệ tái phát

Vị trí hạch di căn	Tái phát			Hồi quy logistic	
	Có (n)	Không (n)	Tổng (n)	OR	95%CI
Hai bên	12	22	34		
Một bên	8	43	51	2,932	1,045-8,226
Tổng	20	65	85		

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân di căn hạch bên hai bên có nguy cơ tái phát cao gấp 2,932 lần so với nhóm có di căn hạch bên một bên.

Bảng 3.29. Liên quan giữa giai đoạn hạch di căn và tỉ lệ tái phát

Giai đoạn hạch di căn	Tái phát			Hồi quy logistic	
	Có (n)	Không (n)	Tổng (n)	OR	95%CI
Hạch N3	7	2	9		
Hạch N1, 2	13	63	76	16,962	3,158-91,105
Tổng	20	65	85		

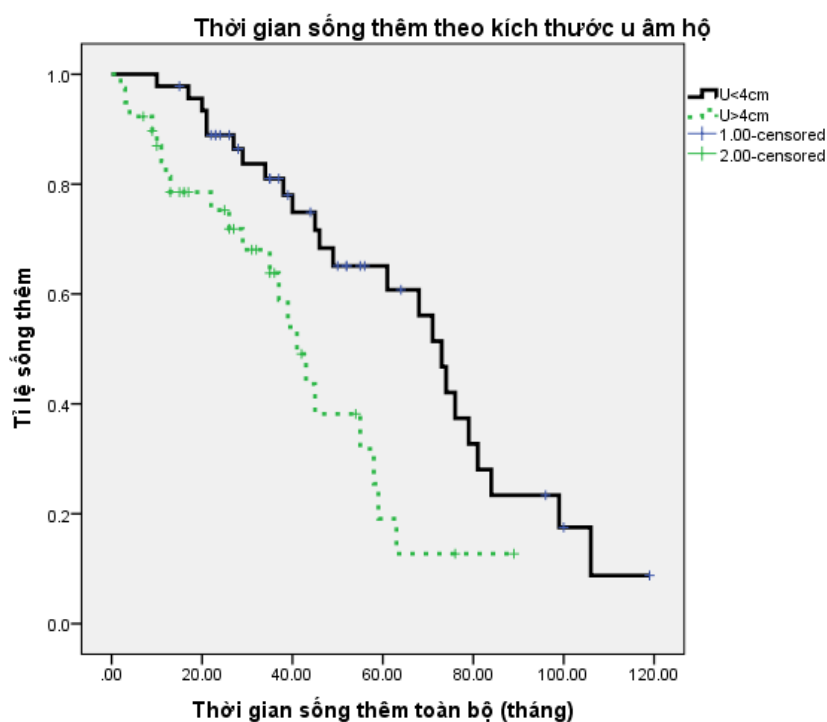
Nhận xét:

Những bệnh nhân có hạch ở giai đoạn N3 (hạch cố định hoặc vỡ loét) có nguy cơ tái phát cao gấp 16,962 lần so với nhóm bệnh nhân có giai đoạn hạch là N1,2.

3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u

	Kích thước khối u âm hộ	
	Khối u <4 cm	Khối u \geq 4cm
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	67,7 \pm 5,4	42,7 \pm 4,9
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	57,2 – 78,4	33,2 – 52,4
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	73	41
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	3 năm	81,0 \pm 6,1
	5 năm	65,1 \pm 8,1
Giá trị p	0,006	

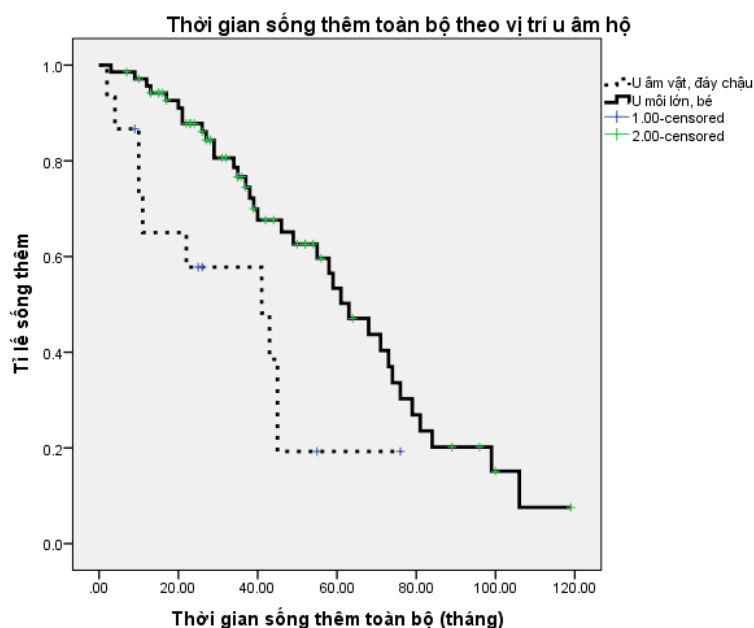


Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u

Nhận xét: Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân có khối âm hộ <4cm là 65,1% cao hơn so với nhóm có khối u \geq 4cm (là 19,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$.

Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí của khối u âm hộ

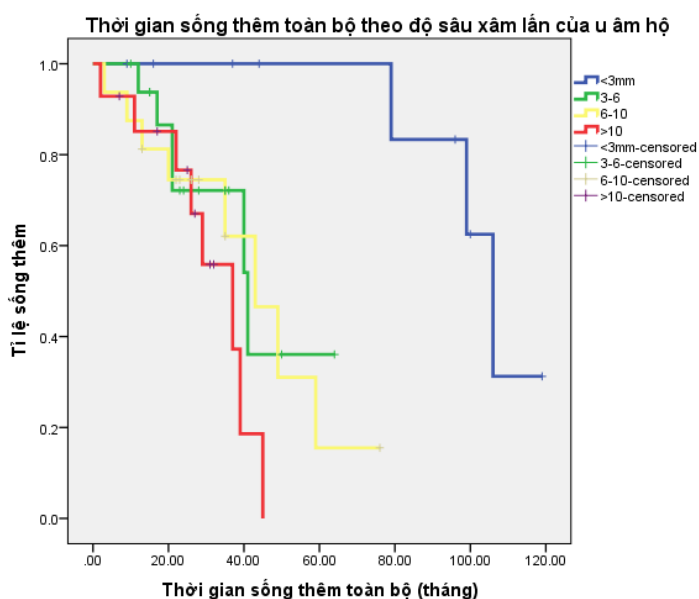
	Vị trí khối u âm hộ	
	Trung tâm (âm vật, đáy chậu)	Ngoại vi (môi lớn, môi bé)
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	35,6±6,9	62,6±4,7
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	22,1 – 49,2	53,5 - 71,8
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	41	63
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	3 năm	57,8±13,2
	5 năm	19,3±12
Giá trị p	0,01	

**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí của khối u**

Nhận xét: Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân có khối u âm hộ vị trí trung tâm (âm vật, thể đáy chậu) là 19,3% thấp hơn so với nhóm có khối u ở môi lớn, môi bé (là 53,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$.

Bảng 3.32. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ sâu xâm lấn mô đệm

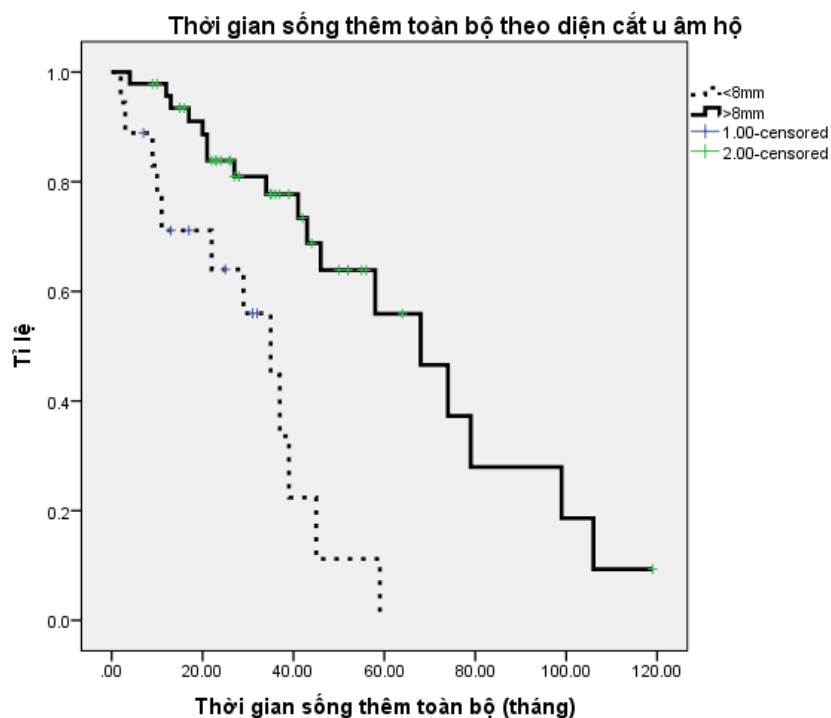
	Độ sâu xâm lấn mô đệm (mm)			
	<3	3 - 6	6 - 10	10
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	104,1±5,9	42,7±5,9	42,5±6,5	31,1±3,9
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	92,4-115,7	31,1-54,2	29,7-55,3	23,5-38,7
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	106	41	43	37
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm (%)		72,1±11,9	62,1±14,6	55,9±15,3
Giá trị p	0,03			

**Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ sâu xâm lấn mô đệm**

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có độ sâu xâm lấn của khối u càng lớn thì tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm của càng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,03$.

Bảng 3.33. Thời gian sống thêm toàn bộ theo diện cắt khối u âm hộ

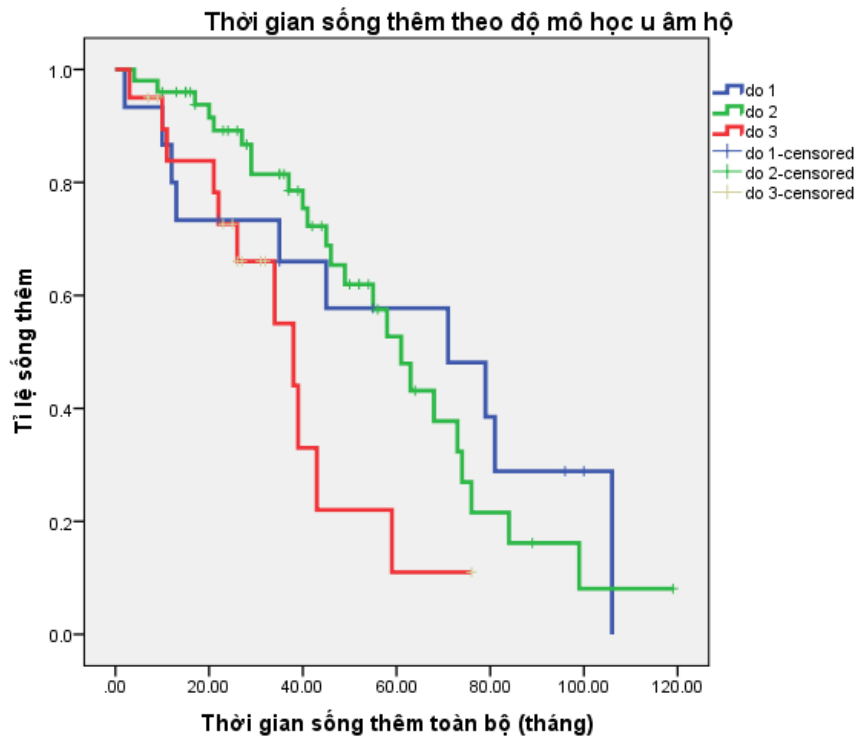
	Diện cắt rìa u âm hộ (mm)		
	≤8	>8	
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	30,0±4,7	65,8±6,9	
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	20,8 – 39,2	52,1 - 79,5	
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	35	68	
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	3 năm	56,0±12,8	77,7±6,7
	5 năm	11,2±10,3	55,9±10,9
Giá trị p	0,0001		

**Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo diện cắt khối u âm hộ**

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có diện cắt khối u âm hộ <8mm có thời gian sống thêm thấp hơn hẳn so với nhóm có diện cắt khối u >8, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,0001$.

Bảng 3.34. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ mô học u âm hộ

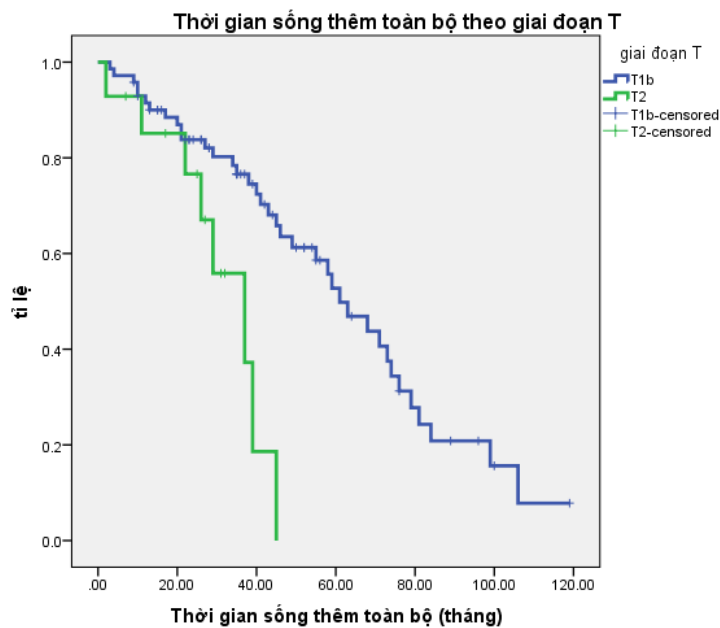
	Độ mô học khối u âm hộ		
	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	61,6±10,8	61,2±5,3	37,3±5,5
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	40,5 – 82,7	50,8 – 71,7	26,5 – 47,9
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	71	61	38
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	3 năm	5 năm	
	66,0±12,4	57,8±13,3	11,0±10,2
		52,7±9,3	11,0±10,2
Giá trị p	0,046		

**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ theo độ mô học u âm hộ**

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân mà khối u âm hộ có độ mô học 1, 2, 3 lần lượt là 57,8%; 52,7%; 11,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,046$.

Bảng 3.35. Thời gian sống thêm toàn bộ theo phân loại giai đoạn khối u (T)

	Phân loại giai đoạn khối u (T)		
	T1b	T2	
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	62,0±4,69	31,1±3,9	
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	52,8 – 71,2	23,5 – 38,7	
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	61	37	
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	3 năm	76,6±5,4	55,9±15,3
Giá trị p	0,003		



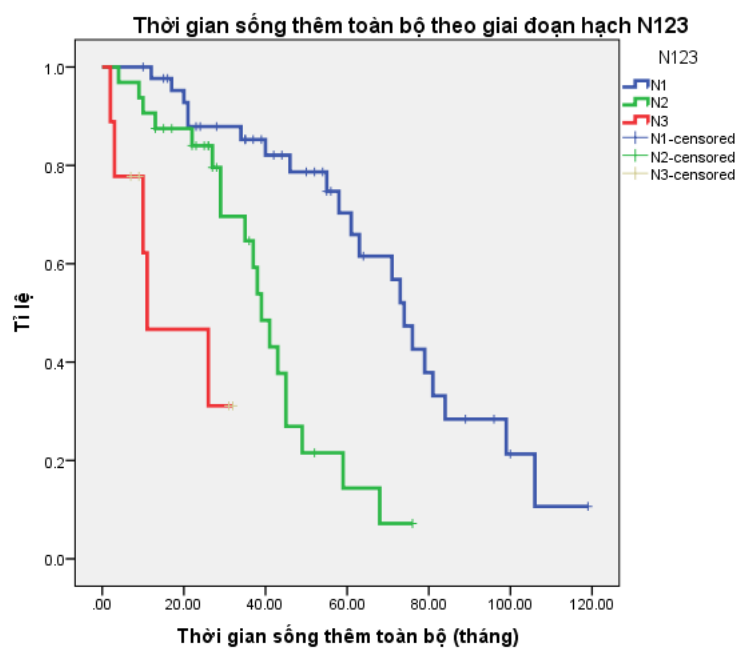
c

Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo phân loại giai đoạn khối u (T)

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm của nhóm bệnh nhân mà khối u âm hộ được phân loại theo giai đoạn T1b, T2 lần lượt là 76,6% và 55,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$.

Bảng 3.36. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn hạch (N)

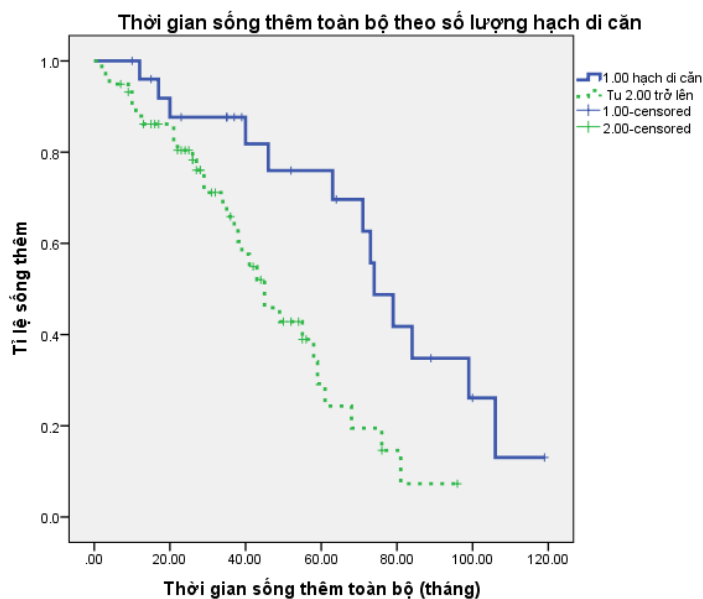
		Giai đoạn hạch N		
		N1	N2a,b,c	N3
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)		72,6±5,5	40,6±3,8	17,8±4,4
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)		61,8 - 83,4	33,0 - 47,9	9,3 - 26,4
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)		74	39	11
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	3 năm	85,2±5,6	64,7±9,9	31,1±17,9
Giá trị p		<0,0001		

**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn hạch (N)**

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm của nhóm bệnh nhân có giai đoạn hạch N1, N2, N3 lần lượt là 85,2%; 64,7%; 31,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = <0,0001$.

Bảng 3.37. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bệnh di căn

	Số lượng hạch bệnh di căn	
	1 hạch di căn	Từ 2 hạch di căn
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	75,6±7,3	47,2±4,1
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	61,3 – 89,8	39,2 – 55,2
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	74	45
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	5 năm	
	76,0±9,6	29,2±8,6
Giá trị p	0,003	

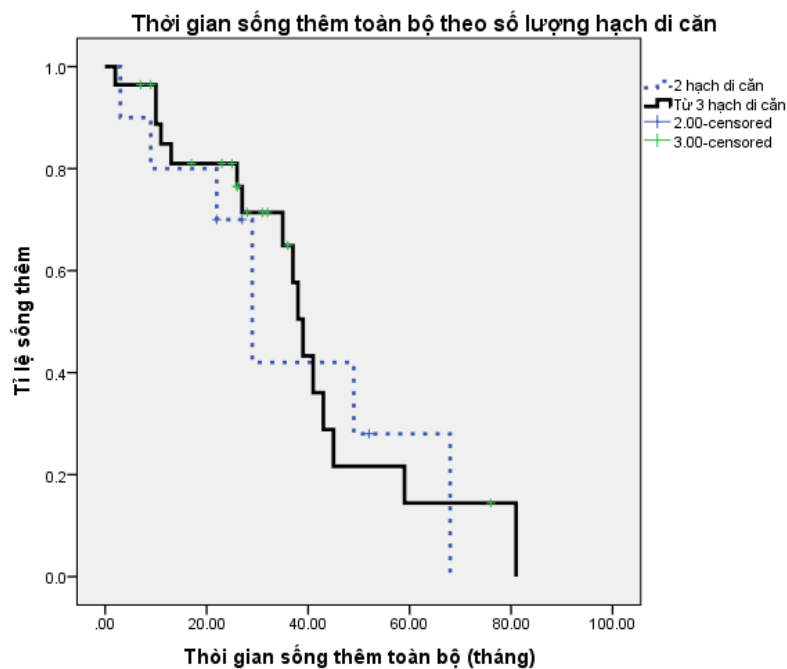
**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bệnh di căn**

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân có di căn từ hai hạch bệnh là 29,2% thấp hơn của nhóm bệnh nhân chỉ di căn một hạch bệnh (76,0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = <0,0001$.

Nghiên cứu cũng tìm hiểu sự ảnh hưởng của việc di căn 2 hạch và từ 3 hạch bệnh trở lên đến thời gian sống thêm toàn bộ thì thu được kết quả.

Bảng 3.38. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bệnh di căn

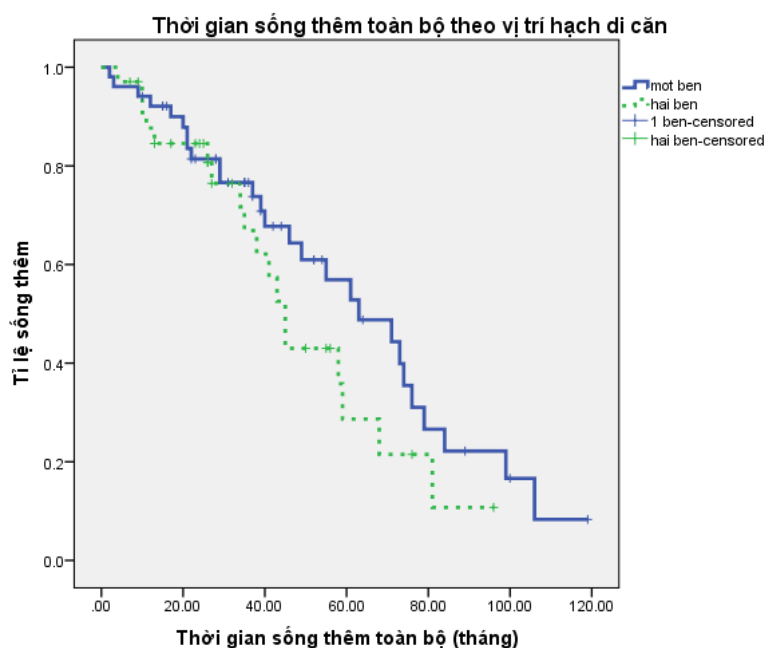
	Số lượng hạch bệnh di căn		
	2 hạch di căn	Từ 3 hạch di căn	
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	40,1 ± 5,2	37,4 ± 8,4	
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	20,9 – 53,9	29,9 – 50,2	
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	29	39	
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	5 năm	28,0 ± 16,4	14,4 ± 9,3
Giá trị p	0,788		

**Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bệnh di căn**

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân có di căn từ ba hạch bệnh trở lên là 14,4% thấp hơn của nhóm bệnh nhân có di căn hai hạch bệnh (28,0%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,788$.

Bảng 3.39. Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí hạch bệnh di căn

	Vị trí hạch bệnh di căn		
	Di căn một bên	Di căn hai bên	
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	62,5 ± 5,6	49,4 ± 5,5	
95% CI (thời gian sống thêm toàn bộ)	51,4 – 73,5	38,5 – 60,2	
Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	63	45	
Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (%)	5 năm	56,9±8,4	28,7±10,8
Giá trị p		0,21	

**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ theo vị trí hạch bệnh di căn**

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân có di căn hạch bệnh một bên là 56,9% cao hơn nhóm bệnh nhân có di căn hạch bệnh hai bên (28,7%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,21$.

Bảng 3.40. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ

	Hệ số hồi quy	Giá trị p	OR
Kích thước khối u ≥4cm <4cm	1,587	0,025	4,891
Giai đoạn bệnh Giai đoạn IV Giai đoạn III	1,483	0,049	4,408
Độ sâu xâm lấn mô đệm ≥6mm <6mm	0,648	0,333	1,911
Vị trí di căn hạch Một bên Hai bên	-1,199	0,025	0,301
Độ mô học khối u Độ 1, 2 Độ 3	-0,827	0,194	0,437
Số lượng hạch bện di căn >1 hạch 1 hạch	0,633	0,379	1,883

Nhận xét: Kích thước khối u, giai đoạn bệnh, vị trí di căn hạch (di căn một hoặc hai bên) là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

4.1.1. Tuổi mắc bệnh

Nghiên cứu 85 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ, chúng tôi thấy tỉ lệ mắc bệnh có xu hướng tăng dần theo tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình là $55 \pm 12,31$; độ tuổi hay gặp nhất là 60 – 70, chiếm tỷ lệ 30,6%, trẻ nhất 38 tuổi, già nhất 93 tuổi (Bảng 3.1). Đặc biệt, có đến 17,6% bệnh nhân trên 80 tuổi mắc ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn. Nhìn chung, bệnh ung thư âm hộ di căn hạch bẹn hay gặp ở người cao tuổi, ít gặp hơn ở người trẻ. Kết quả của chúng tôi không có sự khác biệt đáng kể với nghiên cứu của một số tác giả khác như Nguyễn Thị Huyền [121] nghiên cứu trên 181 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ có độ tuổi trung bình 60, trẻ nhất 28 tuổi, già nhất 83 tuổi, Trịnh Quang Diện nghiên cứu trên 120 bệnh nhân ung thư âm hộ, độ tuổi từ 50 – 79 hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ 74,17% [122]. Theo một số tác giả nước ngoài như nghiên cứu của Rutledge tuổi mắc bệnh trung bình là 63 tuổi [123], Moscarini [124] báo cáo ung thư âm hộ tại Ý có tuổi trung bình là 66,4 tuổi; Piura [125] ghi nhận ung thư âm hộ tại Israel từ năm 1961 – 1996 có độ tuổi trung bình là 67,1 tuổi. Kết quả nghiên cứu này, độ tuổi mắc bệnh trung bình cao hơn nghiên cứu của Đỗ Bá Hiên [126] trên 161 bệnh nhân ung thư âm hộ từ 1955 -1972 cho thấy tuổi mắc trung bình là 49,7, có lẽ do tuổi thọ trung bình của dân số nước ta những năm sau này tăng lên, do đó tuổi mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

Hiện nay, người ta cho rằng ung thư âm hộ có hai nhóm đỉnh tuổi, nhóm thường gặp ở người trẻ tuổi (35 – 55 tuổi) liên quan đến nhiễm virus

HPV và nhóm thường gặp ở những người lớn tuổi (55 – 85 tuổi), mãn kinh lâu năm, liên quan đến những rối loạn biểu mô do viêm nhiễm mãn tính, xơ teo âm hộ. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch bẹn nên phân bố nhóm tuổi cũng có một số khác biệt, nhất là nhóm bệnh nhân trên 80 tuổi chiếm tỉ lệ khá lớn.

4.1.2. Nghề nghiệp

Bảng 3.2 cho thấy nghề nghiệp của những bệnh nhân ung thư âm hộ phần lớn là nông dân chiếm 70,6%, cán bộ viên chức chỉ chiếm 8,2%. Đặc điểm đất nước ta nông dân chiếm gần 80% dân số, mặt khác điều kiện sống, sinh hoạt, trình độ hiểu biết, tâm lý e ngại, phương tiện của những người nông dân còn hạn chế hơn so với các đối tượng khác (công nhân, cán bộ viên chức...), do vậy tỷ lệ mắc bệnh ở những người nhóm này cao nhất. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Hán Thị Thanh Tâm [127], tỷ lệ mắc ung thư âm hộ gặp phần lớn ở những người làm ruộng 71,2%. Sự phân bố dịch tễ học ung thư âm hộ của nhiều tác giả cũng cho thấy bệnh hay gặp ở nhóm người có điều kiện kinh tế thấp, nhóm phụ nữ có mức sống kinh tế xã hội thấp có tỉ lệ mắc bệnh cao hơn gấp 3 lần nhóm phụ nữ có mức sống kinh tế xã hội cao [128].

4.1.3. Chỉ số toàn trạng

Chỉ số toàn trạng là chỉ số căn bản đánh giá mức độ hoạt động thể lực của người bệnh. Bệnh nhân ung thư âm hộ thường gặp ở người lớn tuổi, thể trạng nhìn chung kém, mắc thêm một số bệnh kèm theo. Trong nghiên cứu này, phần lớn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS=0, chiếm 67,1%, PS=1 chiếm 32,9% (bảng 3.3). Kết quả này cũng tương tự như các tác giả trong nước và quốc tế.

4.1.4. Triệu chứng lâm sàng

4.1.4.1. Đau rát âm hộ

Nghiên cứu của chúng tôi thấy triệu chứng đau rát âm hộ chiếm 88,2%, thời gian ngứa thường kéo dài (Bảng 3.4). Triệu chứng ngứa âm hộ hầu như các nghiên cứu đều thấy là triệu chứng phổ biến, triệu chứng đầu tiên, xảy ra nhiều năm trước khi xuất hiện khối u ung thư và chiếm tỷ lệ lớn trong ung thư âm hộ. Nghiên cứu của Hán Thị Thanh Tâm [127] thấy 121/146 bệnh nhân có triệu chứng ngứa âm hộ chiếm tỷ lệ 82,8%, nghiên cứu của Nguyễn Việt Đạt [129] trên 263 bệnh nhân thấy có 54,8% bệnh nhân có triệu chứng ngứa, nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy ngứa âm hộ là triệu chứng phổ biến, theo Thomas ngứa âm hộ gặp ở 90% bệnh nhân [2], [130].

Ngứa âm hộ không phải là một bệnh mà là một triệu chứng. Có rất nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra ngứa, có thể do nhiễm khuẩn, do nấm, do tiếp xúc, do các bệnh da (loạn dưỡng âm hộ, vẩy nến, lichen xơ hóa...), các bệnh toàn thân như suy thận, ứ mật, các bệnh về máu hoặc do tâm thần... [131]. Vì vậy, trước một bệnh nhân có ngứa âm hộ cần tìm các nguyên nhân gây ngứa để điều trị, nếu không tìm được nguyên nhân ngứa và điều trị không khỏi cũng nên làm tế bào học để loại trừ khả năng ác tính. Nếu kết quả tế bào học âm tính cũng nên có quá trình theo dõi diễn biến về sau trên lâm sàng để đề phòng ung thư âm hộ, nhằm mục đích phát hiện sớm nhất.

4.1.4.2. Tổn thương bạch biến âm hộ

Tổn thương liên quan đến 3 yếu tố: sừng hóa, mất sắc tố, không có mạch máu tuần hoàn. Tổn thương bạch biến âm hộ thường là tiền ung thư, triệu chứng này là một trong những triệu chứng hay gặp trong ung thư âm hộ [131], khoảng 50% ung thư âm hộ xuất hiện sau những dấu hiệu mà ít hay nhiều là tình trạng tiền ung thư, phổ biến nhất là trạng thái loạn dưỡng như

viêm teo âm hộ, lichen xơ hóa, bạch biến, các tổn thương ác tính tiềm tàng bao gồm: u nhú, hồng sản, bệnh Bowen của biểu mô nhú [43], [131]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 30/85 bệnh nhân có tổn thương bạch biến âm hộ chiếm tỷ lệ 35,2%, tổn thương thường có từ rất lâu, không rõ thời gian (Bảng 3.4). Bệnh nhân có tổn thương bạch biến âm hộ thường đi kèm với triệu chứng ngứa, trên bề mặt diện bạch biến xuất hiện tổn thương ung thư. Trong nghiên cứu chúng tôi thấy có nhiều trường hợp tổn thương bạch biến lan rộng cả âm vật, môi lớn, môi bé 2 bên nhưng tổ chức ung thư chỉ xuất hiện trên một phần diện bạch biến. Nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước cũng cho thấy tỷ lệ cao gặp bệnh nhân có tổn thương bạch biến âm hộ, nghiên cứu của Hán Thị Thanh Tâm [127] trên 146 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ có tổn thương bạch biến âm hộ là 67,1%, theo Trịnh Quang Diện [122] tỷ lệ này là 41,67%, Taussig [132] nghiên cứu trên 155 bệnh nhân tỷ lệ này là 50%, Green và cs [133] nghiên cứu trên 238 bệnh nhân tỷ lệ bạch biến âm hộ là 58%.

4.1.4.3. Khối u âm hộ

100% bệnh nhân vào viện điều trị đã có khối u rõ ở âm hộ, đây là lý do làm cho BN đi khám bệnh nhiều nhất mặc dù ngứa là triệu chứng đầu tiên và hay gặp trong ung thư âm hộ.

Ung thư âm hộ là loại ung thư hỏ, ở bề mặt, khối u dễ phát hiện nhưng bệnh nhân lại đến khám bệnh muộn, chủ yếu là do không nhận thức được đây là triệu chứng của bệnh nguy hiểm hay do giấu bệnh, do tâm lý e thẹn không dám đi khám bệnh, hoặc do tuyến cơ sở không chẩn đoán sớm...Bệnh nhân trong nghiên cứu này cũng tương tự, dù không nhớ chính xác khoảng thời gian xuất hiện u, nhưng hay để muộn và thường kéo dài hơn một năm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Hán Thị Thanh Tâm [127] có tới 99,3% bệnh nhân vào viện triệu chứng là có khối u âm hộ, Nguyễn Viết Đạt [129] tỷ lệ này là 78,7%, thời gian từ khi có khối u đến lúc khám bệnh: < 6 tháng (46,8%), 12 – 24 tháng (23,9%), > 24 tháng (7,6%), nghiên cứu của Shamini [134] ghi nhận 83,3% bệnh nhân đến khám vì khối u, Piura [135] ghi nhận 3 triệu chứng chính làm cho người bệnh đến khám bệnh nhiều nhất là khối u, vết loét và ngứa âm hộ.

Bảng 3.5 mô tả một số đặc điểm khối u âm hộ trong nghiên cứu này.

Về vị trí khối u. Vị trí u âm hộ hay gặp nhất là ở môi lớn chiếm 71,8%; tiếp theo là vị trí môi bé chiếm 57,6%, ít gặp nhất ở đáy chậu (4,7%); còn u âm vật chỉ chiếm 12,9%. Ung thư âm hộ có thể phát triển ở bất cứ vị trí nào của da và niêm mạc che phủ vùng âm hộ. Theo Hacker [41], 10 - 15% tổn thương ở âm vật, 75% ở môi lớn, môi bé, tổn thương ở đáy chậu hiếm gặp 4 - 5% và khoảng 10% tổn thương lan rộng không xác định được vị trí ban đầu.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy đa số khối u có kích thước lớn thì không còn rõ ranh giới ở âm vật lan vào môi lớn, môi nhỏ một hoặc hai bên hay ngược lại, nên khó đánh giá chính xác tổn thương ban đầu ở âm vật hay ở môi lớn, môi nhỏ. Một số trường hợp tổn thương có liên quan đến đáy chậu đều là tổn thương rộng ở 1 hoặc 2 bên mép âm hộ lan tới hậu môn. Điều đó chứng tỏ đa số bệnh nhân của chúng tôi được phát hiện tương đối muộn ở thời điểm chẩn đoán. Do vậy, chúng tôi ghi nhận vị trí mà quan sát thấy tổn thương u. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền [121] trên 181 bệnh nhân, khối u ở âm vật chiếm 17,7%, ở môi lớn 13,7%, ở môi nhỏ 2,8%, tổn thương lan rộng trên 2 vị trí 58,6%, theo Nguyễn Viết Đạt [129], tổn thương lan rộng trên hai vị trí của âm hộ là 39,4%, theo các tác giả nước ngoài như theo Heaps vị trí u

thường gặp nhất là ở môi lớn chiếm 52%, tiếp đến là ở môi nhỏ 18%, âm vật 15%, như vậy có sự khác nhau về vị trí u giữa các tác giả trong và ngoài nước, lý do có thể các bệnh nhân trong nghiên cứu này thường được phát hiện bệnh muộn hơn, khi u đã có kích thước lớn và lan rộng không còn khu trú tại một vị trí của âm hộ.

Về kích thước u. Kích thước khối u được đánh giá trước điều trị bởi thầy thuốc lâm sàng. Hệ thống phân loại TNM của UICC và FIGO (2009) sử dụng kích thước u và xâm lấn của u vào các cơ quan lân cận để xếp loại giai đoạn khối u. Trong nghiên cứu của chúng tôi kích thước u dưới 2 cm chiếm ít nhất là 3,5%, còn phổ biến nhất là khối u từ 2 - <4 cm chiếm 50,6%, có 45,9% bệnh nhân có khối u ≥ 4 cm. Theo Nguyễn Thị Huyền [121], u ≤ 2 cm chiếm 9,5%, u > 4cm chiếm 53,6%, Hán Thị Thanh Tâm [127] u ≤ 2 cm chiếm 12,3%, u > 2cm chiếm 87,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các tác giả khác.

Hình thái u. Bảng 3.5 cho thấy tổn thương sùi và sùi loét hay gặp nhất (lần lượt là 42,4% và 40,0%), tính chung đại thể u sùi loét là 82,4%, trong đó, nhiều trường hợp tổn thương lan rộng kèm theo phù nề, bội nhiễm. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền [121] qua 181 bệnh nhân gặp 96,6% là sùi và sùi loét, Hán Thị Thanh Tâm [127], tỷ lệ này là 99,3%, còn theo Đỗ Bá Hiền [126] tỷ lệ này là 82%, theo Nguyễn Việt Đạt [129], tỷ lệ này là 94%.

Về đặc điểm xâm lấn của khối u âm hộ, khác với các tổn thương ung thư tiền xâm lấn của âm hộ thường nhiều ổ, dạng phẳng hoặc hơi gồ, hầu hết ung thư xâm lấn là tổn thương một ổ, thường biểu hiện dưới dạng chồi sùi như súp lơ, tổn thương lớn thường kèm theo loét dẫn đến bội nhiễm, chảy

dịch, máu và xâm lấn vào các cơ quan lân cận. Nghiên cứu này ghi nhận, các bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch bẹn xâm lấn các cấu trúc xung quanh (lỗ niệu đạo ngoài, cơ thắt hậu môn, tiền đình âm đạo) khá thường gặp chiếm đến 34,1%. Trong đó, có 18/85 bệnh nhân (chiếm 21,2%) xâm lấn 1/3 dưới tiền đình âm đạo, tiếp đó là 10,6% bệnh nhân có xâm lấn 1/3 dưới lỗ niệu đạo và chỉ 4,7% có xâm lấn vào cơ thắt hậu môn.

4.1.4.4. Đặc điểm hạch bẹn trên lâm sàng

Trong 85 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, hầu hết các trường hợp có sờ thấy hạch trên lâm sàng (chiếm 91,8%), trong đó có 9/85 bệnh nhân (chiếm 10,6%) có hạch bẹn vỡ loét hoặc cố định. Trước đây, tại Việt Nam có một số nghiên cứu về ung thư âm hộ nói chung, chứ chưa tập trung vào nhóm đối tượng ung thư có di căn hạch nên khó thấy được sự tương đồng về kết quả giữa các tác giả. Nghiên cứu của Hán Thị Thanh Tâm [127] từ năm 1989 -1998 trên bệnh nhân ung thư âm hộ cho tỉ lệ di căn hạch là 49,2% (64/130 bệnh nhân). Theo Đỗ Bá Hiền [126] nghiên cứu từ 1955-1972, tỉ lệ di căn hạch là 62%. Điều đó chứng tỏ bệnh nhân ngày càng được phát hiện sớm những năm gần đây. Nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho kết luận tương tự, tỉ lệ di căn hạch cao ở thập kỷ 70, theo Way (1960) di căn hạch 42% [136], Macafee (1962) di căn hạch 40,2% [137]. Tỷ lệ này giảm ở thập kỷ 90, theo Hacker (1983) di căn hạch là 27,4% [138], Monaghan và Hammond (1984) di căn hạch là 27,6% [54]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy phần lớn bệnh nhân có sờ thấy hạch bẹn. Thực tế lâm sàng, ung thư âm hộ là bệnh ở bề mặt, vùng bẹn là chạng hạch di căn phổ biến, ở nông, có thể dễ dàng thăm khám để phát hiện. Chủ yếu hạch bẹn còn di động được (88,5%), trong đó, có 9 bệnh nhân có hạch to, vỡ loét hoặc cố định. Ngoài ra, phần lớn bệnh nhân có di căn hạch bẹn một bên (56,4%) và 44,6% di căn hạch bẹn hai bên.

4.1.5. Tiền sử bệnh tật của bệnh nhân

Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, có 68,2% bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp, 10,6% bệnh nhân bị đái tháo đường tip 2. Do đặc trưng bệnh ung thư âm hộ hay gặp ở người già, thường mắc nhiều bệnh lý kèm theo. Đây là một lưu ý trong điều trị bệnh vì các bệnh lý này làm tăng nguy cơ gặp các tai biến, biến chứng sau phẫu thuật như nhiễm trùng vết mổ, chậm liền vết thương, viêm phổi người già...Ngoài ra, có 7,1% bệnh nhân mắc bệnh phổi mãn tính và chỉ có 14,1% bệnh nhân khỏe mạnh, không có bệnh lý đi kèm.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Kết quả điều trị phẫu thuật

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được phẫu thuật trước. Trong đó, 48,2% trường hợp cắt toàn bộ âm hộ và vét hạch bẹn hai bên; 20% bệnh nhân cắt thêm một phần niệu đạo, 27% kèm theo cắt một phần âm đạo và 4,7% phải cắt thêm một phần cơ thắt hậu môn tùy thuộc vào mức độ xâm lấn của khối u vào các cấu trúc xung quanh (Bảng 3.8).

Phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng hàng đầu trong bệnh ung thư âm hộ. Trước đây, Marshall và Parry - Johns sử dụng đường cắt hình cánh bướm đi từ gai chậu trước trên hai bên, phía trên lấy trên xương mu 2cm, phía ngoài đi dọc theo bờ ngoài môi lớn đến đáy chậu, lấy bỏ tổ chức đáy chậu và phía trên hậu môn thành một khối. Phương pháp này có tỉ lệ biến chứng nhiễm trùng và loét vết mổ rất cao, từ 40 - 80%. Sau đó, năm 1918, Kehree mô tả phương pháp mổ với ba đường rạch da áp dụng rộng rãi đến ngày nay. Vết hạch bằng đường cắt đi song song, ngang mức hoặc dưới dây chằng bẹn, cách gai chậu trước trên 3cm đến gần củ mu, lấy hết tổ chức mỡ và hạch giữa cân Camper và cân sàng (hạch bẹn nông), qua lỗ mở của cân sàng lấy hết tổ

chức mỡ, hạch quanh bó mạch đùi (hạch bẹn sâu). Cắt âm hộ bằng đường rạch đi từ gò mu dọc theo bờ ngoài môi lớn đến đáy chậu, đường rạch phía trong vòng quanh lỗ âm đạo tới phía trên lỗ sáo niệu đạo. Có thể cắt một phần niệu đạo để đạt được diện cắt rộng rãi. Tác giả Hacker và cộng sự đã nghiên cứu 100 bệnh nhân được phẫu thuật theo phương pháp này thấy không có trường hợp nào tái phát tại tổ chức cầu nối da giữa vùng mu và bẹn. Tỷ lệ toác vết mổ chỉ gặp 14% trường hợp. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp phẫu thuật với 3 đường rạch da này, tuy nhiên do có nhiều bệnh nhân có tình trạng xâm lấn các cấu trúc xung quanh (34,1%, bảng 3.5) đòi hỏi tiến hành cắt một phần niệu đạo, âm đạo, cơ thắt hậu môn đi kèm.

Đối với bệnh nhân có khối u vùng âm vật hoặc môi lớn, môi bé sát vùng lỗ niệu đạo ngoài, để đảm bảo diện cắt âm tính thường phải cắt một phần niệu đạo kèm theo tạo hình hoặc chuyển vị lỗ niệu đạo mới. Nhiều nghiên cứu cho thấy, nếu cắt lỗ niệu đạo ngoài khoảng 1cm thì không ảnh hưởng đến chức năng tiểu tiện. Nghiên cứu của chúng tôi, có 9/85 (10,6%, bảng 3.5) bệnh nhân có khối u xâm lấn lỗ niệu đạo ngoài, nhưng có đến 17 bệnh nhân được cắt một phần niệu đạo do khối u tiếm cận lỗ niệu đạo ngoài nhằm đảo bảo diện cắt âm tính với tế bào ung thư. Theo dõi sát những bệnh nhân này, chúng tôi không ghi nhận tình trạng rối loạn tiểu tiện sau mổ.

Tương tự, có 4/85 trường hợp u xâm lấn một phần vào cơ thắt hậu môn đã được cắt rộng tổn thương phần cơ thắt ngoài; không có bệnh nhân nào phải cắt toàn bộ cơ thắt. Do vậy, chức năng đại tiện của bệnh nhân không bị ảnh hưởng.

Biến chứng sau phẫu thuật.

Biến chứng sớm phổ biến sau mổ bao gồm: chảy máu, nhiễm trùng vết mổ, toác vết mổ, hình thành nang bạch huyết vùng bẹn, huyết khối tĩnh mạch chi dưới hoặc các biến chứng liên quan đến phẫu thuật như viêm phổi, tắc mạch phổi, nhồi máu cơ tim....Nghiên cứu của chúng tôi thấy, nhiễm trùng vết mổ là biến chứng sau phẫu thuật hay gặp nhất chiếm 21,2%; có 12,9% bệnh nhân bị toác hẳn vết khâu; 10,6% các trường hợp có hình thành nang bạch huyết vùng bẹn; không có bệnh nhân nào bị huyết khối tĩnh mạch chi dưới, mất kiểm soát tiểu tiện hoặc chảy máu vị trí vết mổ (Bảng 3.9). Nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền [121] trên 181 bệnh nhân ung thư âm hộ, hầu hết bệnh nhân đều được phẫu thuật cắt âm hộ toàn bộ và vét hạch bẹn 2 bên bằng các đường riêng rẽ, tỷ lệ biến chứng toác vết mổ là 14,9%. Nghiên cứu của Nguyễn Việt Đạt [129] trong số 115 bệnh nhân được phẫu thuật từ 1990 – 1999 tỷ lệ gặp biến chứng của phẫu thuật khá cao, tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ là 34,5%, toác vết mổ là 19,1%, hoại tử vạt da 16,5% và nang bạch huyết là 13%. Tỷ lệ gặp các biến chứng do phẫu thuật của tác giả cao hơn của chúng tôi là do trong số 115 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của tác giả Nguyễn Việt Đạt, có 20 trường hợp (17,4%) được phẫu thuật Taussig. Thời kỳ trước năm 1980, phẫu thuật Taussig được cho là phẫu thuật tiêu chuẩn trong điều trị ung thư âm hộ, phẫu thuật này cho kết quả kiểm soát bệnh tại chỗ, tại vùng rất tốt nhưng biến chứng hậu phẫu rất nặng nề, nhất là hoại tử vạt da và toác vết mổ lên đến trên 50% [139]. Ngoài ra, có 7/85 bệnh nhân (chiếm 8,2%) gặp biến chứng phù bạch huyết chi dưới mức độ nhẹ sau mổ, không ảnh hưởng đến vận động và sinh hoạt. Các bệnh nhân hình thành nang bạch huyết sau mổ được chọc tháo dịch nang bằng bơm tiêm cho kết quả khá tốt. Các biến chứng

sau mổ này gần như ổn định, không ảnh hưởng đến chỉ định và thời gian xạ trị bổ trợ sau mổ.

Những nghiên cứu đầu tiên như của Way với phương pháp cắt âm hộ và vét hạch bẹn thành một khối, tỉ lệ tử vong tới 20%, biến chứng toác vết mổ gặp trên 50% [140]. Sau này, với phương pháp cắt âm hộ và vét hạch bằng các đường riêng rẽ, biến chứng toác vết mổ chỉ gặp khoảng 15% và tử vong từ 1,8-2,2% [7]. Tử vong sau phẫu thuật thường là do tắc mạch phổi, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim [60].

4.2.2. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

4.2.2.1. Đặc điểm mô bệnh học khối u

Độ mô học. Độ mô học được tính dựa vào: mức độ sừng hóa, số nhân chia ở một vi trường, số tế bào không điển hình và tình trạng viêm

Bảng 4.1: Độ mô học theo một số tác giả

Tác giả	Số lượng BN	Độ mô học (%)			
		Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Trịnh Quang Diện [4]	94	34,04	37,23	21,28	7,45
Nguyễn Thị Huyền [8]	112	42	34,8	17,8	5,4
Lê Trí Chinh	175	33,7	45,7	14,9	5,7

Trước đây, độ mô học được phân chia làm 4 độ theo Broders (1928)

- Grade 1: > 75% tổn thương là biệt hoá cao
- Grade 2: 50 - 75% tổn thương là biệt hoá cao.
- Grade 3: 25- 50% tổn thương là biệt hóa cao.
- Grade 4: < 25% tổn thương là biệt hoá cao

Độ 1: bệnh tiến triển chậm, xâm lấn ít và hiếm gặp di căn hạch. Nhưng ở các độ cao hơn, đặc biệt độ 3, 4 bệnh tiến triển nhanh, xâm lấn mạnh và di căn hạch cao. Ngày nay, Nhóm ung thư phụ khoa (GOG) đã chia ung thư biểu mô tế bào vảy theo phần trăm các tế bào u không biệt hóa, là các tế bào nhỏ với bào tương hẹp biểu hiện ít hoặc không biệt hóa và xâm nhập mô đệm hoặc tạo thành các dây dài hoặc các cụm nhỏ. Hệ thống chia độ này có thể chia thành 3 độ [8].

- Độ 1: các khối u không có tế bào không biệt hóa.
- Độ 2: các khối u có tế bào không biệt hóa chiếm $< 1/2$ khối u.
- Độ 3: các khối u có tế bào không biệt hóa chiếm $> 1/2$ khối u.

Tương tự như Brodes, các khối u độ 1 có ít nguy cơ di căn hạch vùng; nguy cơ cao hơn khi độ mô học tăng.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy độ mô học 2 thường gặp nhất (chiếm 52%), độ 3 ít hơn, chiếm 45%, thấp nhất là độ mô học 1 (33,3%). Tác giả Stephan Polterauer (2019) công bố trong một phân tích đa trung tâm AGO-CaRE-1 trên 1047 bệnh nhân thì độ mô học 1, 2, 3 lần lượt là: 10,8%, 62,7% và 24,6% [114]. Nghiên cứu của Linn Woelber năm 2012 cho kết quả về độ mô học: 9,6% độ 1; 61,1% độ 2 và 28% độ 3. Có sự khác biệt này có lẽ là do đối tượng nghiên cứu khác nhau, cả Stephan Polterauer và Linn Woelber đều tiến hành trên nhóm bệnh nhân ung thư âm hộ nói chung (có và không di căn hạch bẹn), còn nghiên cứu này tiến hành trên bệnh nhân đã có di căn hạch bẹn. Mặt khác, theo Sven Mahner (2015), trong 447 bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch thì khối u độ mô học là 2,3 cũng chiếm tỉ lệ cao, cụ thể là, độ mô học 2 chiếm 59,5%, độ mô học 3 chiếm 33,8% và độ mô học 1 thấp nhất chiếm 4,3% [115].

Độ sâu xâm lấn mô đệm (DOI, depth of invasion). Độ dày của khối u hay chính xác hơn là độ sâu xâm lấn mô đệm là thông số đáng tin cậy tiên đoán khả năng di căn hạch vùng và thời gian sống thêm trong nhiều bệnh ung thư như ung thư vùng đầu cổ, khoang miệng, ung thư cổ tử cung và đặc biệt là trong ung thư biểu mô vảy của âm hộ. Khối u âm hộ có độ sâu xâm lấn mô đệm <1mm thì gần như không thấy di căn hạch bẹn nên không khuyến cáo vét hạch bẹn mà chỉ cần cắt rộng rãi khối u, ngược lại, những khối u có DOI >1mm cần cân nhắc các yếu tố khác (kích thước u, đặc điểm hạch...) để quyết định điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi, có 57/85 bệnh nhân có thông tin đánh giá độ sâu xâm lấn mô đệm, trong đó, tỷ lệ DOI <3mm, 3-6mm, 6-10 mm, >10mm lần lượt là 17,5%, 29,8%, 28,1%, 24,6%. Ở nghiên cứu AGO-CaRE-1, tác giả Sven Mahner (2015) thấy DOI trung bình của 447 bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn hạch bẹn là 8mm (dao động từ 0,25 – 110mm) [63].

Diện cắt rìa u. Bệnh phẩm khối u âm hộ sau mổ được cố định bằng dung dịch chuyên dùng rồi đo diện cắt rìa u. Ở bảng 3.10, có 65/85 bệnh nhân có thông tin đầy đủ về diện cắt. Trong đó, tỉ lệ diện cắt >8mm lớn nhất, chiếm 72,3%, diện cắt từ 3 - 8mm chiếm 12,3% và diện cắt <3mm với 15,4%.

Ung thư âm hộ là bệnh phụ khoa hiếm gặp, đến nay vẫn không có nhiều thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, vấn đề diện cắt tối ưu trong phẫu thuật hoặc trên giải phẫu bệnh lý cũng vẫn còn nhiều điểm chưa thống nhất. Quan điểm diện cắt đảm bảo an toàn của bệnh phẩm u âm hộ khi đã cố định bằng dung dịch chuyên dùng là 8 mm, tương ứng với diện cắt phẫu thuật là 1 – 2cm được nhiều chuyên gia đồng thuận và đưa vào hướng dẫn thực hành lâm sàng. Tác giả G. Baiocchi (2015) nghiên cứu trên 205 bệnh nhân được phẫu thuật, tỷ lệ diện cắt <3mm, 3 – 8mm, >8mm lần lượt là 8,8%; 29,8% và 61,5%. Có

sự khác biệt này có lẽ là do nghiên cứu này tập trung vào nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến triển tại chỗ, có di căn hạch bẹn, khối u xâm lấn vào các cơ quan lân cận (chiếm 34,1%, bảng 3.5), trong khi báo cáo của G. Baiocchi bao gồm cả nhóm có di căn hạch bẹn và không di căn hạch bẹn.

L.S. Nooij (2016) tiến hành phân tích gộp 10 nghiên cứu từ năm 2000 đến 2012 cũng thấy, diện cắt rìa u <8mm có nguy cơ tái phát cao hơn 1,99 lần so với diện cắt \geq 8mm (95% CI: 1.13-3.51, $p= 0.02$) [141]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân đảm bảo diện cắt >8mm lớn nhất (chiếm 72,3%), nhưng vẫn còn 15,4% bệnh nhân có diện cắt u <3mm. Có lẽ vì đặc điểm bệnh nhân đến khám bệnh muộn, khi khối u to xâm lấn vào các cấu trúc như lỗ niệu đạo, cơ thắt hậu môn, âm đạo khá cao (chiếm 34,1%). Ảnh hưởng của diện cắt khối u đến tỉ lệ tái phát, thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ sẽ được chúng tôi bàn luận kỹ ở phần dưới.

Phân loại khối u âm hộ theo T sau mổ. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, không có bệnh nhân nào được xếp giai đoạn pT1a (khối u xâm lấn <1mm), phần lớn là giai đoạn pT1b (chiếm 63,5%), có 36,5% bệnh nhân có u xâm lấn vào các cấu trúc lân cận như lỗ niệu đạo, một phần cơ thắt hậu môn hoặc thành âm đạo. Kết quả này cũng phản ánh đặc điểm của đối tượng nghiên cứu là bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng khá muộn.

4.2.2.2. Đặc điểm mô bệnh học hạch bẹn sau mổ

Vấn đề vét hạch bẹn đùi.

Bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn IA (khối u <2cm, độ sâu xâm lấn mô đệm <1mm) gần như không di căn hạch bẹn đùi nên không có khuyến cáo vét hạch. Từ giai đoạn FIGO IB (độ sâu xâm lấn mô đệm >1mm), khối u kích thước lớn thường \geq 4cm, gần đường giữa (<2cm) có chỉ định vét hạch bẹn đùi.

Nhưng, biến chứng sau mổ có thể gặp tới 50% các trường hợp, mà phổ biến là nhiễm trùng vết mổ, toác vết mổ, hình thành nang bạch huyết... Để hạn chế các biến chứng này, người ta đã ứng dụng kỹ thuật sinh thiết hạch cửa đối với những bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn sớm. Nghiên cứu GROINSS-V của Van der Zee (2008) cho thấy nhóm bệnh nhân có sinh thiết hạch cửa có tỉ lệ biến chứng sớm (nhiễm trùng vết mổ, toác vết mổ...) và biến chứng muộn (hình thành nang bạch huyết) giảm hơn hẳn trong khi tỉ lệ tái phát hạch và thời gian sống thêm toàn bộ tương đương với phẫu thuật cắt âm hộ, vét hạch bẹn truyền thống [142].

Tuy nhiên, đối với bệnh nhân ung thư âm hộ tiến triển, có sờ thấy hạch bẹn trên lâm sàng hoặc phát hiện qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp cộng hưởng từ...) cần vét hạch bẹn đùi hệ thống để đánh giá đầy đủ. Loại bỏ được càng nhiều hạch càng làm giảm nguy cơ vi di căn, giảm nguy cơ tái phát và tăng thời gian sống thêm. Thông thường, số lượng hạch bẹn đùi vét được dao động từ 8 -10 hạch. Tác giả Madeleine Courtney-Brooks (2010) thống kê trên 1030 bệnh nhân, thấy nhóm bệnh nhân có số lượng hạch bẹn vét được >10 hạch có thời gian sống thêm không tiến triển cao hơn so với nhóm vét được <10 hạch bẹn [143].

Nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân (chiếm 91,8%, bảng 3.6) khám thấy có hạch bẹn trên lâm sàng, kích thước khối u lớn (trung bình $4,5 \pm 0,2$ cm) nên được cắt âm hộ toàn bộ kèm vét hạch bẹn đùi hai bên. Số lượng hạch vét được trung bình là $13,5 \pm 5,1$ hạch, không có sự khác biệt giữa hai bên trái, phải. Số lượng hạch bẹn di căn trung bình là $3,3 \pm 3,6$ hạch.

Cũng theo tác giả Madeleine Courtney-Brooks (2010), số lượng hạch bẹn trung bình vét được ở bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn III là 15 hạch.

Trong nghiên cứu của SelmaGadria (2018) số hạch vét được tương tự kết quả của chúng tôi (số hạch vét được trung bình là 14 hạch , dao động từ 1 – 26 hạch) [144]. Hầu hết các tác giả đều thấy rằng, số lượng hạch vét được càng nhiều (thường >10 hạch) cho tỷ lệ tái phát thấp hơn và thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn so với nhóm vét được ít hạch hơn.

Nghiên cứu của Anand Parthasarathy (2006) trên 490 bệnh nhân ung thư âm hộ giai đoạn III có di căn hạch bẹn, được tiến hành phẫu thuật cắt rộng khối u hoặc cắt âm hộ kèm theo vét hạch bẹn một hoặc hai bên, ông thấy số lượng hạch bẹn trung bình là 13 hạch (dao động từ 1 - 34 hạch). Như vậy, số lượng hạch bẹn vét được trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả trên thế giới [13].

Đặc điểm mô bệnh học hạch bẹn sau mổ.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu được phẫu tích hạch bẹn hai bên, đếm số lượng, đo kích thước hạch trên đại thể và nhuộm HE rồi quan sát bởi các nhà giải phẫu bệnh nhiều kinh nghiệm. Các bác sĩ giải phẫu bệnh sẽ trả lời đầy đủ các câu hỏi: có di căn hạch bẹn hay không? Kích thước ổ di căn hạch là bao nhiêu? Ổ di căn có phá vỡ vỏ hạch hay không? Tất cả thông tin này sẽ được ghi nhận và phân loại theo giai đoạn FIGO 2009.

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào nhóm bệnh nhân có di căn hạch bẹn khi xét nghiệm mô bệnh học sau mổ, trong đó có 26/85 (chiếm 30,6%) bệnh nhân có di căn một hạch, di căn từ hai hạch bẹn trở lên chiếm chủ yếu (69,4%).

Nghiên cứu AGO-CaRE-1 phân tích 1249 bệnh nhân ung thư âm hộ từ năm 1998 đến 2008 trên 29 trung tâm ung thư phụ khoa ở Đức, trong đó có 447 bệnh nhân có di căn hạch bẹn. Số bệnh nhân có di căn 1, 2, 3 và trên 3 hạch bẹn lần lượt là 172, 102, 62, 87 bệnh nhân (tương ứng với 38,5%;

22,8%; 13,9%; 19,5%, còn lại có 24 bệnh nhân không xác định rõ số lượng hạch ben di căn [5].

Nhiều tác giả khác cũng cho thấy bệnh nhân có di căn hạch ben thường gặp ở bệnh nhân có khối u kích thước lớn, đến khám muộn, độ mô học cao... và khi đó, số lượng hạch di căn thường từ hai hạch trở lên là chủ yếu.

Vị trí di căn hạch.

Vị trí di căn hạch một bên hoặc cả hai bên ben có liên quan mật thiết đến vị trí và kích thước khối u chủ yếu do đặc điểm dẫn lưu bạch huyết vùng âm hộ. Những khối u trung tâm (âm vật hoặc thể đáy chậu) thường di căn hạch ben hai bên, các khối u ngoại vi (môi lớn, môi bé) thường di căn hạch ben cùng bên, hiếm khi di căn hạch ben đối diện. Vì thế, với khối u nhỏ cách đường giữa >2 cm, khuyến cáo phù hợp là cắt rộng rãi khối u đảm bảo diện cắt âm tính kèm theo vét hạch ben cùng bên nếu không khám thấy hạch ben bên đối diện. Người ta cũng sử dụng phương pháp sinh thiết hạch của đối với trường hợp khối u nhỏ mà chưa phát hiện hạch ben bằng chẩn đoán lâm sàng. Tuy nhiên, đối với những khối u lớn >4 cm, đa ổ, khám thấy hạch ben trên lâm sàng, không khuyến cáo sinh thiết hạch của mà cần cân nhắc vét hạch ben hai bên để đánh giá đầy đủ.

Nghiên cứu này thấy phần lớn (51/85) bệnh nhân có di căn hạch ben một bên (chiếm 60%) và 34/85 bệnh nhân có di căn hạch ben hai bên. Kết quả cũng tương đối phù hợp với đặc điểm lâm sàng của khối u âm hộ, chỉ có 17,6% bệnh nhân có u trung tâm (âm vật hoặc thể đáy chậu) và 82,4% là u môi lớn hoặc môi bé trong khi kích thước u trung bình tương đối lớn $4,5 \pm 0,2$ cm.

Kích thước hạch bẹn di căn và phân loại N theo FIGO 2009

Kích thước hạch bẹn di căn được đo cả về đại thể và vi thể. Phân loại mới của FIGO 2009 được sử dụng cho đến ngày nay phân loại giai đoạn theo N rất chi tiết. N1 được định nghĩa là có di một hoặc hai hạch vùng với kích thước <5mm hoặc di căn một hạch với kích thước >5mm. N2 là di căn từ ba hạch vùng trở lên với kích thước không quá 5mm, hoặc di căn ít nhất hai hạch với kích thước từ 5mm trở lên hoặc hạch di căn phá vỡ vỏ. Những bệnh nhân có hạch vùng bẹn di căn cố định hoặc vỡ loét được phân loại vào N3.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy chỉ có 12/85 (chiếm 14,1%) bệnh nhân có kích thước hạch di căn nhỏ <5mm, phần lớn (73/85, chiếm 85,9%) bệnh nhân có hạch di căn từ 5mm trở lên. Phân loại theo FIGO 2009, hạch N1 chiếm 51,8%, N2 chiếm 37,7%, hạch N3 chiếm 10,6%. Trên lâm sàng, có 9/85 bệnh nhân có khối hạch to, cố định, vỡ loét, tương ứng với hạch N3, đây là những trường hợp bệnh nhân già yếu, đi khám rất muộn. Thực tế, chúng tôi cố gắng lấy tối đa hạch bẹn nông và sâu, cắt rộng ra tổ chức xung quanh. Những trường hợp này thường không thể bảo tồn được các nhánh tĩnh mạch hiển. Đây cũng là nhóm bệnh nhân sau mổ có tỉ lệ nhiễm trùng vết mổ, loét vết mổ cao và nguy cơ tái phát cao hơn hẳn những nhóm còn lại.

4.2.3. Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ

Đánh giá giai đoạn bệnh sau mổ trong nghiên cứu này sử dụng bảng phân loại của FIGO năm 2009. Điểm khác biệt cơ bản giữa bảng phân loại năm 2009 và 1995 ở phân loại giai đoạn khối u (T) và hạch vùng (N) vì kết quả theo dõi sống thêm giữa các nhóm bệnh nhân này có sự khác biệt rõ rệt. Ở FIGO 2009, giai đoạn I bao gồm kích thước u lớn nhất là 2cm, giới hạn ở âm hộ và/hoặc đáy chậu và độ sâu xâm lấn mô đệm không quá 1mm (giai

đoạn IA) và kích thước u lớn hơn 2cm hoặc bất kì kích thước có độ sâu xâm lấn mô đệm lớn hơn 1mm, giới hạn ở âm hộ và/hoặc đáy chậu (IB) (mà trước đó FIGO 1995 xếp vào giai đoạn II). Trường hợp khối u có kích thước bất kì và có xâm lấn các cấu trúc thuộc tầng sinh môn (1/3 dưới niệu đạo, 1/3 dưới của âm đạo, trực tràng) được xếp giai đoạn II. Điểm đặc biệt ở phân loại FIGO 2009, yếu tố di căn hạch là yếu tố quan trọng trong việc tiên lượng thời gian sống thêm, do vậy, các trường hợp có di căn hạch được xếp vào giai đoạn III, hơn nữa, khi hạch cố định hoặc vỡ loét cùng với bất kì đặc điểm khối u đều được xếp vào giai đoạn IVA.

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên nhóm bệnh nhân có di căn hạch bên nên bệnh ở giai đoạn III và IVA, cụ thể giai đoạn IIIA chiếm nhiều nhất là 51,8%, giai đoạn IIIB chiếm 27,1%, còn lại giai đoạn IIIC và IVA mỗi giai đoạn chiếm 10,6%.

4.2.4. Kết quả điều trị xạ trị

Vai trò của xạ trị bổ trợ sau mổ trong ung thư âm hộ đã được khẳng định. Bằng chứng khoa học từ Nhóm ung thư phụ khoa (GOG) qua nghiên cứu AGOCARE-1 đã cho thấy lợi ích to lớn của xạ bổ trợ: cải thiện 28% thời gian sống thêm cũng như giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng đặc biệt đối với những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao như diện cắt u tiệt cận hoặc dương tính hoặc có di căn hạch bên. Yếu tố di căn hạch bên phải được xác định bằng mô bệnh học, ngoài ra cần xác định thêm kích thước của ổ di căn và tính chất xâm lấn phá vỡ vỏ hạch, tình trạng xâm lấn khoang mạch bạch huyết và số lượng hạch di căn.

Nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được xạ trị bổ trợ sau mổ, trong đó sử dụng phương pháp xạ 3D với tổng liều là 45 Gy (1,8Gy *5

buổi/tuần* 5 tuần). Có 31/85 bệnh nhân (chiếm 36,5%) được nâng liều vào vùng mô khối u âm hộ, có 59/85 bệnh nhân (chiếm 69,4%) được nâng liều vào vùng vết hạch bẹn.

Về chỉ định xạ trị bổ trợ. Các hướng dẫn thực hành điều trị trên thế giới hiện nay như Mạng lưới ung thư hoa kì (NCCN, Vulva cancer version 3.2020), Hiệp hội ung thư phụ khoa Châu Âu (ESGO), Hội ung thư phụ khoa Nhật Bản... chỉ định điều trị xạ trị bổ trợ cho những trường hợp di căn từ hai hạch bẹn trở lên hoặc hạch bẹn phá vỡ vỏ hoặc diện cắt u âm hộ tiêm cận hoặc dương tính. Nghiên cứu của G. Fons (2009) trên 75 bệnh nhân ung thư âm hộ có di căn một hạch bẹn nhưng chưa phá vỡ vỏ hạch ở Hà Lan. Đối tượng nghiên cứu được chia thành hai nhóm: nhóm một gồm 31/75 bệnh nhân (chiếm 41%) được phẫu thuật kèm xạ trị bổ trợ và nhóm hai gồm 44/75 bệnh nhân (chiếm 58,7%) được phẫu thuật đơn thuần. Kết quả theo dõi sống thêm 5 năm không có sự khác biệt giữa hai nhóm [145]. Ngoài ra, nghiên cứu AGO-CARE-1 trên 163 bệnh nhân ung thư, tìm hiểu vai trò của xạ bổ trợ sau mổ, thì thấy nhóm có di căn một hạch mà không phá vỡ vỏ trên mô bệnh học không thấy có lợi ích.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 85 bệnh nhân được xạ trị bổ trợ. Các lý do đưa ra như sau: kích thước khối u trong nghiên cứu lớn ($4,5 \pm 0,2$ cm); khối u xâm lấn các cơ quan xung quanh nhiều (34,1%), hầu hết bệnh nhân khám thấy hạch to trên lâm sàng và di căn nhiều hạch (từ hai hạch trở lên) chiếm phần lớn (69,4%). Ngoài ra, chúng tôi còn căn cứ trên tính chất diện cắt khối u trên bệnh phẩm mổ sau khi đã cố định bằng dung dịch chuyên dùng. Một số bệnh nhân tuy chưa có di căn nhiều hạch bẹn (từ hai hạch trở lên) nhưng có tổn thương u âm hộ lớn xâm lấn các cơ quan xung quanh, diện cắt tiêm cận (< 8 mm) cũng có chỉ định xạ trị.

Về cách thức tiến hành xạ trị. Sau khi cắt âm hộ và vét hạch bẹn hai bên, đánh giá vết mổ liền tốt (thường bệnh nhân nghỉ 4 - 6 tuần kể từ ngày mổ), bệnh nhân sẽ được chuyển sang khoa xạ để chụp cắt lớp vi tính mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Tất cả bệnh nhân được xạ trị bằng máy gia tốc 3D theo hình dạng khối u (3D Conformal Radiation Therapy – 3D CRT) với tổng liều 45 Gy (gồm 1,8Gy/buổi*5 buổi/tuần trong 5 tuần). Sau đó, những bệnh nhân có khối u kích thước lớn, xâm lấn vào các thành phần xung quanh hoặc diện cắt <8mm sẽ được nâng liều tại giường u bằng chùm tia electron với liều là 15Gy. Tương tự, trường hợp di căn nhiều hạch bẹn (từ hai hạch); hạch kích thước lớn, cố định hoặc phá vỡ vỏ cũng được nâng liều tại vùng bẹn đùi bằng chùm tia electron với liều 15 Gy. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu này đều không phát hiện di căn hạch chậu trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh nên không xạ trị hạch chậu.

Các thể tích xạ trị và liều lượng tuân thủ theo các hướng dẫn thực hành lâm sàng hiện hành của các tổ chức uy tín như NCCN, ESGO, JSGO...

Biến chứng sau xạ trị.

Trong quá trình xạ trị pha 1 (45Gy), thông thường bệnh nhân có thể xuất hiện đỏ da, bỏng rát phần âm hộ và tầng sinh môn. Tuy nhiên các triệu chứng này thường nhẹ, không cần can thiệp đặc biệt, bệnh nhân vẫn tiếp tục xạ đủ liều và sang pha 2 nâng liều tại u hoặc hạch bằng chùm tia electron. Sau đó, bệnh nhân được ra viện và khám lại định kỳ 3 tháng/lần trong hai năm đầu tiên và 6 – 12 tháng/lần trong các năm tiếp theo. Ghi nhận các biến chứng sau điều trị thông qua khám định kì và tìm hiểu thông tin qua thư hoặc điện thoại. Trong nghiên cứu này, biến chứng hay gặp nhất là xơ cứng âm hộ (28,2%), phù bạch huyết chi dưới chiếm 25,9%; loét âm hộ chiếm 15,3%; các

biến chứng ít gặp là viêm bàng quang chảy máu và viêm trực tràng chảy máu với tỉ lệ 3,5%.

Loét âm hộ và xơ cứng âm hộ sau tia xạ là biến chứng hay gặp. Loét thường xảy ra muộn, một vài năm sau tia xạ, thường trên nền xơ cứng âm hộ. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được tia xạ vào diện u với liều 45 - 60Gy bằng xạ trị gia tốc, nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền [121] tỷ lệ loét âm hộ là 23,5%, theo Rudledge tỷ lệ này là 18%, còn tác giả Nguyễn Việt Đạt [129], tỷ lệ xơ cứng âm hộ là 18,9%. Nghiên cứu của Frischbier [54] cho thấy tia xạ đơn thuần với liều 50-70Gy, biến chứng loét âm hộ gặp khoảng 24% trong đó 5% hoại tử rộng .

Biến chứng phù bạch huyết chi dưới trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 25,9%, cao hơn so với các tác giả khác như nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền là 17,6%, Nguyễn Việt Đạt và cs là 18,9%, theo Rudledge tỷ lệ này là 30%, do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này đều có di căn hạch nên được vét hạch bẹn 2 bên kèm theo xạ trị hỗ trợ và nâng liều vào hạch bẹn bên sau mổ với liều 50 - 60Gy, do đó làm tăng tỷ lệ phù bạch huyết ở chi sau điều trị. Phù chi còn là biến chứng nan giải khó điều trị. Theo Rudledge dùng kháng sinh sau vét hạch bẹn phòng viêm tắc bạch huyết có thể giảm bớt tỉ lệ phù chi sau mổ. Điểm đáng chú ý, có 7 bệnh nhân xuất hiện phù bạch huyết chi dưới sau mổ được xạ trị hỗ trợ. Theo dõi sát 7 bệnh nhân này chúng tôi thấy mức độ phù chi sau tất cả quá trình điều trị (phẫu thuật, tia xạ) không tăng nhiều, có lẽ một phần do chúng tôi đã chủ động hướng dẫn bệnh nhân các phương pháp tập vận động chi dưới để khắc phục biến chứng này.

Biến chứng cộng gộp khi phối hợp điều trị phẫu thuật và xạ trị hỗ trợ là vấn đề rất đáng quan tâm. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được cắt âm hộ,

vết hạch bẹn theo ba đường riêng rẽ đã giảm đáng kể biến chứng nhiễm trùng sau phẫu thuật. Kinh nghiệm quan trọng mà chúng tôi rút ra khi điều trị hậu phẫu bệnh nhân ung thư âm hộ là cần kết hợp tốt với điều dưỡng thay băng vết mổ 2-3 lần/ngày, luôn giữ thông thoáng vùng mổ kết hợp với chế độ dinh dưỡng giàu thành phần protein để quá trình liền vết thương nhanh hơn. Hơn thế nữa, không nên tiến hành xạ trị ngay mà cần đợi 4 - 6 tuần sau phẫu thuật, khi hố mổ vùng âm hộ và vùng bẹn phục hồi tốt. Chính điều này giúp hạn chế các biến chứng khi kết hợp phẫu thuật và xạ trị hỗ trợ. Ngoài ra, áp dụng các kỹ thuật xạ trị mới cũng góp phần giảm các biến chứng sau điều trị.

Chúng tôi gặp 4 bệnh nhân (4,7%) rối loạn tiểu tiện thường gặp là tiểu buốt dắt, hiếm khi tiểu tiện không tự chủ, những bệnh nhân này ung thư xâm lấn vào lỗ niệu đạo, phẫu thuật đã cắt âm hộ toàn bộ cùng với một phần niệu đạo thành một khối. Có 3 bệnh nhân (3,5%) có viêm bàng quang chảy máu và viêm trực tràng chảy máu sau điều trị, các biến chứng này thường ít gặp do kỹ thuật xạ trị 3D hiện đại tránh được các cơ quan nguy cấp là bàng quang và trực tràng.

4.2.5. Đặc điểm tái phát, di căn

Tái phát và di căn là một trong những đặc tính cơ bản của bệnh lý ung thư nói chung cũng như bệnh nhân ung thư âm hộ nói riêng. Bệnh nhân sau phẫu thuật và xạ trị có tái phát di căn thường tiên lượng xấu vì điều trị rất phức tạp và đáp ứng thường kém lại có nhiều tác dụng không mong muốn.

Đặc điểm tái phát tại chỗ tại vùng.

Với thời gian theo dõi 117 tháng, trong 85 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 20 bệnh nhân có tái phát tại chỗ tại vùng sau điều trị (chiếm 23,5%), còn lại 76,5% bệnh nhân không có tái phát. Vị trí tái phát thường gặp là ở cả âm hộ và hạch bẹn chiếm 8/20 bệnh nhân (chiếm 40%), có 5/20 bệnh nhân

(chiếm 25%) tái phát tại diện u âm hộ và 7/20 (35%) bệnh nhân tái phát hạch tại vùng bẹn (bảng 3.17).

Các tác giả nước ngoài ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng dao động từ 15 - 45% tùy từng nghiên cứu.

T Maggino (2000) khi phân tích 502 bệnh nhân ung thư âm hộ từ năm 1980 – 1994, thấy có 187 bệnh nhân có tái phát, trong đó tái phát tại thể đáy chậu là 53,4%, tái phát hạch bẹn là 18,7%, 5,7% bệnh nhân có tái phát di căn xa và 7,9% bệnh nhân có tái phát di căn nhiều vị trí [146].

Nghiên cứu của Panida Meelapkiy (2018) trên 145 bệnh nhân ung thư âm hộ từ giai đoạn I đến giai đoạn IV ghi nhận tỉ lệ tái phát là 35,4% đặc biệt phổ biến ở bệnh nhân có di căn hạch bẹn [147].

Một số nghiên cứu trong nước về ung thư âm hộ cho thấy kết quả cũng không đồng nhất. Nghiên cứu của Đỗ Bá Hiền thấy tỉ lệ tái phát là 21,7%, Nguyễn Thị Huyền tỷ lệ này là 32% trong đó 17,7% tái phát tại u và 20,2% tái phát tại hạch. Tác giả Rhodes, ghi nhận tỷ lệ tái phát trong 411 bệnh nhân là 30%, tỷ lệ này trong nghiên cứu của Faul là 37,1%. Kết quả của các tác giả trên tương tự hoặc dao động so với kết quả của chúng tôi có lẽ do đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu và kế hoạch điều trị có sự khác biệt. Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào nhóm bệnh nhân có di căn hạch nhưng được phẫu thuật rộng rãi, 100% bệnh nhân có diện cắt âm tính và 100% bệnh nhân xạ trị gia tốc bổ trợ sau mổ.

Thời gian tái phát tại chỗ tại vùng.

Thời gian tái phát ước tính là $19,9 \pm 3,4$ tháng (95%CI=13,2 – 26,5). Trong đó, tỉ lệ tái phát 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là: 10,6%; 16,5% và 21,2%. Đặc biệt, trong vòng 2 năm đầu, tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng là

70% (bảng 3.18). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền [8], tỷ lệ tái phát trong năm đầu 73,7%, nghiên cứu của Smyczek G. B [52] 80% trường hợp tái phát xảy ra trong 2 năm đầu sau điều trị, tỷ lệ tái phát 30%.

Đặc điểm tái phát di căn xa sau điều trị.

Bảng 3.19 cho thấy phần lớn bệnh nhân không có di căn xa sau điều trị (73%), có 37% bệnh nhân có tái phát di căn xa trong đó 18,8% số ca di căn xa kèm theo tái phát tại chỗ tại vùng và 8,2% trường hợp di căn xa nhưng không kèm theo tổn thương tái phát tại chỗ tại vùng. Như vậy, vai trò kiểm soát tại chỗ tại vùng bằng phẫu thuật và xạ trị trong ung thư âm hộ di căn hạch bẹn khá tốt. Vị trí di căn xa thường gặp là hạch chậu (60,9%), hạch thượng đòn, hạch trung thất (13,1%), di căn phổi (17,4%), xương (8,7%) ít gặp hơn. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền, Nguyễn Việt Đạt.

Tái phát di căn xa gặp ở khoảng 8% bệnh nhân có tái phát sau điều trị, đặc biệt hầu hết là xảy ra trong hai năm đầu (84%). Phổ biến nhất là tái phát di căn hạch chậu (5 - 19%) và thường kết hợp với tái phát hạch bẹn. Nghiên cứu của Homesley (1986) trên 114 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy có di căn hạch bẹn sau phẫu thuật cắt âm hộ triệt căn và vét hạch bẹn hai bên được xạ trị tiêu khung hoặc phẫu thuật vét hạch chậu. Kết quả cho thấy có 68% bệnh nhân nhóm được xạ trị không xuất hiện tái phát và tỉ lệ tái phát hạch bẹn và hạch chậu lần lượt là 5,1 và 6,8%; trong nhóm bệnh nhân được phẫu thuật vét hạch chậu, có 55% không tái phát và tỉ lệ tái phát hạch bẹn và hạch chậu tương ứng là 23,6 và 1,8%. Tỉ lệ thời gian sống thêm 2 năm nhóm xạ trị hỗ trợ là 68% còn nhóm vét hạch chậu thấp hơn 54%. Bên cạnh đó, tác giả Coulter và Gleeson (2003) ghi nhận có khoảng 14% bệnh nhân có tái phát

nhiều cơ quan khác nhau. Theo Gadduci (2012), giai đoạn bệnh là yếu tố nguy cơ cao liên quan đến tình trạng tái phát nhiều vị trí.

Điều trị các tổn thương tái phát tại chỗ tại vùng

Tái phát luôn là vấn đề nan giải trong điều trị các bệnh ung thư đặc biệt là trong bệnh ung thư âm hộ. Đặc trưng của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này là bệnh ở giai đoạn muộn (III, IVA) đã được điều trị kết hợp cả phẫu thuật và xạ trị. Khi xuất hiện tái phát tại chỗ tại vùng thì phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật. Điểm khó khăn ở đây là sau cắt âm hộ và vét hạch bẹn, các cấu trúc giải phẫu vùng tầng sinh môn đã thay đổi, nếu khối tái phát lớn thì rất bất lợi cho phẫu thuật vì các biến chứng sau mổ như chậm lành vết thương, toác vết khâu là rất phổ biến, nhất là trên vùng cơ thể đã bị chiếu xạ.

Trong nghiên cứu này, phần lớn bệnh nhân có tái phát tại chỗ tại vùng kèm di căn xa (16/20 bệnh nhân, chiếm 80%, bảng 3.20), đều được chăm sóc triệu chứng đơn thuần mà không điều trị hóa chất sau mổ có lẽ vì tuổi cao, điều kiện hoàn cảnh không thuận lợi. Có 4 bệnh nhân tái phát tại vùng mô âm hộ và hạch bẹn (chiếm 20%) được phẫu thuật cắt khối tái phát. Bốn bệnh nhân này đều còn trẻ, đi khám kiểm tra định kỳ đều đặn nên phát hiện sớm nên kết quả điều trị tốt.

Nhiều tác giả nước ngoài cũng thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ tại vùng kèm theo di căn xa trong ung thư âm hộ giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng khá cao. Vấn đề điều trị các khối tái phát cũng gặp khó khăn do nhiều yếu tố. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân tái phát sau điều trị cũng rất thấp, dao động từ 5 – 20%.

4.2.6. Thời gian sống thêm

Tất cả 85 bệnh nhân đều được theo dõi sát, không bệnh nhân nào bị mất

thông tin theo dõi. Thời gian theo dõi trung bình của nhóm bệnh nhân là 40 tháng, thấp nhất là 2 tháng, dài nhất là 117 tháng. Tính đến 30/06/2020 có 45 bệnh nhân tử vong và 40 bệnh nhân còn sống. Phần lớn bệnh nhân tử vong thường cao tuổi, già yếu, có nhiều bệnh lý kèm theo như tăng huyết áp, đái tháo đường....

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu là $58,3 \pm 4,4$ (95%CI=49,8 - 66,8), trung vị là 58 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm, 7 năm, 9 năm lần lượt là 73,4%; 46,6%, 18,4%; 6,9%.

Nghiên cứu AGO-CaRE-1 Study tiến hành phân tích 1249 bệnh nhân ung thư âm hộ được điều trị từ năm 1998 đến năm 2008, kết quả thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm bệnh nhân không có di căn hạch là 90,2% và giảm mạnh ở nhóm có di căn hạch bẹn còn 56,2%.

4.3. Một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch

4.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát u âm hộ

Tỷ lệ tái phát sau điều trị lần đầu của bệnh ung thư âm hộ ước tính khoảng 12 - 37% tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, trong đó 40 - 80% các trường hợp tái phát xảy ra trong vòng 2 năm đầu tiên. Nhóm bệnh nhân tái phát sớm có thời gian sống thêm toàn bộ kém hơn hẳn những bệnh nhân tái phát sau điều trị >2 năm. Tác giả Stechman và cộng sự (1986) nghiên cứu trên 143 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ thấy thời gian tái phát trung bình là 35,9 tháng, tỉ lệ tái phát trong một và hai năm đầu tiên lần lượt là 19% và 28,6%. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của Stechman đều trải qua phẫu thuật cắt rộng u, cắt âm hộ bán phần hoặc toàn bộ triệt căn, trong đó 120/143 bệnh nhân được vét hạch bẹn đùi và 23 trường hợp phải xạ trị sau mổ. Tác giả

Maggino (2000) thấy tỉ lệ tái phát bệnh trong năm đầu tiên cao hơn, khoảng 39%. Nghiên cứu GROINSS-VI ghi nhận tỷ lệ tái phát sau 5 năm là 27%, thời gian tái phát trung bình là 33 tháng (2 - 128 tháng). Với thời gian theo dõi kéo dài, tỉ lệ tái phát tại vùng sau 10 năm là 40%. Tuy nhiên, tính chất tái phát tại u và hạch có nhiều đặc điểm khác nhau; phụ thuộc vào một số yếu tố nhất định. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát tại u, tại hạch bao gồm: đặc điểm khối u (kích thước, độ sâu xâm lấn mô đệm, độ mô học); tình trạng di căn hạch bên (số lượng, kích thước, tính chất phá vỡ vỏ); giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO.

Vị trí khối u âm hộ

Nghiên cứu của chúng tôi thấy có 15/85 bệnh nhân có khối u vị trí trung tâm (âm vật, thể đáy chậu, tiền đình âm hộ), trong đó có 8/15 (53,3%) bệnh nhân tái phát sau điều trị (bảng 3.22). So sánh với nhóm bệnh nhân có khối u ngoại vi (môi lớn, môi bé) có 12/70 (17,1%) bệnh nhân tái phát tại diện u, tỉ lệ tái phát của nhóm u trung tâm cao hơn hẳn ($p < 0,05$). Đặc biệt, vị trí khối u âm hộ vùng âm vật hoặc thể đáy chậu có nguy cơ tái phát cao hơn gấp 5,524 lần so với khối u ở môi lớn hoặc môi bé ($p = 0,005$). Các nghiên cứu trên thế giới ít ghi nhận sự khác nhau giữa vị trí khối u và tỉ lệ di tái phát tại chỗ tại vùng nên chúng tôi không có dữ liệu so sánh. Thông thường, những khối u vị trí trung tâm (âm vật, thể đáy chậu thường xâm lấn vào các cơ quan xung quanh) nên khó khăn trong việc cắt thật rộng rãi tổn thương. Tuy nhiên, qua đây cũng thấy một yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến tỉ lệ tái phát, cần có nhiều tổng kết hơn nữa về vấn đề này.

Kích thước khối u

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỉ lệ tái phát của nhóm có $u \geq 4\text{cm}$ là

15/39 (38,5%) cao hơn so với nhóm u <4cm (5/46 bệnh nhân chiếm 10,9%), ($p < 0,05$). Ngoài ra, Kích thước khối u âm hộ ≥ 4 cm có nguy cơ tái phát cao hơn gấp 5,125 lần so với khối u có kích thước <4cm (Bảng 3.23).

Sara Iacononi (2013) thấy bệnh nhân có khối u > 3cm thì có tỉ lệ tái phát là 16,6% [148]. Tác giả Chan và cộng sự công bố, tỉ lệ tái phát của bệnh nhân có u >5cm trong thời gian theo dõi 5 năm rất cao là 88,5%, còn nhóm u <5cm là 59,2% [149]. Hiệp hội sản phụ khoa Tây Ban Nha (SEGO) đề xuất điểm cut – off về kích thước khối u là 4 cm trong ung thư âm hộ là ranh giới nhóm nguy cơ tái phát thấp và cao [150]. Maggino và cộng sự (2000) lại đề xuất điểm cut - off về kích thước u là 20mm [151]. Như vậy, tuy tỉ lệ tái phát theo kích thước u của các tác giả có khác nhau do khác biệt về nhóm đối tượng nghiên cứu và cỡ mẫu nhưng nhìn chung, kích thước u càng lớn thì tỉ lệ tái phát càng cao. Do đó, kích thước u là yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng.

Diện cắt khối u âm hộ.

Tỉ lệ tái phát tại u âm hộ khoảng 20 – 23%, với hơn 50% là tái phát khu trú, độc lập hoặc kết hợp với tái phát hạch bẹn. Các yếu tố liên quan đến tình trạng tái phát u âm hộ là: tuổi cao, kích thước u lớn, u đa ổ, độ sâu xâm lấn >2mm, tình trạng di căn khoang mạch bạch huyết và tình trạng di căn hạch ở thời điểm bắt đầu điều trị. Đặc biệt, diện cắt khối u là yếu tố đặc biệt quan trọng, được bàn luận nhiều trong các nghiên cứu đánh giá tỉ lệ tái phát tại u âm hộ. Từ năm 1990, Heaps và cộng sự thấy tỉ lệ diện cắt không còn tế bào ung thư càng tăng thì tỉ lệ tái phát càng giảm. Nghiên cứu trên 135 bệnh nhân ghi nhận tỉ lệ tái phát ở nhóm có diện cắt u âm hộ <8mm (sau khi cố định bằng dung dịch chuyên biệt để xử lí bệnh phẩm sau mổ) là 48% trong khi nhóm có diện cắt >8mm thì tỉ lệ tái phát là 0%.

Akila N Viswanathan (2013) nghiên cứu trên 205 bệnh nhân từ năm 1988 đến 2009, thấy tỉ lệ tái với những bệnh nhân có diện cắt âm tính, diện cắt tiêm cận và diện cắt dương tính lần lượt là 18, 37 và 63% trong thời gian theo dõi là 4 năm. Trong đó, diện cắt (d) cũng được tính từ rìa khối u đến mép vết mổ sau khi bệnh phẩm đã được cố định bằng formalin. Nhưng trong nghiên cứu này, lấy tiêu chuẩn diện cắt âm tính là d từ 1cm trở lên, diện cắt tiêm cận là $d < 1\text{cm}$ và diện cắt dương tính là khi còn tế bào ung thư. Ngoài ra, tác giả Akila N Viswanathan cũng thấy rằng 79% bệnh nhân có diện cắt tiêm cận có tái phát tại chỗ tại vùng [152].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy có 47/65 (72,4%) bệnh nhân có diện cắt $\geq 8\text{mm}$, trong đó chỉ có 7/47 (14,9%) bệnh nhân xuất hiện tái phát u âm hộ sau phẫu thuật. Có 18/65 (37,6%) bệnh nhân có diện cắt $< 8\text{mm}$, trong số đó, có 10/18 (55,6%) bệnh nhân có tái phát tại chỗ sau điều trị. Kết quả này cũng tương đương như tác giả Balega (2008) [153]. Ngoài ra, khi phân tích hồi quy logistic đơn biến, chúng tôi thấy bệnh nhân có diện cắt khối u âm hộ $< 8\text{mm}$ có nguy cơ tái phát cao gấp 7,143 lần so với khối u có diện cắt $\geq 8\text{mm}$.

Một nghiên cứu khác, của John K Chan (2007) phân tích 90 bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật, ông thấy, không có bệnh nhân nào trong 30 bệnh nhân có diện cắt $> 8\text{mm}$ bị tái phát bệnh sau mổ và 12/53 (23%) bệnh nhân có diện cắt khối u $< 8\text{mm}$ tái phát tại chỗ tại vùng [149].

Gần đây, năm 2018, Lubos Minar cũng kết luận, nguy cơ tái phát ở bệnh nhân có diện cắt $< 8\text{mm}$ cao gấp 4,91 lần so với nhóm có diện cắt từ 8 mm trở lên (HR, 4.91 [95% CI; 1.73–13.93; $p = 0.003$]). Bên cạnh đó, độ sâu xâm lấn mô đệm, tình trạng di căn khoang mạch bạch huyết cũng là những

yếu tố tiên lượng khả năng tái phát bệnh sau điều trị [154].

Độ mô học

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, tỉ lệ tái phát tại âm hộ của bệnh nhân có độ mô học 3 là 50% (10/20 bệnh nhân) cao hơn so với tỉ lệ tái phát của nhóm bệnh nhân có độ mô học 1,2 là (14%, 10/65 bệnh nhân), $P < 0,05$. Ngoài ra, độ mô học 3 có nguy cơ tái phát cao hơn gấp 5,5 lần so với độ mô học 1, 2.

Sara Iacononi (2013) thấy tỉ lệ tái phát của bệnh nhân có độ mô học 3, 2, 1 lần lượt là 33,35%; 66,7% và 44,4%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê [148].

Nienke C. te Grootenhuys (2018) trong một phân tích gộp 22 nghiên cứu cho thấy độ mô học càng cao thì nguy cơ tái phát càng lớn, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê [98].

Độ sâu xâm lấn mô đệm.

Qua nghiên cứu 85 bệnh nhân, với 57 trường hợp được đánh giá độ sâu xâm lấn của tế bào ung thư vào mô đệm (DOI), tỉ lệ tái phát ở nhóm có DOI $\geq 6\text{mm}$ là 36,7% (11/30 bệnh nhân) cao hơn nhóm có DOI $< 6\text{mm}$ là 11,1% (3/27 bệnh nhân). Đặc biệt, độ sâu xâm lấn mô đệm $\geq 6\text{mm}$ có nguy cơ tái phát cao gấp 4,632 lần so với nhóm có độ sâu xâm lấn $< 6\text{mm}$.

Nghiên cứu 87 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ, Sara Iacononi (2013) ghi nhận, tỉ lệ tái phát của nhóm có DOI $> 4\text{mm}$ là 52,9%, nhóm có DOI $< 4\text{mm}$ là 37,5, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,2$). Tuy nhiên tác giả Sara Iacononi vẫn cho rằng độ sâu xâm lấn mô đệm là yếu tố tiên lượng khả năng tái phát sau điều trị [148].

Lubos Minar (2018) nghiên cứu 47 bệnh nhân ung thư âm hộ, ông

thấy, bệnh nhân có DOI ≤ 5 mm và DOI > 5 mm có tỉ lệ tái phát lần lượt là 16,0% và 40,9% ($p < 0,005$). Ngoài ra, nguy cơ tái phát của nhóm có DOI > 5 mm cao hơn gấp 12,42 lần so với nhóm có DOI ≤ 5 mm. (95%CI= 3,44 – 44,84; $p < 0.001$) [154]

Theo Homesley HD, tỉ lệ di căn hạch bên khoảng 7 - 8% nếu độ sâu xâm lấn mô đệm từ 1- 3mm, tỉ lệ này tăng cao lên đến 26 - 34% nếu DOI > 3 mm. Khi nghiên cứu 215 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ, tỉ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm có độ sâu xâm lấn mô đệm ≤ 1 mm; 2-3mm; 4-5mm; > 5 mm giảm dần tương ứng 90,9%; 93,3%; 78,0%; 48,5% ($p < 0,01$). Phân tích về tỉ lệ tái phát, DOI càng lớn thì tỉ lệ tái phát sau điều trị càng tăng [99], [106].

4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát hạch bên.

Khoảng 9 – 38% (trung bình 22%) bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ có tái phát hạch bên sau điều trị. Những bệnh nhân xuất hiện hạch di căn tại thời điểm chẩn đoán có nguy cơ tái phát cao hơn. Nếu không có hạch di căn lúc chẩn đoán, nguy cơ tái phát hạch thấp (0 - 2%), trong khi có di căn hạch thì tỉ lệ này dao động từ 29 – 40%. Trường hợp khối u âm hộ < 4 cm mà được sinh thiết hạch cửa, thì nguy cơ tái phát cũng giảm nếu được xạ trị hỗ trợ. Nhiều nghiên cứu cho thấy, những trường hợp di căn từ hai hạch bên trở lên có lợi ích rõ rệt nếu được xạ trị hỗ trợ, còn nếu chỉ di căn một hạch bên thì không khuyến cáo xạ trị sau mổ thường quy. Số lượng hạch di căn là một trong những yếu tố nguy cơ liên quan mật thiết đến tình trạng tái phát hạch bên. Tác giả Hacker thấy nếu di căn trên ba hạch bên thì tỉ lệ tái phát hạch là 33% còn nếu di căn dưới ba hạch bên thì tỉ lệ này chỉ khoảng 2,9%. Nghiên cứu này cũng cho thấy, nguy cơ tái phát cũng tăng nếu số lượng hạch vét được nhỏ hơn 9 - 12 hạch. Bên cạnh đó, các yếu tố về giải phẫu bệnh lâm

sàng có ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát hạch bẹn bao gồm kích thước hạch di căn, tính chất phá vỡ vỏ hạch. Ngoài ra, việc lấy hạch bẹn đơn thuần cũng làm tăng nguy cơ tái phát hơn những bệnh nhân được vét hạch bẹn đùi hệ thống. Nghiên cứu GROINSS-VI trên 403 bệnh nhân được sinh thiết hạch cửa, cho thấy đây là phương pháp an toàn, với tỉ lệ tái phát là 2,3% ở nhóm bệnh nhân có hạch cửa âm tính. Tác giả Oonk còn ghi nhận tỉ lệ sống thêm không bệnh thấp hơn ở những trường hợp có hạch cửa di căn với kích thước $>2\text{mm}$ (69,5% so với 94,4% ở bệnh nhân có hạch cửa di căn mà kích thước $\leq 2\text{ mm}$, $p=0,001$).

Số lượng hạch bẹn di căn.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy, tỉ lệ tái phát hạch bẹn của nhóm bệnh nhân có di căn một hạch là 7,7% (2/26 bệnh nhân) còn nhóm có di căn từ hai hạch trở lên là 30,5% (18/59). Ngoài ra, bệnh nhân di căn nhiều hơn 1 hạch có nguy cơ tái phát cao gấp 5,268 lần so với những bệnh nhân chỉ di căn 1 hạch bẹn, (95% CI: 1,123-24,705; $p=0,035$).

Vị trí di căn hạch.

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân có di căn hạch bẹn 1 bên có tỉ lệ tái phát hạch bẹn sau điều trị là 15,7 % (8/51 bệnh nhân), nhóm có di căn hạch bẹn hai bên thì tỉ lệ này là 35,3% (12/34 bệnh nhân). Nhóm bệnh nhân di căn hạch bẹn hai bên có nguy cơ tái phát cao gấp 2,932 lần so với nhóm không có di căn hạch bẹn một bên (95% CI: 1,045-8,226; $p=0,041$)

Giai đoạn hạch theo TNM

Nghiên cứu của chúng tôi thấy có 7/9 (77,8%) bệnh nhân có hạch bẹn cố định hoặc vỡ loét (N3) tái phát sau phẫu thuật và xạ trị, trong khi đó, những bệnh nhân có hạch N1,2 có tỉ lệ tái phát hạch bẹn sau điều trị là 17,1% (13/76 bệnh

nhân). Phân tích hồi quy logistic đơn biến thấy bệnh nhân có hạch ở giai đoạn N3 (hạch cố định hoặc vỡ loét) có nguy cơ tái phát cao gấp 16,962 lần so với nhóm bệnh nhân có giai đoạn hạch là N1,2 (95%CI: 3,158-91,105; p=0,001). Thực tế, đối với bệnh nhân có hạch bẹn vỡ loét, phẫu thuật mặc dù rộng rãi nhưng khó tránh khỏi các tổn thương vi xâm lấn, vi vệ tinh xung quanh. Đây cũng là một trong những yếu tố tiên lượng tái phát được nghiên cứu gần đây.

4.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ

Kích thước khối u

Kích thước khối u là một trong những yếu tố quan trọng phản ánh mức độ tiến triển của khối u ác tính. Nhiều bệnh ung thư sử dụng kích thước u để phân loại giai đoạn T như ung thư vú, ung thư phổi, ung thư cổ tử cung... vì có liên quan mật thiết đến cách thức điều trị và thời gian sống thêm. Ung thư biểu mô vảy âm hộ là bệnh lý tiến triển chậm, thường diễn biến âm thầm nhưng để đạt được kích thước 2cm cần thời gian trung bình từ 12 - 24 tháng. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân đều ở giai đoạn III, IVA, kích thước khối u tương đối lớn (trung bình là $4,5 \pm 0,2$ cm). Kích thước u càng lớn, tiên lượng khả năng di căn hạch cao và thời gian sống thêm thấp. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm: nhóm có kích thước khối u < 4cm có thời gian sống thêm toàn bộ là $67,7 \pm 5,4$ tháng (95%CI: 57,2 – 78,4); cao hơn so với nhóm bệnh nhân có khối u âm hộ ≥ 4 cm là $42,7 \pm 4,9$ tháng (95%CI: 33,2 – 52,4). Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm; 5 năm của nhóm u < 4cm lần lượt là 81%, 65,1% cao hơn so với nhóm có u ≥ 4 cm (OS 3 năm, 5 năm là 63,8 và 19,1%). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với p= 0,006.

Tác giả Sayaka Imoto (2016) khi nghiên cứu 40 bệnh nhân ung thư âm hộ được phẫu thuật tại bệnh viện đại học Ryukyus từ năm 1984 đến 2012 thấy

tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm bệnh nhân có $u > 4\text{cm}$ là 54,9% thấp hơn nhóm có khối $u \geq 4\text{cm}$ là 81,5% ($p=0,0079$). Còn tác giả G. Baiocchi (2015) phân tích 205 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy âm hộ, trong đó có 84 bệnh nhân có $u < 4\text{cm}$ và 115 bệnh nhân $u > 4\text{cm}$, tỉ lệ sống thêm 5 năm không bệnh lần lượt là 86,8% và 76,6% ($p=0,0059$). Khi phân nhóm bệnh nhân có kích thước u không quá 2cm, từ 2cm đến 4cm, trên 4cm ông cũng thấy thời gian sống thêm 5 năm không bệnh giảm dần tương ứng: 87,5%; 83,8% và 76,6% ($p=0,098$). Nghiên cứu của Ying Long (2019) báo cáo thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có u âm hộ $\leq 4\text{ cm}$ cao hơn gấp 3,43 lần so với bệnh nhân có $u > 4\text{cm}$ (95% CI= 1,36- 8,65, $p= 0,009$) [155].

Vị trí của khối u âm hộ

Ung thư âm hộ thường gặp ở vị trí môi lớn, môi bé hơn là ở âm vật hoặc thể đáy chậu. Những khối u phát triển ở âm vật hoặc thể đáy chậu thường di căn hạch bẹn cả hai bên. Thông thường, những khối u âm hộ vị trí môi lớn, môi bé dễ được bệnh nhân phát hiện. Phân tích sự khác biệt giữa thời gian sống thêm giữa hai nhóm bệnh nhân có khối u vị trí trung tâm (âm vật, thể đáy chậu) và ngoại vi (môi lớn, môi bé) chúng tôi thấy có sự khác biệt rõ rệt. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm u trung tâm là $35,6 \pm 6,9$ tháng (95% CI: 22,1 – 49,2) thấp hơn hẳn với nhóm u ngoại vi là $62,6 \pm 4,7$ tháng (95% CI: 53,5 - 71,8). Tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của nhóm u trung tâm là 19,3% trong khi nhóm u ngoại vi cao hơn hẳn là 53,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,01$.

Ít thấy các nghiên cứu trên thế giới phân tích về thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến vị trí khối u . Tuy nhiên, xét về mặt giải phẫu học và con đường lan tràn tế bào ung thư theo hệ thống bạch huyết, vị trí trung tâm bao

gồm âm vật, thể đáy chậu và tiền đình âm đạo thường di căn hạch hai bên, có xu hướng ăn xâm nhập sâu vào mô đệm. Đặc biệt, khi tiến hành phẫu thuật, các vị trí này không thuận lợi, khó đảm bảo diện cắt rộng rãi do kề cận vào các cấu trúc cần được bảo tồn như niệu đạo, cổ bàng quang, cơ thắt hậu môn và phần thấp của trực tràng. Cỡ lẽ vì vậy mà thời gian sống thêm của bệnh nhân có khối u trung tâm thấp hơn đáng kể so với các khối u ở ngoại vi.

Độ sâu xâm lấn mô đệm

Độ sâu xâm lấn mô đệm là yếu tố tiên lượng quan trọng đến tỉ lệ di căn hạch bẹn và thời gian sống thêm toàn bộ. Độ sâu xâm lấn mô đệm càng lớn thì thời gian sống thêm toàn bộ càng thấp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân có độ sâu xâm lấn mô đệm <3mm; 3-6mm; 6-10mm; >10mm lần lượt giảm dần là 104,1; 42,7; 42,5; 31,1 tháng. Tỉ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm cũng đã giảm dần nếu độ sâu xâm lấn khối u tăng lên. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p=0,03$.

Tác giả LINN WOELBER (2009) nghiên cứu trên 103 bệnh nhân ung thư âm hộ từ năm 1996 đến 2003 đã khẳng định độ sâu xâm lấn mô đệm ảnh hưởng lớn đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Cụ thể nhóm bệnh nhân có DOI ≤ 3 mm có thời gian sống thêm toàn bộ 2 năm là 100% cao hơn hẳn so với nhóm có DOI >3mm là 75,3% ($p<0,001$).

Diện cắt khối u âm hộ

Nguyên tắc chung của phẫu thuật ung thư là cắt rộng rãi tổn thương đảm bảo diện cắt không còn tế bào ác tính (R0) và cố gắng bảo tồn tối đa cơ quan, tổ chức lành xung quanh. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để đưa ra tiêu chuẩn diện cắt an toàn trong ung thư biểu mô vảy âm hộ. Hầu hết các tác

giả cho rằng diện cắt tối thiểu là 8mm sau khi cố định bệnh phẩm mô là mốc lí tưởng. Các hướng dẫn thực hành của Mạng lưới ung thư Hoa Kỳ, Hội ung thư phụ khoa Nhật Bản cũng khuyến cáo mốc 8mm là tối ưu để giảm nguy cơ tái phát và cải thiện thời gian sống thêm.

Diện cắt khối u âm hộ được đo từ vị trí có tổn thương ung thư đến vùng rìa xa nhất của khối u sau khi được cố định bằng dung dịch formol. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 65 bệnh nhân được đánh giá đầy đủ diện cắt khối u. Kết quả thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có diện cắt $>8\text{mm}$ là $65,8 \pm 6,9$ tháng, cao hơn nhóm có diện cắt ≤ 8 là $30,0 \pm 4,7$ tháng. Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm có diện cắt $u > 8$ cũng cao hơn hẳn so với nhóm có diện cắt $< 8\text{mm}$ (tỷ lệ này tương ứng là 55,9% so với 11,2%). Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p=0,0001$.

Độ mô học u âm hộ

Tìm hiểu ảnh hưởng của độ mô học khối u âm hộ với thời gian sống thêm toàn bộ chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nhân có độ mô học khối u khác nhau. Độ mô học 1 có tỷ lệ sống thêm 5 năm cao nhất là 57,8%, độ 2 thấp hơn với 52,7% và thấp nhất là độ 3 (11,0%). Tương ứng, trung vị thời gian sống thêm cũng giảm dần ở bệnh nhân có độ mô học từ 1 đến 3.

Giai đoạn hạch (N)

Di căn hạch bẹn là yếu tố quan trọng hàng đầu tiên lượng khả năng tái phát bệnh và thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư âm hộ. Khi phân tích từng nhóm bệnh nhân theo giai đoạn hạch N1, 2, 3, chúng tôi thấy rõ sự khác biệt giữa từng nhóm. Bệnh nhân có hạch N1 có thời gian sống thêm toàn bộ 3

năm cao nhất là 85,5%, giảm dần xuống 64,7% ở N2 và thấp nhất là 31,1% ở giai đoạn N3. Trung vị sống thêm cũng giảm dần tương ứng với các nhóm.

Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch bẹn di căn

Nhóm bệnh nhân có 1 hạch bẹn di căn có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 75,6 tháng còn nhóm di căn từ hai hạch bẹn trở lên chỉ còn 47,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ cũng giảm khi số lượng hạch bẹn di căn tăng lên; 76% ở nhóm di căn 1 hạch và 29,2% ở nhóm di căn hai hạch. Sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu này cũng tìm hiểu sự ảnh hưởng của việc di căn 2 hạch và từ 3 hạch bẹn trở lên đến thời gian sống thêm toàn bộ thì thấy thời gian sống thêm (tháng); trung vị sống thêm; tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ không thấy sự khác biệt ($p=0,788$).

Tác giả Zhou J (2016) phân tích gộp dựa trên 14 nghiên cứu từ dữ liệu của Medline, PubMed, and Cochrane cho thấy số lượng hạch bẹn di căn là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Cụ thể, thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm không có di căn hạch là 84,5% trong khi có di căn một hạch, hai hạch và từ ba hạch trở lên lần lượt là 58,5%; 47,4% và 30,1%. [156].

Như vậy, số lượng hạch bẹn có liên quan đến thời gian sống thêm tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi thấy sự khác biệt giữa nhóm 1 căn 1 hạch và hai hạch, trong khi không thấy sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có di căn hai hạch và từ 3 hạch trở lên.

Vị trí hạch bẹn di căn

Trong nghiên cứu này, có 54 bệnh nhân có di căn hạch bẹn một bên và

34 bệnh nhân có di căn hạch bên hai bên. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm di căn hạch bên 1 bên là 56,9% cao hơn so với nhóm bệnh nhân di căn hạch bên hai bên là 28,7%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p=0,21$. Có lẽ, dù di căn một bên hay hai bên, bệnh nhân đều được cắt toàn bộ âm hộ và vét hạch bên hai bên hệ thống kèm theo xạ trị hỗ trợ sau mổ có nâng liều tại hạch bên nên khả năng kiểm soát bệnh tốt, do vậy không ảnh hưởng đến kết quả sống thêm toàn bộ. Tuy nhiên cần tiến hành phân tích thêm ở những nghiên cứu khác có cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định điều này.

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ

Chúng tôi tiến hành phân tích đa biến, gồm các yếu tố kích thước khối u (4cm), giai đoạn bệnh (giai đoạn III, IV), độ sâu xâm lấn mô đệm, vị trí di căn hạch bên (một hoặc hai bên); độ mô học khối u (độ 1,2; độ 3) và số lượng hạch bên di căn thì thấy ba yếu tố: Kích thước khối u; giai đoạn bệnh và vị trí di căn hạch bên là các yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch bên được điều trị bằng phẫu thuật và xạ trị.

Tác giả Nienke C, Te Grootenhuis (2018) phân tích gộp 20 nghiên cứu công bố đến năm 2017 để tìm hiểu các yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô vảy âm hộ. Hầu hết là các nghiên cứu hồi cứu, chủ yếu phân tích các yếu tố về mặt giải phẫu bệnh học. Tỷ lệ tái phát tích lũy hàng năm của bệnh nhân ung thư âm hộ sau điều trị vào khoảng 4%. Các yếu tố tiên lượng khả năng tái phát tại chỗ tại vùng bao gồm: diện cắt (mốc là 8mm); sự xuất hiện các tổn thương lichen xơ hóa; tình trạng di căn hạch bên; và một loạt các đặc điểm của khối u nguyên phát như: mức độ biệt hóa tế bào (độ mô học); kích thước khối u, độ sâu xâm lấn mô đệm, tính chất xâm lấn khoang mạch bạch huyết,

tính chất đa ổ của tổn thương, tình trạng nhiễm virus HPV kèm theo [157].

Tương tự, năm 2020, JuliaChen tổng hợp các nghiên cứu trong vòng 10 năm trở lại đây từ 2010 đến 2020 cũng cho thấy kết quả tương tự như Nienke C Te Grootenhuys. Theo đó, 15 yếu tố tiên lượng bệnh ung thư âm hộ được khảo sát bao gồm: tình trạng nhiễm virus HPV typ 16, tổn thương tân sản nội biểu mô vảy âm hộ; độ tuổi, giai đoạn khối u, độ mô học u nguyên phát, kích thước khối u, độ sâu xâm lấn mô đệm, sự thay đổi cấu trúc chất nền, kiểm soát xâm lấn mô học, tình trạng khoang mạch bạch huyết, tính chất xâm lấn mô thần kinh, tình trạng di căn hạch bẹn, tính đa ổ của khối u, diện cắt, và tổn thương lichen xơ hóa. Qua nghiên cứu này, tác giả thấy rằng, thời gian sống thêm toàn bộ có liên quan mật thiết đến tình trạng nhiễm virus HPV, độ tuổi, kích thước khối u, độ sâu xâm lấn mô đệm, sự thay đổi cấu trúc chất nền và tình trạng xâm lấn khoang mạch bạch huyết [158].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 85 trường hợp ung thư âm hộ điều trị tại Bệnh viện K, chúng tôi rút ra kết luận:

1. Kết quả điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bằng phẫu thuật kết hợp xạ trị gia tốc

– Kết quả phẫu thuật: 51,8% cắt âm hộ kèm các cơ quan bị xâm lấn và vét hạch bẹn hai bên. Biến chứng nhiễm trùng vết mổ 21,2%, phù chi dưới 8,2%, nang bạch huyết 10,6%. Tổng số lượng hạch bẹn hai bên vét được trung bình là $13,5 \pm 5,1$ hạch, số lượng hạch di căn là $3,3 \pm 3,6$ hạch. Giai đoạn bệnh sau mổ FIGO IIIA, IIIB, IIIC, IVA lần lượt là 51,8%; 27,1%; 10,6%, 10,6%.

– Kết quả xạ trị bổ trợ: 100% bệnh nhân xạ trị bổ trợ, 36,5% boost liều diện mổ u âm hộ, 69,4% boost liều diện hạch. Có 28,2% xơ cứng âm hộ sau xạ, phù hạch huyết chi dưới 25,9%, viêm bàng quang, trực tràng chảy máu 3,5%.

– Tỷ lệ tái phát 23,5%, thời gian tái phát trung bình $17,1 \pm 2,1$ tháng, 70% tái phát trong 2 năm đầu. Có 37% bệnh nhân tái phát di căn xa.

– Thời gian sống thêm toàn bộ $58,3 \pm 4,4$ tháng (95%CI=49,8 - 66,8), trung vị là 58 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm, 7 năm, 9 năm lần lượt là 73,4%; 46,6%, 18,4%; 6,9%.

2. Các yếu tố tiên lượng bệnh ung thư âm hộ

Liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ.

– Các yếu tố kích thước u ($<4\text{cm}$, $\geq 4\text{cm}$), vị trí u âm hộ (trung tâm, ngoại vi), độ sâu xâm lấn mô đệm; diện cắt u âm hộ ($\leq 8\text{mm}$, $>8\text{mm}$), độ mô học; giai đoạn hạch theo N; số lượng hạch di căn (1 và từ 2 hạch bẹn) là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ ($P < 0,05$).

– Kích thước khối u, giai đoạn bệnh, vị trí di căn hạch (di căn một hoặc hai bên) là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm toàn bộ.

Liên quan đến tỉ lệ tái phát.

– Các đặc điểm u âm hộ: phân tích hồi quy logistic đơn biến thấy vị trí khối u (u môi lớn, môi bé và u ở âm vật, thể đáy chậu); kích thước u ($<4\text{cm}$, $\geq 4\text{cm}$); diện cắt u âm hộ ($\leq 8\text{mm}$, $>8\text{mm}$); độ mô học (3 và 1,2); độ sâu xâm lấn mô đệm (6mm) có ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát sau điều trị.

– Đặc điểm hạch bẹn: phân tích hồi quy logistic đơn biến thấy số lượng hạch di căn (>1 hạch, 1 hạch), vị trí hạch di căn (hai bên, một bên); tính chất hạch di căn (N3 và hạch N1,2) có ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát sau điều trị.

KIẾN NGHỊ

1. Điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bẹn bằng phẫu thuật kết hợp xạ trị gia tốc cho kết quả tốt, nên phổ biến rộng rãi tại các cơ sở y tế có đầy đủ trang thiết bị phẫu thuật, xạ trị.
2. Cần đảm bảo diện cắt khối u âm hộ, đánh giá đầy đủ tình trạng di căn hạch bẹn vì đây là các yếu tố tiên lượng quan trọng. Cần tiếp tục nghiên cứu, phân tích mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng khác (như tính chất xâm lấn khoang mạch bạch huyết, đặc điểm sinh học phân tử...) để nâng cao hiệu quả trong điều trị bệnh ung thư âm hộ.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Lê Trí Chinh, Trương Văn Hợp, Nguyễn Văn Tuyên (2019). Kết quả điều trị ung thư âm hộ di căn hạch bẹn tại bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 5, 24 - 29.
2. Lê Trí Chinh, Trương Văn Hợp, Nguyễn Văn Tuyên (2020). Đặc điểm mô bệnh học và một số yếu tố liên quan đến di căn hạch bẹn ở bệnh nhân ung thư âm hộ. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1, tập 488, 201 - 205.
3. Lê Trí Chinh, Nguyễn Văn Tuyên (2020). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch bẹn tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2, tập 491, 161 - 164.
4. Lê Trí Chinh, Nguyễn Văn Tuyên (2020). Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng liên quan đến bệnh nhân ung thư âm hộ di căn hạch bẹn tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1&2, tập 492, 200 – 202.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7.
- 2 Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143(Suppl 2):4–13.
- 3 Butt JL, Botha MH. Vulvar cancer is not a disease of the elderly: Treatment and outcome at a tertiary referral centre in South Africa. *S Afr Med J.* 2017;107:1000–1004.
- 4 Gill BS, Bernard ME, Lin JF, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;137:365–372.
- 5 Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: The AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107- 426.
- 6 Micheletti L, Preti M. Surgery of the vulva in vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:1074–1087.
- 7 Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical management of vulvar cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:121–128.
- 8 Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, et al. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynaecol.* 1981;58:574–579.
- 9 Grimshaw RN, Murdoch JB, Monaghan JM. Radical vulvectomy and bilateral inguinal-femoral lymphadenectomy through separate incisions—experience with 100 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 1993;3:18–23.

- 10 Helm CW, Hatch K, Austin JM, et al. A matched comparison of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1992;46:150–156.
- 11 Thanh H Dellinger, Amy A Hakim, Stephen J Lee, Mark T Wakabayashi, Robert J Morgan, Ernest S Han. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(1):121-128.
- 12 Sciacero, P., Cante, D., Piva, C., Casanova Borca, V., Petrucci, E., Gastaldi, L., Franco, P. (2016). The Role of Radiation Therapy in Vulvar Cancer: Review of the Current Literature. *Tumori Journal*, 103(5), 422–429.
- 13 Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006;103:1095–1099.
- 14 Ignatov T, Eggemann H, Burger E, et al. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:489-495.
- 15 Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
- 16 Swanick CW, Smith GL, Huo J, et al. (P021) Delivery and outcomes of adjuvant radiation therapy in older women with node-positive vulvar cancer. *Oncology (Williston Park)* 2016;30.
- 17 Frank Netter. Atlas giải phẫu người (sách dịch). Nhà xuất bản Y học, 2014: 312-318.
- 18 Nguyễn Quang Quyền. Cơ quan sinh dục nữ, Bài giảng giải phẫu học, Nxb y học, 1990:170 – 172.
- 19 Trần Thị Phương Mai. Ung thư âm hộ, *Bệnh học ung thư phụ khoa*, Nxb y học, 2005: 30 – 39.

- 20 Trần Văn Thuấn, Bùi Diệu, Nguyễn Văn Tuyên. *Ung thư âm hộ*, Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nxb y học. 2007: 352 – 361.
- 21 Way S. The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva and its influence on the radical operation of carcinoma, *Ann R Coll Surg Engl*, 187. 1980:1948 - 1953.
- 22 Parry Jones E. Lymphatics of the vulva, *J Obstet Gynecol*, 1963;70: 751 - 765.
- 23 Iversen T, Aas M, Lymph drainage from the vulva, *Gynecol Oncol*, 1983; 16,179 - 189.
- 24 Stacey E. Mills, Darryl Carter, Victor E. Reutor, The vulva and vaginal, *Sternberg's diagnostic surgical pathology*, 2004;4th, 2334 - 2355.
- 25 Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007;105:742-746.
- 26 Chase DM, Lin CC, Craig CD, et al. Disparities in vulvar cancer reported by the National Cancer Database: influence of sociodemographic factors. *Obstet Gynecol* 2015;126:792-802.
- 27 <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html> (Accessed on April 28, 2017).
- 28 Butt JL, Botha MH. Vulvar cancer is not a disease of the elderly: Treatment and outcome at a tertiary referral centre in South Africa. *S Afr Med J*. 2017;107:1000–1004.
- 29 Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, et al (1992), In situ and invasive vulva cancer incidence trends, *Am J Obstet Gynecol*, 166, 1482 - 1483.
- 30 Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017;141:1161–1169.

- 31 Rantshabeng PS, Moyo S, Moraka NO, et al. Prevalence of oncogenic human papillomavirus genotypes in patients diagnosed with anogenital malignancies in Botswana. *BMC Infect Dis*. 2017;17:731.
- 32 Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1361–1368.
- 33 Hồ Thị Minh Nghĩa, *Ung thư âm hộ âm vật*, Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, Nxb y học, 1999;164 – 169.
- 34 Hansen BT, Campbell S, Nygard M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: A registry-based study in Norway. *BMJ Open*. 2018;8:e019005.
- 35 Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016;48:291–302.
- 36 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/21-Vulva-fact-sheet.pdf>.
- 37 Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol*. 2016;127:264–268.
- 38 Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med*. 2005;50:807–810.
- 39 Beugeling, M., Ewing-Graham, P.C., Mzallassi, Z. & van Doorn, H.C. Pathology slide review in vulvar cancer does not change patient management. *ISRN Surg* 2014, 385386 (2014).
- 40 Gargano JW, Wilkinson EJ, Unger ER, et al. Prevalence of human papillomavirus types in invasive vulvar cancers and vulvar intraepithelial neoplasia 3 in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:471-479.

- 41 Lee YY, Wilczanski SP, Chumakov A, et al, Carcinom of the vulva: HPV and p53 mutations, *Oncogen*, 1994;9, 1655 - 1659.
- 42 Pilotti S, D'Amato L, Della Torre G, et al, Papilomavirus, p53 alteration and primary carcinoma of the vulva, *Diagn Mol Pathol*, 1995; 4, 239 - 240.
- 43 Allbritton JI. Vulvar neoplasms, benign and malignant. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44:339-352.
- 44 Thomas W. Burke, Patricia Eifel, William McGuire, Vulva. *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, 1997;2nd, 717 – 751.
- 45 de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3450-3461.
- 46 Faber MT, Sand FL, Albieri V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;141:1161-1169.
- 47 Rossler L, Reich O, Horvat R, de Souza SC, Holl K, Joura EA. Human papillomavirus in high-grade cervical lesions: Austrian data of a European multicentre study. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(19–20): 591–599.
- 48 Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(Suppl 2):S76-S83.
- 49 Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, et al, Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival, *Obstet Gynecol*, 1983; 63 – 74.
- 50 Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140:1998–2002.
- 51 Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013;62:161–175.

- 52 Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:294–299.
- 53 Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the management of patients with vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:832–837.
- 54 De Vita VT (2016), Carcinoma of the vulva, *Cancer Principles and practice of Oncology.*
- 55 Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105:105–106.
- 56 Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:802–811.
- 57 Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Vulvar cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;15:92–120.
- 58 Kurman, R.J, Carcangiu M.L, Herrington C.S et al (2014). WHO classification of tumors of female reproductive organs. *IARC, Lyon.*
- 59 Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol.* 2016;127:264-8.
- 60 Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(1):121-128.
- 61 Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1159–1164.

- 62 Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:389–396.
- 63 Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: The AGOCaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3).
- 64 Smyczek GB, Volz B, et al (1997), A multivariate analysis of clinical and morphological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva, *Obstet Gynecol*, 43, pp 261 – 267.
- 65 Shinde A, Li R, Amini A, et al. Role of Locoregional Treatment in Vulvar Cancer With Pelvic Lymph Node Metastases: Time to Reconsider FIGO Staging? *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(8):922-930.
- 66 Micheletti L, Preti M. Surgery of the vulva in vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1074-87.
- 67 Forner DM, Lampe B. Exenteration in the treatment of Stage III/IV vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:87-91.
- 68 Moran MS, Castrucci WA, Ahmad M et al. Clinical utility of the modified segmental boost technique for treatment of the pelvis and inguinal nodes. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.* 2010.76(4), 1026–1036
- 69 Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN, Balasubramani GK, Sukumvanich P, Beriwal S: Adjuvant radiation therapy for margin-positive vulvar squamous cell carcinoma: defining the ideal dose-response using the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol P.* 2017;1;97(1):107-117.
- 70 Rajaram S, Gupta B. Management of Vulvar Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(4):282-288.
- 71 Saito T, Tabata T, Ikushima H, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(2):201-234. .

- 72 Siller BS, Alvarez RD, Conner WD, et al. T2/3 vulva cancer: a case-control study of triple incision versus en bloc radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1995;57(3):335-339.
- 73 BERVEN EG. The treatment of cancer of the vulva. *Br J Radiol*. 1949;22(261):498-507.
- 74 Rotmensch J, Rubin SJ, Sutton HG, et al. Preoperative radiotherapy followed by radical vulvectomy with inguinal lymphadenectomy for advanced vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol*. 1990;36(2):181-184.
- 75 Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100:53-57.
- 76 Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):529-533.
- 77 Berek JS, Heaps JM, Fu YS, et al. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991;42:197-201.
- 78 Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119 Suppl 2:S90-S96. doi:10.1016/S0020-7292(12)60021-6.
- 79 Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the gynecologic oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:79-85.
- 80 Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J, Faul C. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2005;99:640-4.

- 81 Jhingran A. Potential advantages of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16:144–51.
- 82 Beriwal S, Jain SK, Heron DE, de Andrade RS, Lin CJ, Kim H. Dosimetric and toxicity comparison between prone and supine position IMRT for endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:485–9.
- 83 Blake P. Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(4):649-661. doi:10.1016/s1521-6934(03)00042-7.
- 84 Sirák I, Hodek M, Petera J, Zoul Z, Vošmik M, Jansa J. Radioterapie v léčbě karcinomu vulvy [Radiotherapy in vulvar cancer treatment]. *Ceska Gynekol*. 2013;78(3):257-262.
- 85 Stroup AM, Harlan LC, Trimble EL. Demographic, clinical, and treatment trends among women diagnosed with vulvar cancer in the United States. *Gynecol Oncol*. 2008;108:577–83.
- 86 Tomao F, Di Tucci C, Marchetti C, Perniola G, Bellati F, Panici PB. Role of chemotherapy in the management of vulvar carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82:25–39.
- 87 Tomao F, Di Tucci C, Marchetti C, Perniola G, Bellati F, Panici PB. Role of chemotherapy in the management of vulvar carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82:25-39.
- 88 Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. *Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the*.
- 89 Han SC, Kim DH, Higgins SA, Carcangiu ML, Kacinski BM. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:1235–44.

- 90 Mulayim N, Foster Silver D, Schwartz PE, Higgins S. Chemoradiation with 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;93:659–66. .
- 91 Blake P. Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(4):649-661.
- 92 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L (1986), Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes, *Obstet Gynecol*, 68, pp 733 - 736.
- 93 Pouwer AW, Arts HJ, van der Velden J, de Hullu JA. Limiting the morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients; a review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):615-624.
- 94 Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(2):467-479.
- 95 Viswanathan AN, Lee LJ, Eswara JR, et al. Complications of pelvic radiation in patients treated for gynecologic malignancies. *Cancer*. 2014;120(24):3870-3883.
- 96 Lobo N, Kulkarni M, Hughes S, Nair R, Khan MS, Thurairaja R. Urologic Complications Following Pelvic Radiotherapy. *Urology*. 2018;122:1-9.
- 97 Bogani G, Cromi A, Serati M, Uccella S, Donato VD, Casarin J, et al. *Predictors and Patterns of Local, Regional, and Distant Failure in*.
- 98 Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2018;148:622-631.
- 99 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1993;49:279-283.

- 100 Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006;102:333-337.
- 101 Baiocchi G, Mantoan H, de Brot L, et al. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1653-1658.
- 102 Ying Long, De-Sheng Yao, You-Sheng Wei, Chang-Hong Wei, and Xiao-Yu Chen. Prognostic significance of perineural invasion in vulvar squamous cell carcinoma. (2019). *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 4461–4469.
- 103 Li-Qun Xu, Rong-Zhen Luo, Xue-Ming Sun, Jie-Hua He, and Yan-Na Zhang. Prognostic analysis of early-stage squamous cell carcinoma of the vulva. (2013); *World J Surg Oncol*. 2013; 11: 20.
- 104 Yoder, B. J., Rufforny, I., Massoll, N. A., & Wilkinson, E. J. (2008). Stage IA Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 32(5), 765–772.
- 105 Tan J, Chetty N, Kondalsamy-Chennakesavan S, et al. Validation of the FIGO 2009 staging system for carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:498-502.
- 106 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:.
- 107 Khanna N, Rauh LA, Lachiewicz MP, Horowitz IR. Margins for cervical and vulvar cancer. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):304-9.
- 108 Palaia I, Bellati F, Calcagno M, Musella A, Perniola G, Panici PB. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Aug;114(2):120–3.

- 109 Lacoconi S, Zapardiel I, Dolores Diestro M, Hernandez A, Javier De Santiago J. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol*. 2013 Jul;24(3):242–48.
- 110 Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1990;38:309–314.
- 111 Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;104:636–641.
- 112 Leonardo Micheletti, Mario Preti, Viviana Cintolesi, et al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018 Sep; 29(5): e61.
- 113 Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer*. 2016;69:180-188.
- 114 Klapdor R, Wölber L, Hanker L, Schmalfeldt B, Canzler U, Fehm T, et al. Predictive factors for lymph node metastases in vulvar cancer. An analysis of the AGO-CaRE-1 multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):565-570.
- 115 Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: The AGOCaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3).

- 116 Wu SG, Zhang WW, Sun JY, Chen QH, He ZY, Zhou J. Prognostic Value of the Number of Removed Lymph Nodes in Vulvar Squamous Cell Carcinoma Patients With Node-Positive Disease: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2018;8:184.
- 117 Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993;71:1673-1677.
- 118 Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):8-14.
- 119 Hami LT, Lampe B, Mallmann P, Forner DM. The Impact of Age on the Prognosis of Vulvar Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(9):520-524.
- 120 Kesterson JP, Lele S. Vulvar Intraepithelial Neoplasia 3 in Women Less Than 35 Years. *J Low Genit Tract Dis*. 2009;13(4):196-199.
- 121 Nguyễn Thị Huyền, *Nghiên cứu di căn hạch và đánh giá kết quả điều trị của ung thư biểu mô vảy âm hộ tại viện K*, Luận văn bác sỹ nội trú, trường đại học Y Hà Nội. 2003.
- 122 Trịnh Quang Diệm, Đối chiếu mô bệnh học – lâm sàng 120 trường hợp ung thư âm hộ tại bệnh viện K Hà nội, *Tạp chí thông tin y dược*, 2000;195 – 199.
- 123 Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell MF, et al. Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva, *Gynecol Oncol*, 1991;42: 239 - 241.
- 124 Moscarini M, Carta G, Di Paolantonio, Surgical treatment of invasive carcinoma of the vulva. *Eur J Gynecol Oncol*, 2000; 21 (4): 393 – 395.
- 125 Piura B, Rabinovich A, Cohen Y, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva in the south of Israel: a study of 50 cases, *J Surg Oncol*, 1998;67(3): 174 – 181.

- 126 Đỗ Bá Hiên. Tổng kết điều trị ung thư âm hộ qua 17 năm, *Tạp chí thông tin y học, chuyên đề ung thư*, 1974; 53 – 70.
- 127 Hán Thị Thanh Tâm, *Góp phần nghiên cứu về ung thư âm hộ*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội. 2000.
- 128 Morley GW, Cancer of the vulva, *Gynecol Oncol* 1993; 291 - 305.
- 129 Nguyễn Việt Đạt, Trần Đặng Ngọc Linh, Lê Phúc Thịnh, Nguyễn Chấn Hùng, *Ung thư âm hộ: dịch tễ học – chẩn đoán – điều trị*, Đặc san ung thư học, hội phòng chống ung thư Việt Nam: 2005;128 – 135.
- 130 Thomas W. Burke, Patricia Eifel, William McGuire, *Vulva. Principles and practice of Gynecologic Oncology*, 1997;2nd: 717 – 751.
- 131 Dương Thị Cương, Nguyễn Đức Hình. *Bệnh lý âm hộ và âm đạo*, Phụ khoa dành cho thầy thuốc thực hành, Nxb y học: 1999;118 – 126.
- 132 Taussig F. J. Cancer of the vulva: an analysis of 155 cases, *Am J Obstet Gynecol*, 1940;40: 764 - 765.
- 133 Green TH, Ulfelder H, Carcinoma of the vulva, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1978;75: 834 - 839.
- 134 Shamini N, Tay EH, Vulva cancer – What do we know about our patient, *Sigapore Med J*, 2001;42 (7): 292 – 296.
- 135 Piura B, Rabinovich A, Cohen Y, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva in the south of Israel: a study of 50 cases, *J Surg Oncol*, 1998;67(3): 174 – 181.
- 136 Way S. The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva and its influence on the radical operation of carcinoma, *Ann R Coll Surg Engl*, 1980;187: 1948 - 1953.
- 137 Donaldson ES, Powell DE, Hanson MB, et al. Prognostic parameters in invasive vulva cancer, *Gynecol Oncol*, 1981;11: 184 - 193.

- 138 Hacker NF, Berek JS, Lagasse L, et al. Management of regional lymphnodes and their prognostic influence in vulva cancer, *Obstet Gynecol*, 1983;61: 408 - 412.
- 139 Lagasse LD. Surgical treatment cancer of the vulva. *Surgical in Gynecological Oncology*: 1984;12 - 29.
- 140 Blake Cady. Sentinel lymph node procedure in squamous cell carcinoma of the vulva, *Journal of Clinical Oncology*, 2000; 18, 2795 - 2797.
- 141 Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: *Does distance really matter?* *Eur J Cancer*. 2016;65:139-149.
- 142 Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-889.
- 143 Courtney-Brooks M, Sukumvanich P, Beriwal S, Zorn KK, Richard SD, Krivak TC. Does the number of nodes removed impact survival in vulvar cancer patients with node-negative disease? *Gynecol Oncol*. 2010;117(2):308-311.
- 144 Gatria, S., Slimane, M., Mansouri, H., Charfi, L., Ben Safta, I., Hechiche, M., & Rahal, K. Survival and prognosis factors of lymphadenectomy in vulvar carcinoma: A tunisian single center study about 150 cases. *Journal of Cancer Research and Pract*. 2018; 5(4), 149–152
- 145 Fons, G., Groenen, S. M. A., Oonk, M. H. M., Ansink, A. C., van der Zee, A. G. J., Burger, van der Velden, J. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gyneco oncol*. 2009;114(2):343-5
- 146 Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *A multicenter CTF Study*. *Cancer*. 2000;89(1):116-122.

- 147 Meelapkiij P, Suprasert P, Baisai O. Treatment Outcomes of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: The Largest Series from a Tertiary Care Hospital. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:4723167. Published 2018 Sep 3.
- 148 Iacoponi S, Zapardiel I, Diestro MD, Hernandez A, De Santiago J. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol.* 2013;24(3):242-248.
- 149 Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol.* 2007;104:636–641. .
- 150 Spanish Society of Obstetrics and Gynecologist. Squamous cell invasive vulvar cancer: oncological guidelines. *Madrid: SEGO; 2010.* .
- 151 Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a multicenter CTF Study. *Cancer.* 2000;89:116–122.
- 152 Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, et al.: Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;130:545–549.
- 153 Balega J, Butler J, Jeyarajah A, et al.: Vulval cancer: What is an adequate surgical margin? *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:455-458.
- 154 Minar L, Felsing M, Cihalova M, Zlamal F, Bienertova-Vasku J. Vulvar cancer recurrence - an analysis of prognostic factors in tumour-free pathological margins patients group. *Ginekol Pol.* 2018;89(8):424-431.
- 155 Long Y, Yao DS, Wei YS, Wei CH, Chen XY. Prognostic significance of perineural invasion in vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4461-4469. Published 2019 May 14.

- 156 Zhou J, Shan G. The prognostic role of FIGO stage in patients with vulvar cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* (2016) 32(6):1121–30.
- 157 Te Grootenhuis NC, Pouwer A-FW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):622-631.
- 158 Chen J, LN H. A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: Evidence from the last decade. *Semin Diagn Pathol*. 2020; S0740-2570(20)30088-5.

PHỤ LỤC

1. Một số bảng tiêu chuẩn, phân loại sử dụng trong luận án

1.1. Phân độ mô học ung thư biểu mô vảy theo tổ chức y tế thế giới

Độ I: Các tế bào u tròn, đa diện, xếp xếp thành đám, thể hiện cầu nối gian bào. Các tế bào u biệt hoa sừng rõ, các tế bào u dạng đáy nhỏ, nhân chi hiếm.

Độ II: Các tế bào u bộc lộ tính đa hình rõ, nhân lớn, nhiều nhân chia và có nhân chi không điển hình. Sự sừng hóa của tế bào u là tối thiểu.

Độ III: Ở nhóm này, typ tế bào u dạng đáy là nổi bật, tỷ lệ nhân chia cao, nhiều nhân chia không điển hình, không sừng hóa, mất tính chất cầu nối gian bào.

1.2. Phân loại biến chứng do xạ trị theo CTCAE – NCI ver 3.0

Cơ quan	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Da	Không	Teo nhẹ, thay đổi sắc tố, rụng lông ít	Teo thành mảng, giãn mạch mức độ vừa, rụng hết lông	Teo đáng kể, giãn mạch nặng	Loét	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn
Tổ chức dưới da	Không	Xơ cứng nhẹ và mất mỡ dưới da	Xơ cứng mức độ vừa nặng không có triệu chứng, co cứng nhẹ, giảm số lượng < 10%	Xơ cứng nặng, và mất tổ chức dưới da, vùng xơ cứng đo được >10%	Hoại tử	Chết trực tiếp liên quan đến biến chứng muộn

2. Một số hình ảnh



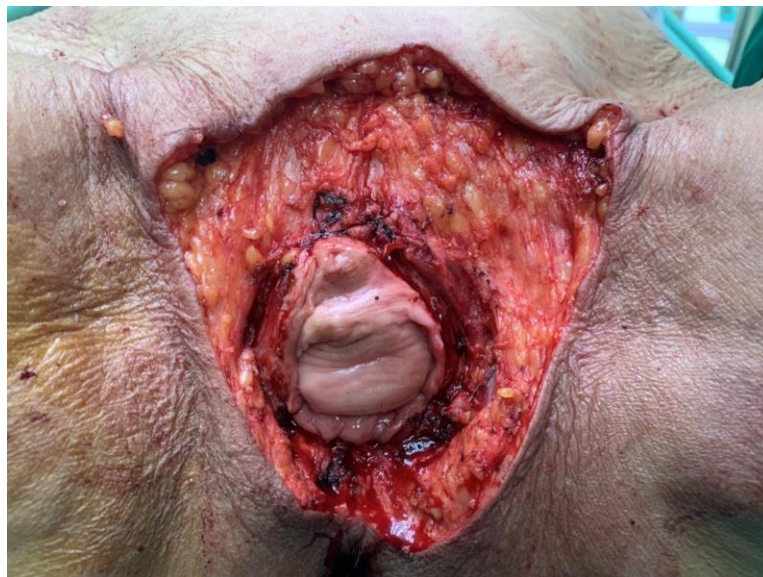
Hình 1. Tư thế bệnh nhân và vị trí phẫu thuật viên
Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811



Hình 2. Xác định đường mổ cắt âm hộ, vét hạch bẹn
Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811



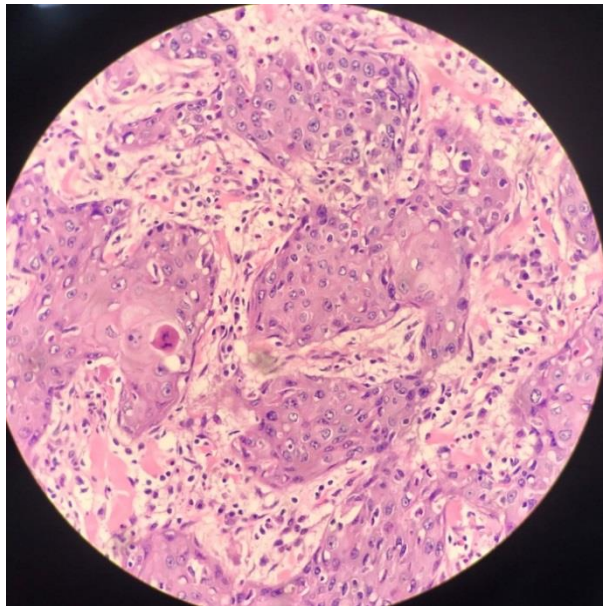
Hình 3. Hình ảnh đại thể khối u âm hộ
Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811



Hình 4. Diện mổ sau khi cắt âm hộ toàn bộ
Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811



Hình 5. Diện vết hạch bẹn
Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811



Hình 6. Hình ảnh vi thể khối u âm hộ
Bệnh nhân Nguyễn Thị Ng /SHS: 18310811

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

A. Thông tin chung

	Thông tin chung	Nội dung	Ghi chú
A1	Họ tên bệnh nhân		
A2	Mã bệnh nhân		
A3	Số hồ sơ bệnh án		
A4	Ngày tháng năm sinh		
A5	Địa chỉ chi tiết		
A6	Số điện thoại		
A7	Ngày vào viện		
A8	Ngày ra viện		
A9	Nghề nghiệp	<ol style="list-style-type: none">1. Nông dân2. Công nhân3. Viên chức4. Khác (kinh doanh..)	

B. Lâm sàng

	Thông tin	Nội dung	Ghi chú
B1	Chỉ số toàn trạng	<ol style="list-style-type: none">1. PS = 02. PS=1	
B2	Tiền sử bệnh tật	<ol style="list-style-type: none">1. Tăng huyết áp2. Đái tháo đường3. Bệnh phổi mãn tính4. Khỏe mạnh5. Bệnh khác:.....	
B3	Triệu chứng cơ năng u âm hộ	<ol style="list-style-type: none">1. Có khối u âm hộ2. Ngứa âm hộ3. Bạch sản âm hộ	
B4	Vị trí u âm hộ	<ol style="list-style-type: none">1. Âm vật2. Môi lớn3. Môi bé4. Thê đáy chậu	
B5	Kích thước u trên lâm sàng	<ol style="list-style-type: none">1. ≤ 2 cm2. 2 - 4 cm3. ≥ 4 cm	
B6	Hình thái u	<ol style="list-style-type: none">1. Sùi2. Loét3. Sùi loét4. Thâm nhiễm	

B7	Tính chất xâm lấn	<ol style="list-style-type: none"> 1. Không xâm lấn 2. XL 1/3 dưới lỗ niệu đạo ngoài 3. XL một phần cơ thắt hậu môn 4. XL 1/3 dưới tiền đình âm đạo 	
B8	Đặc điểm hạch bẹn	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sờ thấy hạch 2. Không sờ thấy hạch bẹn 	
B9	Vị trí hạch	<ol style="list-style-type: none"> 1. Một bên 2. Hai bên 	
B10	Tính chất hạch bẹn	<ol style="list-style-type: none"> 1. Di động 2. Cố định 3. Vỡ loét 	

C. Điều trị phẫu thuật

C1	Điều trị phẫu thuật		<ol style="list-style-type: none"> 1. Cắt âm hộ toàn bộ, vét hạch bẹn hai bên 2. Cắt âm hộ toàn bộ, cắt 1 phần niệu đạo vét hạch bẹn 3. Cắt âm hộ toàn bộ, cắt 1 phần cơ thắt hậu môn vét hạch bẹn hai bên 4. Cắt âm hộ toàn bộ, cắt 1 phần âm đạo, vét hạch bẹn hai bên 	
C2	Biến chứng sau phẫu thuật		<ol style="list-style-type: none"> 1. Nhiễm trùng vết mổ 2. Toác vết mổ 3. Nang bạch huyết 4. Phù chi dưới 5. Huyết khối tĩnh mạch chi dưới 6. Tiểu mất kiểm soát 7. Chảy máu vị trí mổ 	
C3		Độ mô học	1. 2. 3.	
C4	GPB sau mổ khối u âm hộ	Độ sâu xâm lấn mô đệm (mm)	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 3 2. 3 – 6 3. 6 – 10 4. > 10 	

C5		Diện cắt rìa u trên bệnh phẩm sau mổ (đại thể)	1. 5 – 10 2. 10 – 15 3. 15 - 20	
C6		Diện cắt rìa u sau khi cố định bệnh phẩm	1. 1 < và < 3 2. 3 – 8 3. > 8	
C7	Phân loại giai đoạn khối u (T) theo TNM		1. T1a 2. T1b 3. T2 4. T3	
C8	GPB sau mổ hạch bẹn	Số hạch bẹn bên P	1. Vết được:..... 2. Di căn:.....	
C9		Số hạch bẹn bên T	1. Vết được:..... 2. Di căn:.....	
C10		Vị trí di căn	1. Một bên 2. Hai bên	
C11		Kích thước hạch di căn	1. <5mm 2. ≥5mm	
C12		Phân loại theo TNM	1. N1a 2. N1b 3. N2a 4. N2b 5. N2c 6. N3	
C13	Phân loại giai đoạn bệnh sau mổ		1. FIGO IIIA 2. FIGO IIIB 3. FIGO IIIC 4. FIGO IVA	

D. Điều trị tia xạ sau mổ

D1	Xạ âm hộ và khung chậu 45 Gy		
D2	Boost liều tại u 15Gy (electron)	1. Có 2. Không	
D3	Boost liều tại hạch 15Gy (electron)	1. Có 2. Không	
D4	Biến chứng sau xạ trị	1. Loét âm hộ 2. Xơ cứng âm hộ 3. Phù bạch huyết chi dưới 4. Rối loạn tiểu tiện 5. Viêm bàng quang chảy máu 6. Viêm trực tràng chảy máu	

E. Theo dõi sau mổ

E1	Tình trạng (sống chết) tại thời điểm kết thúc nghiên cứu	1. Còn sống 2. Đã chết	
E2	Ngày tử vong		
E3	Thời gian sống thêm toàn bộ (từ lúc phẫu thuật đến khi bệnh nhân tử vong hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu)	
E4	Thời gian tái phát (từ lúc bệnh nhân kết thúc xạ hỗ trợ đến khi có tổn thương tái phát)	
E5	Đặc điểm tái phát	1. Không tái phát 2. Tái phát tại âm hộ 3. Tái phát tại hạch 4. Tái phát tại u và hạch	
E6	Thời gian tái pháttháng	
E7	Đặc điểm di căn (DC)	1. Không có di căn 2. DC hạch chậu 3. DC Hạch trung thất, thượng đòn 4. DC Phổi 5. DC Xương	
E8	Thời gian từ lúc phẫu thuật đến khi có di căntháng	