

UNG THƯ BUỒNG TRÚNG

Trần Đặng Ngọc Linh – Đoàn Trọng Nghĩa

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Nêu các yếu tố nguy cơ của ung thư buồng trứng
2. Nêu 3 nhóm chính của bướu buồng trứng theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới
3. Phân tích diễn tiến tự nhiên của ung thư buồng trứng
4. Phân tích tình huống lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán ung thư buồng trứng
5. Nêu các mô thức chính và chỉ định điều trị ung thư buồng trứng theo giai đoạn.

1. DỊCH TỄ

1.1. Tần suất và tử suất

Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu năm 2018 (Globocan 2018) của Cơ quan Quốc tế nghiên cứu Ung thư (IARC), ung thư buồng trứng là ung thư thường gặp thứ 8 ở nữ. Ước tính năm 2018 trên toàn cầu có 295.414 ca mới mắc, tần suất chuẩn tuổi là 6,1/100.000; 184.799 ca tử vong, tử suất là 3,4/100.000. Tại Hoa Kỳ, ung thư buồng trứng chiếm gần 30% tổng số các ung thư đường sinh dục nữ và là ung thư gây tử vong hàng đầu trong tất cả các ung thư đường sinh dục nữ.

Tại Việt Nam, ung thư buồng trứng là ung thư thường gặp đứng hàng thứ 12 ở nữ, ước tính năm 2018 có 1.500 ca mới mắc, 856 ca tử vong với tần suất chuẩn tuổi là 2,7/100.000, tử suất 1,5/100.000 (Globocan 2018).

Tại Tp. Hồ Chí Minh, ghi nhận ung thư năm 2014 cho thấy ung thư buồng trứng có tần suất chuẩn tuổi là 6,4/100000, là ung thư đứng hàng thứ 6 ở nữ, chiếm 4,8% tổng số các ung thư ở nữ.

Tần suất và tử suất ung thư buồng trứng trên toàn cầu cũng như tại Việt Nam ít thay đổi trong nhiều năm qua. Đây vẫn là ung thư không quá thường gặp, không quá hiếm nhưng tỉ lệ tử vong so với số mắc bệnh khá cao cho thấy đây là bệnh lý còn nhiều khó khăn trong chẩn đoán và điều trị.

1.2. Tuổi: có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, thường gặp ở tuổi quanh hay sau mãn kinh, nhưng cũng có thể gặp ở tuổi rất trẻ kể cả trẻ em. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán từ 60-65 tuổi.

2. YẾU TỐ NGUY CƠ

2.1. Tuổi: Nguy cơ của ung thư buồng trứng tăng dần theo tuổi. Một phân tích cho thấy nguy cơ ung thư buồng trứng tăng 2% mỗi năm ở những phụ nữ dưới 50 tuổi và 11% mỗi năm ở những phụ nữ ≥ 50 tuổi.

2.2. Sinh sản và các yếu tố nội tiết: Nguy cơ ung thư buồng trứng tăng ở những phụ nữ vô sinh và giảm ở những phụ nữ dùng thuốc ngừa thai uống hoặc sinh đẻ nhiều.

Tình trạng kinh nguyệt: Một số nghiên cứu cho thấy tình trạng có kinh sớm (trước 12 tuổi) làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng, nhưng một số nghiên cứu khác thì không ghi nhận được. Ngược lại, hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy tình trạng mãn kinh muộn (sau 52 tuổi) làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng.

Không sinh con và các yếu tố thai kỳ khác: Sinh con sẽ giúp làm giảm nguy cơ của ung thư buồng trứng. Nghiên cứu EPIC (European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) cohort study) thu nhận trên 500,000 người ở 10 quốc gia Châu Âu từ 1992 đến 2000, theo dõi đến 2005-2008 cho thấy mỗi lần mang thai sẽ giúp người phụ nữ giảm 8% nguy cơ ung thư buồng trứng (khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,85-0,99).

Vô sinh và điều trị vô sinh: không phải là yếu tố nguy cơ của ung thư buồng trứng. Các báo cáo ghi nhận trong các trường hợp vô sinh liên quan đến ung thư buồng trứng thì lạc nội mạc tử cung hoặc việc không sinh con mới là yếu tố nguy cơ chính của ung thư.

Lạc nội mạc tử cung: liên quan đến một số loại giải phẫu bệnh nhất định của ung thư buồng trứng nhưng nguy cơ chung trong ung thư buồng trứng thì thấp. Một phân tích hậu kiểm dựa trên 13 nghiên cứu bệnh-chứng với 8.000 phụ nữ cho thấy lạc nội mạc tử cung làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng loại tế bào sáng (OR= 3,05; 95% CI: 2,43-3,84), dạng nội mạc tử cung (OR= 2,04; 95% CI: 1,67-2,48), và dạng thanh dịch grad thấp (OR= 2,11; 95% CI: 1,39-3,20) nhưng không làm tăng nguy cơ của ung thư buồng trứng dạng thanh dịch grad cao (OR= 1,13; 95% CI: 0,97-1,32) hoặc dạng tiết nhầy (OR= 1,02; 95% CI: 0,69-1,50). Nguy cơ chuyển dạng ác tính của lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng thành ung thư là 1% ở phụ nữ chưa mãn kinh và là 1% - 2,5% ở phụ nữ mãn kinh.

Hội chứng buồng trứng đa nang: Vai trò của hội chứng này với ung thư buồng trứng vẫn chưa được rõ ràng.

Liệu pháp nội tiết sau mãn kinh: Sử dụng liệu pháp nội tiết sau mãn kinh không làm tăng nguy cơ của ung thư buồng trứng. Các dữ liệu của WHI (Women's Health Initiative) cho thấy dùng liệu pháp hormon kết hợp estrogen – progestin không làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng.

2.3. Các yếu tố di truyền và gia đình: Các hội chứng di truyền và gia đình liên quan đến khoảng 5-10% tổng số các ung thư buồng trứng, bao gồm 3 hội chứng chính:

2.3.1. Hội chứng ung thư buồng trứng di truyền hay ung thư buồng trứng đặc hiệu vị trí (site-specific ovarian cancer): chiếm 10-15% ung thư buồng trứng di truyền. Hội chứng gặp ở những gia đình có ≥ 2 phụ nữ quan hệ cấp 1 hay 1 phụ nữ quan hệ cấp 1 và nhiều phụ nữ quan hệ cấp 2 bị ung thư biểu mô buồng trứng. Nguy cơ trọn đời mắc bệnh ung thư buồng trứng cho các thành viên trong gia đình này khoảng 5%, gấp ba lần so với dân số chung (1,6%). Hội chứng này được xem là một dạng của hội chứng ung thư vú – buồng trứng di truyền nhưng không kèm ung thư vú.

2.3.2. Hội chứng ung thư vú–buồng trứng di truyền (Hereditary breast and ovarian cancer: HBOC): chiếm 75% ung thư buồng trứng di truyền. Hội chứng này gặp ở những gia đình có nhiều thành viên mắc bệnh ung thư vú và ung thư buồng trứng. Bệnh nhân ung thư buồng trứng trong hội chứng này có thể mắc kèm các ung thư khác, thường gặp nhất là ung thư vú. HBOC đặc trưng bởi ung thư vú khởi phát sớm, ung thư buồng trứng ở bất cứ tuổi nào, ung thư vú 2 bên, ung thư vú và buồng trứng xảy ra ở cùng một bệnh nhân, ung thư vú ở nam giới.

Hội chứng này liên quan đến đột biến gen *BRCA1* và *BRCA2* trên nhiễm sắc thể thường. Những phụ nữ có đột biến 2 gen này sẽ tăng nguy cơ bị ung thư vú và ung thư buồng trứng. Nguy cơ trọn đời mắc ung thư buồng trứng ở phụ nữ có đột biến gen *BRCA 1* là 40-50% và gen *BRCA 2* là 10-20%.

2.3.3. Hội chứng Lynch II: chiếm 10-15% ung thư buồng trứng di truyền. Hội chứng này liên quan đến nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư nội mạc tử cung, buồng trứng, niệu dục và đường tiêu hóa. Trong đó, ung thư đại trực tràng thường gặp nhất. Bệnh nhân mắc hội chứng Lynch thường bị ung thư buồng trứng sớm hơn so với dân số chung (43-50 tuổi so với 60 tuổi).

Đột biến gen liên quan ung thư buồng trứng trong hội chứng Lynch là gen sửa chữa bắt cặp sai (mismatch repair gene = *MMR*). Nguy cơ trọn đời ung thư buồng trứng ở bệnh nhân có đột biến gen *MMR* là 9-12%.

2.4. Các yếu tố khác:

Hút thuốc lá: làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng loại tiết dịch nhầy (RR 2,1, 95% CI 1,7-2,7) nhưng không liên quan đến các loại giải phẫu bệnh khác.

Béo phì: Hai phân tích tổng hợp ghi nhận những người có BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ có nguy cơ mắc bệnh cao hơn so với những người khác với OR lần lượt là 1,3 và 1,1. Nhưng các phân tích tổng hợp khác lại không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ ung thư buồng trứng ở những người bình thường và người béo phì.

3. BỆNH HỌC

3.1. Vị trí, đại thể:

Thường ở một bên buồng trứng. Dạng bọc (chứa dịch) thường gặp hơn dạng đặc.

Các bướu buồng trứng có thể gặp ở 2 bên gồm: carcinom bọc dịch trong (25%), carcinom bọc dịch nhầy (10-20%), carcinom dạng nội mạc tử cung (30%), bướu nghịch mầm (10-15%). Các bướu khác ít gặp hai bên.

3.2. Vi thể:

Có nhiều loại mô học, mỗi loại có thể có dạng từ lành tính đến ác tính rõ

Bướu ác tính thấp hay bướu giáp biên chiếm 14 - 15% tổng số ung thư biểu mô của buồng trứng, có những đặc điểm sinh học và mô học của cả loại lành tính lẫn ác tính.

Ung thư biểu mô buồng trứng chiếm 85-90% tổng số các ung thư buồng trứng.

Phân loại bướu buồng trứng của Tổ chức Y tế thế giới phân các bướu buồng trứng theo nguồn gốc mô học xuất phát của bướu: bướu biểu mô (65%), tế bào mầm (15%), dây sinh dục – mô đệm (10%), di căn (5%), và hỗn hợp các loại khác.

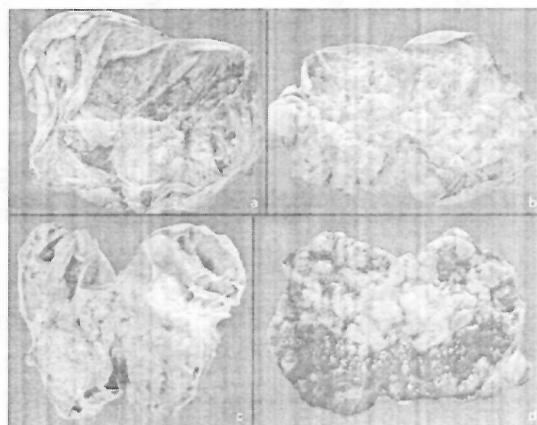
Bảng 1. Phân loại bướu buồng trứng của tổ chức Y tế thế giới năm 2014

A. Các bướu biểu mô ác tính
Các bướu dịch trong ác tính
Các bướu dịch nhày ác tính
Các bướu dạng nội mạc tử cung
Các bướu tế bào sáng ác tính
Các bướu tế bào chuyển tiếp
Carcinôm tế bào vảy
Các bướu biểu mô hỗn hợp
Carcinôm không biệt hóa
B. Các bướu tế bào mầm
Bướu nghịch mầm
Bướu túi noãn hoàng
Carcinôm phôi
Bướu đa phôi
Carcinôm màng đệm
Các bướu quái
Bướu nguyên bào sinh dục
Các khối u hỗn hợp
C. Các bướu đệm - dây sinh dục
Các bướu đệm - tế bào hạt
Các bướu tế bào Sertoli-Leydig
Bướu dây sinh dục có các tiêu chuẩn hình nhân
Bướu nguyên bào lưỡng tính
Các bướu tế bào steroid
Các bướu đệm - dây sinh dục không xếp loại

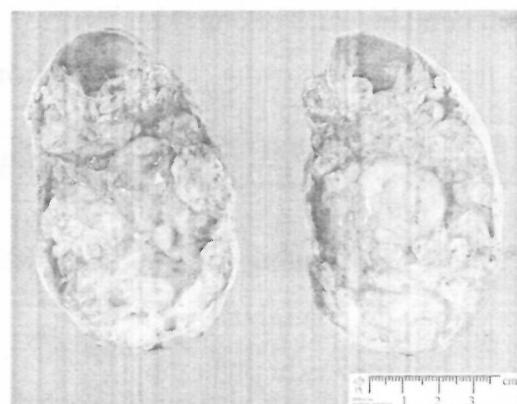
Trong đó, 5 loại giải phẫu bệnh thường gặp nhất là:

- Carcinôm tuyến tiết dịch trong grad cao (70-80%)
- Carcinôm tuyến dạng nội mạc (10%)

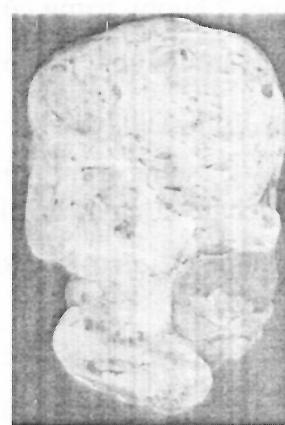
- Carcinôm tế bào sáng (10%)
- Carcinôm tuyến tiết nhầy (3%)
- Carcinôm tuyến tiết dịch trong grad thấp (<5%)



Hình 1. Bướu biểu mô buồng trứng. (a) Bướu tiết dịch trong lành tính, (b) Carcinôm tuyến tiết dịch nhầy, (c) Bướu tuyến tiết dịch nhầy giáp biên ác và (d) Carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung. Nguồn: <http://www.jmidlifehealth.org/viewimage>.



Hình 2. Bướu quái không trưởng thành của buồng trứng. Nguồn: <https://www.webpathology.com>



Hình 3. Bướu Brenner ác tính của buồng trứng. Nguồn: <http://www.pathologyoutlines.com>

3.3. Diễn tiến tự nhiên:

Đa số bệnh nhân ung thư buồng trứng được chẩn đoán ở giai đoạn muộn: 59% ở giai đoạn bệnh tiến xa, di căn xa, 20% có di căn hạch, 15% xâm lấn tại chỗ – tại vùng và một số trường hợp không đánh giá được giai đoạn. Ung thư buồng trứng lan theo 4 đường chính, trong đó thường gặp nhất là gieo rắc trong xoang bụng và di căn hạch sau phúc mạc.

3.3.1. Lan trực tiếp: xâm lấn qua vỏ bao đến các cơ quan kế cận như cùng đồ, đại tràng sigma, tai vòi, thân tử cung, vách chậu, niệu quản.

3.3.2. Di căn hạch: đến các hạch sau phúc mạc cạnh động mạch chủ bụng. Cũng có thể gặp di căn hạch trên đòn, hạch bẹn, hạch nách và hạch trung thất.

3.3.3. Di căn xa: theo đường máu có thể lan đến phổi, gan, xương, não..

3.3.4. Gieo rắc trong xoang bụng: con đường lan tràn sớm nhất và hay gặp nhất của ung thư buồng trứng là gieo rắc vào trong xoang phúc mạc của các tế bào ung thư. Các tế bào này đi theo vòng lưu thông của dịch trong phúc mạc đến cùng đồ sau, rãnh bên đại tràng phải, trái, bao gan, bao lách, bề mặt thanh mạc ruột và mạc treo ruột, mạc nối lớn. Mạc nối lớn dày và co rút có thể tiết rất nhiều dịch báng.

4. XẾP GIAI ĐOẠN THEO FIGO (2018)

4.1. Giai đoạn I: bướu còn khu trú ở buồng trứng

IA: bướu khu trú ở 1 buồng trứng, không có bướu sùi mặt ngoài hay vỡ vỏ bao buồng trứng, rửa ổ bụng không có tế bào ác tính.

IB: bướu khu trú ở 2 buồng trứng, không có bướu sùi mặt ngoài hay vỡ vỏ bao buồng trứng, rửa ổ bụng không có tế bào ác tính.

IC: bướu khu trú ở 1 hay 2 buồng trứng, có bất kỳ tình trạng nào sau:

IC1: vỡ vỏ bao do phẫu thuật

IC2: vỡ vỏ bao trước khi phẫu thuật

IC3: có tế bào ác tính trong dịch báng hay dịch rửa ổ bụng.

4.2. Giai đoạn II: bướu ở 1 hay 2 buồng trứng có ăn lan vùng chậu.

IIA: ăn lan hay gieo rắc vào tử cung, tai vòi, hay buồng trứng còn lại

IIB: ăn lan các mô khác trong vùng chậu.

4.3. Giai đoạn III: bướu 1 hay 2 buồng trứng có giải phẫu bệnh xác định là di căn (gieo rắc) phúc mạc bên ngoài vùng chậu và/ hoặc có di căn hạch sau phúc mạc.

IIIA: di căn hạch sau phúc mạc có hay không kèm di căn (gieo rắc) vi thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu

IIIA1: chỉ di căn hạch sau phúc mạc

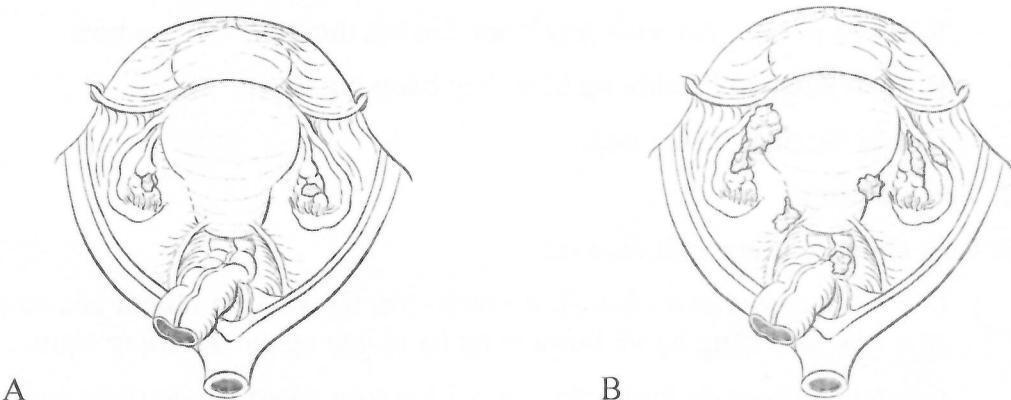
IIIA1 (i): Di căn hạch kích thước $\leq 1\text{cm}$.

IIIA1 (ii): Di căn hạch kích thước $> 1\text{cm}$.

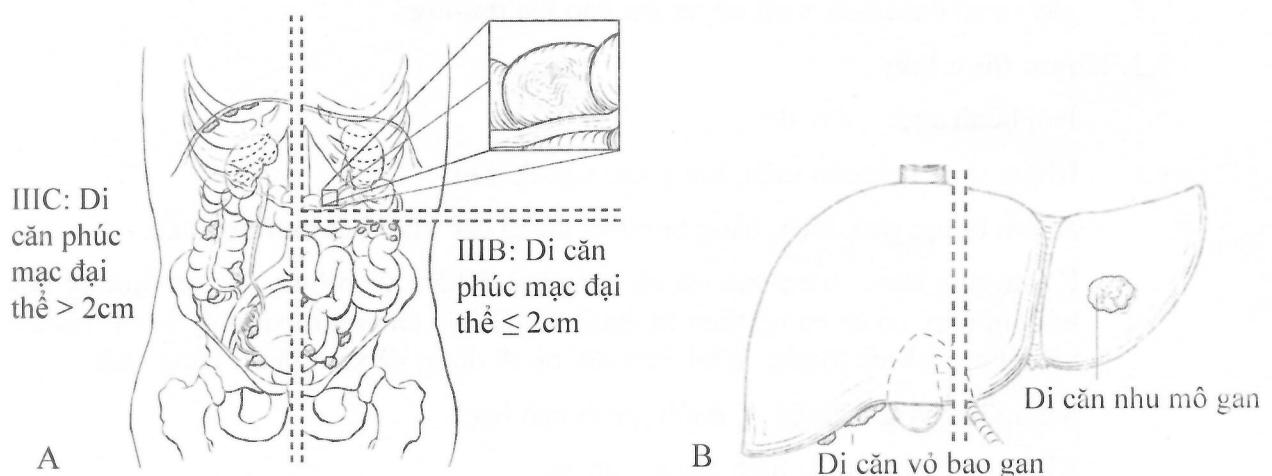
IIIA2: di căn vi thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu, có hay không kèm di căn hạch sau phúc mạc.

IIIB: di căn đại thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu kích thước $\leq 2\text{cm}$, có hay không kèm di căn hạch sau phúc mạc.

IIIC: di căn đại thể đến phúc mạc ngoài vùng chậu kích thước $> 2\text{cm}$, có hay không kèm di căn hạch sau phúc mạc. (Bao gồm cả di căn thanh mạc gan, lách nhưng chưa ảnh hưởng đến nhu mô các cơ quan này)



Hình 4A và 4B: Ung thư buồng trứng giai đoạn I và II



Hình 5A: Ung thư buồng trứng giai đoạn III; 5B: di căn vỏ bao gan xếp giai đoạn III nhưng di căn nhu mô gan xếp giai đoạn IV

4.4. Giai đoạn IV: bướu 1 hay 2 bên buồng trứng có di căn xa.

IVA: Tràn dịch màng phổi có tế bào học dịch màng phổi dương tính.

IVB: Di căn nhu mô hay di căn đến các cơ quan ngoài ổ bụng (bao gồm cả hạch bẹn hay các hạch ngoài ổ bụng)

5. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

Buồng trứng nằm sâu trong khung chậu, giai đoạn đầu ung thư buồng trứng không biểu hiện triệu chứng. Do đó, rất khó chẩn đoán ung thư buồng trứng ở giai đoạn sớm. Đa số các trường hợp (> 70%) trường hợp ung thư buồng trứng lúc được chẩn đoán không còn khu trú ở buồng trứng.

5.1 Tình huống lâm sàng:

Phát hiện tình cờ khi siêu âm bụng.

Đau vùng bụng dưới mơ hồ, âm ỉ

Rối loạn nội tiết gây xuất huyết âm đạo bất thường hay nam hoá.

Bướu ổ bụng có hay không kèm theo báng bụng

Di căn xa: phổi, màng phổi....

5.2. Triệu chứng

Các triệu chứng thường xuất hiện trễ

Các triệu chứng của chèn ép do bướu lớn lên và xâm nhiễm các cơ quan lân cận, cảm giác đau nặng hạ vị, bướu vùng hạ vị, tắc nghẽn đại tràng sigma, trực tràng.

Các triệu chứng do bướu gieo rắc và lan tràn trong xoang phúc mạc: đau bụng âm ỉ. Bụng căng to do báng bụng.

Các triệu chứng về nội tiết: do bướu mô đệm- dây sinh dục tiết ra các nội tiết tố gây ra sự nam hoá, xuất huyết âm đạo bất thường.

5.3. Khám thực thể:

Hỏi bệnh sử kỹ, đầy đủ

Khám thực thể toàn diện, lưu ý các vấn đề sau:

Khám bụng: gan, lách, báng bụng và tất cả các khối bất thường khác.

Khám phụ khoa: bắng mò vịt và bắng tay. Khám và mô tả các tổn thương của âm hộ, âm đạo, cổ tử cung, thân tử cung. Ghi nhận các bướu sờ thấy trong vùng chậu và đánh giá kích thước, vị trí, mật độ, độ di động và xâm lấn ở vùng chậu.

Khám hạch ngoại biên để đánh giá di căn hạch

Khám toàn thân phát hiện các di căn xa

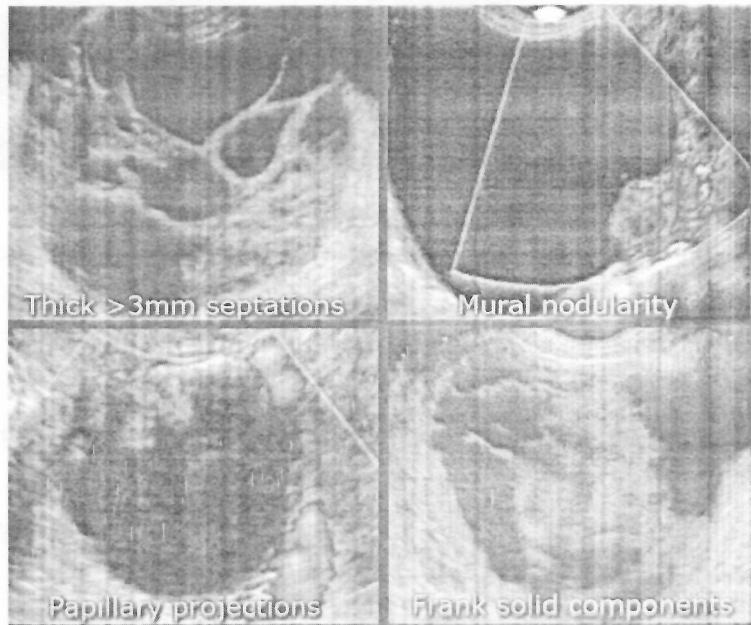
5.4. Các phương tiện chẩn đoán:

5.4.1. Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh:

Siêu âm bụng chậu: là lựa chọn đầu tay để đánh giá u buồng trứng, siêu âm ngã âm đạo có ưu điểm hơn qua ngã bụng.

- Độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư buồng trứng lần lượt là 80-100% và 94-99%.

- Dấu hiệu gợi ý ác tính: nhiều nang - hốc, đặc, trên 5cm, nhiều chồi sùi hay vách trên 2-3mm, khối u hai bên, dịch ổ bụng (+), nốt trên phúc mạc hay mạc nối ruột.
- Ngoài ra, siêu âm còn giúp gợi ý sự xâm lấn trực tràng, bàng quang, giúp đánh giá di căn gan, chèn ép gây dãn niệu quản và út nước thận.



Hình 6: Hình ảnh siêu âm của ung thư buồng trứng: vách dày >3mm, có mô đặc, có chồi sùi trong nang. Nguồn: <https://radiologyassistant.nl/abdomen/ovarian-cysts-diagnostic-work-up-and-roadmap>

X quang cắt lớp điện toán (CT scan) và cộng hưởng từ (MRI) vùng bụng-chậu: giúp đánh giá bướu và các tính chất của bướu tương tự siêu âm nhưng sẽ cho những chi tiết chính xác hơn về sự xâm lấn của bướu ra xung quanh, đánh giá tình trạng hạch sau phúc mạc và tình trạng ổ bụng.

Đặc điểm của CT gợi ý ác tính bao gồm:

- Đường kính thường lớn hơn 4cm
- Hiện diện hình nhú tương phản cao
- Thành và vách dày hơn 3 mm
- Một phần là nang, 1 phần đặc
- Một khối rắn chia thùy
- Hình ảnh mạch máu có độ tương phản cao

Tuy nhiên, không có đặc điểm nào đủ để chẩn đoán xác định ung thư buồng trứng.



*Hình 7: Hình ảnh CT của ung thư buồng trứng với tổn thương dạng hỗn hợp đặc - nang ở buồng trứng 2 bên (mũi tên) và bàng bụng lượng nhiều (dấu *).* Nguồn: <https://synapse.koreamed.org/ViewImage.php>

PET/CT: giúp đánh giá tình trạng xâm lấn vùng chậu, ổ bụng cũng như lan tràn toàn thân.

X quang đại tràng cản quang, nội soi đại tràng giúp đánh giá tình trạng xâm nhiễm đại tràng, trực tràng.

Soi bàng quang, soi trực tràng nếu khám lâm sàng hay các xét nghiệm hình ảnh (siêu âm, CT scan, MRI) nghi ngờ xâm lấn các cơ quan này.

5.4.2. Xét nghiệm sinh hoá

Một số dấu hiệu sinh học của bướu gia tăng trong ung thư buồng trứng có thể giúp ích cho định hướng chẩn đoán và theo dõi bệnh.

CA-125: Bình thường < 35 UI/ml. Tăng trong 80% các ung thư biểu mô buồng trứng loại không tiết nhầy và có thể dùng để theo dõi kết quả điều trị. Tuy nhiên, CA-125 có độ đặc hiệu và giá trị dự đoán dương thấp. Ngoài ra, trong ung thư buồng trứng CA-125 thường chỉ tăng khi bệnh đã ở giai đoạn muộn. Một nghiên cứu cho thấy 75% bệnh nhân ung thư buồng trứng có CA-125 tăng được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IIIIC hoặc IV. Do đó xét nghiệm này không được dùng để tầm soát hay chẩn đoán sớm ung thư buồng trứng.

HE4 (Human epididymis protein 4): Bình thường HE4 ≤ 70 pmol/L ở bệnh nhân chưa mãn kinh, và ≤ 140pmol/L ở bệnh nhân mãn kinh. HE4 thường gia tăng trong các ung thư biểu mô loại dịch trong (90%), dạng nội mạc tử cung (gần 100%), tế bào sáng (50%). HE4 có độ nhạy cao hơn CA-125 trong phát hiện ung thư buồng trứng. Cũng giống như CA-125, HE4 chủ yếu được dùng theo dõi sau điều trị, đặc biệt những bệnh nhân đã có tăng HE4 trước điều trị. Năm 2008, FDA chấp nhận sử dụng HE4 trong theo dõi sau điều trị ung thư biểu mô buồng trứng. Một số loại giải phẫu bệnh như loại dịch nhầy hay bướu tế bào mầm rất hiếm khi tăng HE4, vì thế HE4 không được khuyến cáo dùng để theo dõi các ung thư buồng trứng loại này.

Xét nghiệm ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm= Nguy cơ ác tính của ung thư buồng trứng): kết hợp giữa CA-125 và HE4 đánh giá nguy cơ ung thư

buồng trứng giúp tăng độ nhạy cũng như độ đặc hiệu trong chẩn đoán và phụ thuộc vào tình trạng kinh nguyệt. Năm 2011, FDA chấp nhận sử dụng ROMA test trong đánh giá khối bướu cạnh phần phụ.

CEA: tăng trong ung thư biểu mô loại tiết nhầy, đặc biệt là ung thư đường tiêu hóa hoặc ung thư buồng trứng. Tỉ số CA-125/CEA có thể giúp chẩn đoán phân biệt ung thư buồng trứng và ngoài buồng trứng. Tỉ số này > 25 gấp trong 82% trường hợp ung thư buồng trứng.

AFP: Giá trị bình thường < 20ng/ml. tăng trong các bướu tế bào mầm, đặc biệt trong bướu xoang nội bì. Ngoài ra, AFP còn tăng trong ung thư gan, viêm gan cấp – mạn.

Bêta HCG: Bình thường < 5 mU/ml. Tăng trong carcinom đệm nuôi, carcinom phôi, bướu tế bào hỗn hợp, ít gấp hơn là bướu nghịch mầm.

Các xét nghiệm thường quy khác.

5.4.3. Xét nghiệm giải phẫu bệnh

Ung thư buồng trứng ở vị trí khó với tới nên rất nhiều trường hợp chỉ có thể có kết quả giải phẫu bệnh sau khi mổ:

- Mổ bụng thám sát và cắt lạnh.
- Nội soi ổ bụng thám sát đánh giá tình trạng ổ bụng và sinh thiết bướu.

Một số trường hợp khác có thể có kết quả giải phẫu bệnh bằng cách: chọc dò và thử xét nghiệm tế bào học dịch bàng và dịch màng phổi, sinh thiết các hạch ngoại biên khi bướu có di căn hạch ngoại biên, sinh thiết các tổn thương do bướu xâm lấn ở tử cung, đại tràng trực tràng...

6. ĐIỀU TRỊ

Điều trị chủ yếu là phẫu trị và hoá trị

6.1. Phẫu trị: Phẫu thuật là chìa khoá của chẩn đoán và điều trị

Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong ung thư buồng trứng nói chung, đặc biệt là với ung thư biểu mô buồng trứng. Phẫu thuật giúp đánh giá giai đoạn chính xác để có hướng điều trị xác đáng.

Điều trị ban đầu bao gồm mổ bụng thăm dò, đánh giá giai đoạn FIGO trong mổ là phẫu thuật tiêu chuẩn cho giai đoạn I. Phẫu thuật giảm tổng khối bướu là phẫu thuật tiêu chuẩn cho giai đoạn II, III, IV.

6.1.1. Ung thư buồng trứng giai đoạn I

Mục đích đầu tiên của phẫu trị trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng là đánh giá giai đoạn bệnh – nghĩa là đánh giá chính xác mức độ lan rộng của bướu. Về cơ bản thì quá trình này sẽ bao gồm cắt tử cung và 2 phần phụ và cắt thêm mạc nối lớn. Thỉnh thoảng có thể phải sinh thiết cả hạch chậu và hạch ổ bụng. Nếu có dịch ổ bụng thì sẽ làm xét nghiệm tế bào dịch bàng. Ngược lại, nếu không có dịch bàng thì phải rửa ổ bụng với

nước muối sinh lý và đem dịch rửa đó đi làm xét nghiệm tế bào học. Ngoài ra, phẫu thuật viên cũng sẽ sinh thiết mô ở nhiều vị trí của ổ bụng và vùng chậu. Sinh thiết có hệ thống và ngẫu nhiên phúc mạc ở cùng đồ, rãnh bên đại tràng, bàng quang, mạc treo ruột. Việc đánh giá giai đoạn là rất quan trọng vì nó sẽ quyết định kế hoạch điều trị cho bệnh nhân. Nếu việc đánh giá giai đoạn không chính xác, bác sĩ sẽ không thể xác định được kế hoạch điều trị tốt nhất.

Nếu bệnh nhân mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản và đánh giá bệnh ở giai đoạn FIGO IA hoặc IC với bướu một bên buồng trứng có thể xem xét cắt phần phụ chửa bướu, bảo tồn tử cung và buồng trứng còn lại áp dụng cho mọi grad mô học.

Có thể cân nhắc phẫu thuật nội soi với những ưu điểm so với mổ hở truyền thống như giảm thời gian phẫu thuật, giảm chảy máu, giảm thời gian nằm viện, giảm viện phí, thẩm mỹ. Tuy nhiên phẫu thuật nội soi cũng có những bất lợi nhất định như quá trình thao tác qua dụng cụ nội soi có thể làm vỡ bướu, hình ảnh quan sát được là gián tiếp và 2 chiều, hạn chế khảo sát hạch sau phúc mạc, bỏ sót di căn vùng dưới hoành phía sau, ngoài ra theo một số tác giả phẫu thuật nội soi có thể gây gieo rác tế bào bướu qua các lỗ trocart.

6.1.2. Ung thư buồng trứng giai đoạn II, III, IV

Mục đích khác của phẫu trị trong ung thư buồng trứng là loại bỏ càng nhiều mô bướu càng tốt và mục đích này được gọi là giảm tổng khối bướu. Việc giảm tổng khối bướu rất quan trọng khi tế bào bướu đã lan rộng trong ổ bụng. Được gọi là giảm tổng khối bướu tối ưu khi không còn lại bướu về mặt đại thể hoặc kích thước lớn nhất của bướu còn chừa lại phải nhỏ hơn 1cm. Những bệnh nhân được phẫu thuật giảm tổng khối bướu tối ưu sẽ có thời gian sống còn tốt hơn so với những bệnh nhân còn chừa lại nhiều bướu trên đại thể (gọi là giảm tổng khối bướu dưới tối ưu).

Phẫu thuật bao gồm cắt tử cung toàn bộ, phần phụ hai bên, mạc nối lớn. Cắt bỏ các khối nghi ngờ di căn ổ bụng được khuyến cáo nếu tình trạng bệnh nhân có thể chấp nhận được cuộc mổ. Nạo hạch chậu hai bên và hạch cảnh động mạch chủ không được khuyến cáo thực hiện thường quy. Các bướu dạng nhầy cần khảo sát thêm ống tiêu hóa và cắt ruột thừa. Trong một số trường hợp, để có thể giảm tổng khối bướu tối ưu thì có thể sẽ phải cắt đi một số cơ quan khác như đại – trực tràng, ruột non, bàng quang và một số cơ quan khác nếu các cơ quan này bị xâm lấn, bao gồm lách và/ hoặc túi mật, dạ dày, gan và/hoặc tụy.

Trong các trường hợp ung thư lan tràn phẫu thuật lần đầu không thể lấy hết bướu hay không thể làm phẫu thuật tận gốc và chưa có kết quả giải phẫu bệnh. Bệnh nhân có thể được vào ổ bụng sinh thiết bướu gợi ý cắt lạnh để có kết quả xác định. Sau đó, bệnh nhân được hóa trị sau mổ. Sau khi hóa trị hoàn tất nếu có thể phẫu thuật lại để cắt đúng mức. Phẫu thuật này được gọi là phẫu thuật gian kỳ.

6.2. Hoá trị:

Tiền lượng của ung thư buồng trứng được cải thiện rất nhiều nhờ các tiến bộ của hoá trị.

Hoá trị tân hổ trợ: những bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn lan tràn ổ bụng (Giai đoạn III hoặc IV) không thể phẫu thuật giảm tổng khối bướu ngay từ lần mổ

đầu hoặc những người có nguy cơ phẫu thuật rất cao có thể xem xét hóa trị tân hô trợ. Sau đó nếu có đáp ứng, có thể phẫu thuật giảm tổng khối bướu gian kỵ. Sau phẫu thuật có thể tiếp tục hóa trị cho đến liều tối ưu.

Hoá trị hỗ trợ:

Tất cả các ung thư buồng trứng từ giai đoạn IC trở lên, hoặc bướu tế bào sáng hoặc bướu có grad cao đều có chỉ định hóa trị hỗ trợ sau mổ.

Đối với ung thư biểu mô buồng trứng, phác đồ thường dùng là các phác đồ dựa trên platinum cho kết quả đáp ứng cao và cải thiện rõ rệt tiên lượng. Phác đồ hóa trị tiêu chuẩn hiện nay đối với ung thư biểu mô buồng trứng là Carboplatin + Paclitaxel. Bevacizumab gần đây được thêm vào các phác đồ phối hợp giúp gia tăng đáp ứng và cải thiện tiên lượng. Đối với các trường hợp ung thư buồng trứng có liên quan đến đột biến BRCA, liệu pháp nhắm trúng đích phân tử bằng cách ức chế men *Poly ADP ribose polymerase* (PARP) với thuốc olaparib giúp cải thiện đáng kể tiên lượng.

Đối với các trường hợp ung thư tế bào mầm, các phác đồ chủ yếu là phối hợp Cisplatin, Etoposide, Bleomycin.

6.3. Xạ trị:

Xạ trị ít có vai trò trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng do gặp khó khăn về mặt kỹ thuật thường cần phải điều trị toàn bộ ổ bụng nhưng trong bụng có một số cơ quan (ruột non, gan, thận...) khả năng chịu tia kém hơn liều cần thiết phải xạ vào bướu.

6.4. Các vấn đề đặc biệt:

Điều trị bảo tồn: trong các trường hợp bướu tế bào mầm tỉ lệ bướu 2 bên cùng lúc thấp (dưới 10%) và hóa trị có kết quả rất tốt nên ở giai đoạn sớm, bệnh nhân trẻ tuổi còn muốn sinh đẻ có thể điều trị bảo tồn chỉ cắt 1 bên buồng trứng và cắt mạc nối lớn kèm hóa trị.

Đối với các trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IA, IC cũng có chỉ định điều trị bảo tồn ở bệnh nhân trẻ còn sinh đẻ. Hóa trị bô túc sau mổ theo chỉ định.

Các trường hợp điều trị bảo tồn này cần được theo dõi sát.

Các bướu mô đệm-dây sinh dục tiết kích tố: thường chỉ ở 1 bên buồng trứng và độ ác tính thấp nên có thể điều trị bảo tồn trường hợp bệnh nhân trẻ còn muốn sinh đẻ.

7. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Bệnh tái phát có thể được phát hiện bằng các triệu chứng lâm sàng (đau vùng chậu, sụt cân), sinh hóa (CA-125 tăng) và/hoặc bằng hình ảnh học. Lịch tái khám thường được khuyến cáo như sau: tái khám mỗi 2 – 4 tháng trong 2 năm đầu, sau đó mỗi 3 – 6 tháng trong 3 năm tiếp theo và sau đó là mỗi năm sau 5 năm. Việc thăm khám vùng chậu là bắt buộc khi tái khám. Các xét nghiệm hình ảnh như X-quang ngực, CT ngực/bụng/chậu, MRI, PET/CT chỉ được chỉ định khi có triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng. Các dấu hiệu sinh học của bướu như CA-125 có thể được dùng để theo dõi bệnh nếu các dấu hiệu này tăng cao trước khi điều trị.

8. TIÊN LUỢNG

Tỉ lệ sống còn 5 năm theo giai đoạn:

Giai đoạn I: 90-100% II: 70-80%
III: 40% IV: 0-15%.

9. KẾT LUẬN

Do vị trí nằm sâu và ít triệu chứng và diễn tiến tự nhiên lan tràn ổ bụng sớm nên khó chẩn đoán sớm ung thư buồng trứng. Phương tiện chẩn đoán chính là xét nghiệm hình ảnh với siêu âm là phương tiện đầu tay cho nhiều thông tin về độ lành ác của bướu. CT scan, MRI giúp đánh giá rõ thêm về độ lành ác, xâm lấn và di căn. Các dấu hiệu sinh học của bướu có thể giúp chẩn đoán và theo dõi bệnh trong một số trường hợp. Chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh nhiều lúc chỉ có được trong lúc mổ hay sau mổ.

Phẫu thuật và chìa khóa của chẩn đoán và điều trị. Hóa trị có vai trò rất quan trọng trong điều trị bồ túc, tân hô trợ. Dù có nhiều tiến bộ nhưng điều trị ung thư buồng trứng ở giai đoạn muộn vẫn còn là một thách thức, tỉ lệ tái phát tử vong cao và chưa được cải thiện nhiều trong thời gian gần đây.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Women's Health Initiative Investigators, et al (2003), "Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial". *JAMA*, 290 (13).
2. Banks E (2001), "The epidemiology of ovarian cancer". *Methods Mol Med*, 39, pp. 3-11.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, et al. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA Cancer J Clin.*, 68 (6), pp. 392-424.
4. Chen S, Parmigiani G (2007), "Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance". *J Clin Oncol*, 25.
5. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on September 24, 2019).
6. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM (2006), "Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review". *Gynecol Oncol*, 103 (3), pp. 1122-1129.
7. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, Smrt C, Chen MD, et al. (1993), "A multidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results". *Am J Obstet Gynecol*, 169 (3), pp. 494-501.
8. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, et al. (2009), "Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome". *Lancet Oncol*, 10.

9. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group (2016), "Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group". *N Engl J Med*, 375 (8), pp. 794-798.
10. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al (2003), "Tumors of the ovary and peritoneum", In: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, IARC Press, Lyon, France.
11. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, et al. (2009). "A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass". *Gynecol Oncol*, 112 (1), pp. 40-46.
12. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, et al. (2007), "Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis". *Eur J Cancer*, 43 (4), pp. 690-709.
13. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al (2012), "Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies". *Lancet Oncol*, 13 (4), pp. 385-394.
14. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014), "Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum". *Int J Gynaecol Obstet*, 124 (1), pp. 1-5.
15. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, et al. (1998). "BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing". *Am J Obstet Gynecol*, 178 (4).
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020), "Cancer statistics, 2020". *CA Cancer J Clin.*, 70 (1), pp. 7-30.
17. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L (2008), "Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer". *Int J Cancer*, 123 (8), pp. 1897-1901.
18. Sørensen SS, Mosgaard BJ (2011), "Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis". *Dan Med Bull*, 58 (11).
19. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, et al "Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition". *Br J Cancer*, 105 (9), pp. 1436-1442.
20. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P "Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature". *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18 (2), pp. 349.
21. Watson P, Bützow R, Lynch HT, Mecklin JP, Järvinen HJ, et al. (2001), "The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer". *Gynecol Oncol*, 82 (2).