

**SỞ Y TẾ TỈNH BẮC NINH
BỆNH VIỆN UNG BƯỚU**

NGUYỄN THỊ THANH HUYỀN

**KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-
CARBOPLATIN- BEVACIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN
UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN IIIc-IV
TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU BẮC NINH**

ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ

Bắc Ninh - 2026

**SỞ Y TẾ TỈNH BẮC NINH
BỆNH VIỆN UNG BƯỚU**

**KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-
CARBOPLATIN- BEVACIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN
UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN IIIC-IV
TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU BẮC NINH**

ĐỀ CƯƠNG NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ

Người thực hiện: Nguyễn Thị Thanh Huyền

Bắc Ninh - 2026

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Dịch tễ học ung thư buồng trứng	4
1.2. Chẩn đoán.....	5
1.3. Điều trị.....	11
1.4. Hóa trị hỗ trợ trong UTBMBT giai đoạn IIIC-IV.....	15
1.5. Một số nghiên cứu về điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa.....	21
1.6. Tình hình điều trị ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.	23
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	25
2.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu	25
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	25
2.3. Thiết kế.....	25
2.4. Cỡ mẫu	25
2.5. Phương pháp chọn mẫu.....	25
2.6. Phương pháp thu thập số liệu.....	26
2.7. Các chỉ số, biến số của nghiên cứu	26
2.8. Quy trình kỹ thuật	31
2.9. Phương pháp phân tích số liệu	36
2.10. Vấn đề đạo đức nghiên cứu.....	36
2.11. Sai số và không chệch sai số.....	36

CHƯƠNG 3. DỰ KIẾN KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN.....	38
3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu	38
3.2. Kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn.....	42
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	
PHỤ LỤC.....	

DANH MỤC VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AJCC	The American Joint Committee on Cancer	Ủy ban Liên hợp Hoa Kỳ về Ung thư
BN		Bệnh nhân
BRCA	Breast Cancer Gene	Gen ung thư vú
CA 19-9	Carcinoma Antigen 19-9	Kháng nguyên ung thư 19-9
CA-125	Carcinoma Antigen 125	Kháng nguyên ung thư 125
CEA	Carcinoembryonic Antigen	Kháng nguyên phôi ung thư
CT	Computed Tomography	Chụp cắt lớp vi tính
ECOG	Eastern Colabor Oncology Group	Chỉ số đánh giá hoạt động cơ thể
FDA	Food and Drug Administration	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	Liên đoàn Phụ khoa và Sản khoa Quốc tế
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory	Tổ chức Ung thư toàn cầu
HRD	Homologous Recombination Deficiency	Suy giảm tái tổ hợp tương đồng
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Cộng hưởng từ
OS	Overall Survival	Thời gian sống thêm toàn bộ
PARP	Poly (ADP-ribose) Polymerase	Enzyme PARP
PET	Positron Emission Tomography	Chụp cắt lớp phát xạ positron

PFS	Progression-Free Survival	Thời gian sống thêm không tiến triển
TC	Paclitaxel – Carboplatin	Phác đồ Paclitaxel – Carboplatin
UTBMBT		Ung thư biểu mô buồng trứng
UTBT		Ung thư buồng trứng
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. 1. Phân loại giai đoạn ung thư buồng trứng	9
Bảng 2. 1. Các chỉ số, biến số đáp ứng mục tiêu 1	26
Bảng 2. 2. Các chỉ số, biến số đáp ứng mục tiêu 2	28
Bảng 2. 3. Phác đồ Paclitaxel – Carboplatin - Bevacizumab	33
Bảng 3.1. Thời gian phát hiện bệnh	38
Bảng 3.2. Một số triệu chứng cơ năng	38
Bảng 3.3. Một số triệu chứng thực thể	39
Bảng 3.4. Một số đặc điểm khối u trên CDHA	39
Bảng 3.5. Tính chất u trên CDHA	40
Bảng 3.6. Nồng độ CA12-5 tại thời điểm chẩn đoán	40
Bảng 3.7. Nồng độ CA12-5 sau khi điều trị	41
Bảng 3.8. Tổn thương tồn dư trước điều trị trên CT/ MRI/Siêu âm	41
Bảng 3.9. Thở mô bệnh học sau phẫu thuật	42
Bảng 3.10. Liệu hóa chất điều trị so với liệu hóa chất chuẩn	42
Bảng 3.11. Liệu điều trị Bevacizumab	43
Bảng 3.12. Số chu kỳ	43
Bảng 3.13. Thay đổi CA12-5 sau điều trị	44
Bảng 3.14. Tổn thương tồn dư sau điều trị trên CT/ MRI/Siêu âm	44
Bảng 3.15. Thời gian theo dõi	45
Bảng 3.16. Một số tác dụng không mong muốn liên quan đến huyết học	45
Bảng 3.17. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết	46

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1. 1. Tỷ lệ mắc và tử vong chuẩn theo tuổi của UTBT trên thế giới (Nguồn GLOBOCAN 2022).....	4
Biểu đồ 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi.....	38
Biểu đồ 3.2 Chỉ số toàn trạng ECOG.....	38
Biểu đồ 3.3. Giai đoạn bệnh.....	40

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1. 1. Cơ chế tác dụng của Bevacizumab	18
--------------------------------------------------	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong những ung thư phụ khoa thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhóm này. Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn do triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và vị trí giải phẫu của buồng trứng nằm sâu trong ổ bụng.

Theo số liệu GLOBOCAN 2022, trên thế giới có hơn 324.603 ca mắc mới và 206.956 ca tử vong do ung thư buồng trứng. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh đang có xu hướng gia tăng, trong đó phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III–IV, dẫn đến hiệu quả điều trị thấp và tiên lượng sống còn kém [7].

Về mô bệnh học, 80–90% UTBT thuộc loại ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT), trong đó thể thanh dịch độ cao chiếm tỷ lệ lớn nhất (~70%), tiếp đến là thể nội mạc tử cung và thể tế bào sáng (mỗi loại chiếm khoảng 10%), trong khi thể thanh dịch độ thấp <5%. Do bệnh tiến triển âm thầm và chưa có biện pháp sàng lọc sớm hiệu quả, hơn 75% bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn tiến xa (\geq III) [8].

Ở nhóm bệnh nhân UTBMBT giai đoạn tiến xa, phương pháp điều trị tiêu chuẩn hiện nay là phẫu thuật cắt bỏ tối đa khối u, kết hợp hóa trị hỗ trợ bằng phác đồ chứa platinum. Tuy nhiên, kết quả điều trị vẫn còn hạn chế, với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung bình chỉ khoảng 18 tháng. Vì vậy, việc nghiên cứu và ứng dụng các phác đồ mới nhằm cải thiện kết quả điều trị là vấn đề cấp thiết.

Sự ra đời của liệu pháp điều trị đích đã mở ra hướng đi mới trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng. Trong đó, Bevacizumab, một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), đã chứng minh hiệu quả trong việc ức chế tân sinh mạch, giảm cấp máu nuôi u và hạn chế di căn.

Các thử nghiệm lâm sàng lớn như GOG-0218 và ICON7 cho thấy việc bổ sung Bevacizumab vào phác đồ Paclitaxel–Carboplatin giúp tăng tỷ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian PFS mà không làm tăng đáng kể độc tính [17, 20]. Trên cơ

sở đó, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt phác đồ Paclitaxel–Carboplatin–Bevacizumab trong điều trị UTBMBT giai đoạn tiến xa từ tháng 6 năm 2018.

Tại Việt Nam, phác đồ này đã được áp dụng tại một số bệnh viện ung bướu lớn, bước đầu cho thấy kết quả khả quan trong cải thiện đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm không tiến triển. Tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh, số lượng bệnh nhân ung thư buồng trứng có xu hướng gia tăng, đặc biệt là các trường hợp đến viện khi bệnh đã ở giai đoạn tiến xa. Do đó, việc lựa chọn và tối ưu hóa phác đồ điều trị toàn thân nhằm nâng cao hiệu quả kiểm soát bệnh và kéo dài thời gian sống còn là hết sức cần thiết. Từ tháng 01/2024, Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh bắt đầu triển khai phác đồ Paclitaxel–Carboplatin–Bevacizumab cho bệnh nhân UTBMBT giai đoạn tiến xa. Hiện chưa có số liệu ghi nhận kết quả của phác đồ này trong thực hành điều trị. Vì vậy, tôi tiến hành nghiên cứu đề cương:

“Kết quả hóa trị hỗ trợ bằng phác đồ Paclitaxel–Carboplatin–Bevacizumab trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC–IV tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh” Với hai mục tiêu sau:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC–IV tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ tháng 01/2024 đến tháng 1/2026.

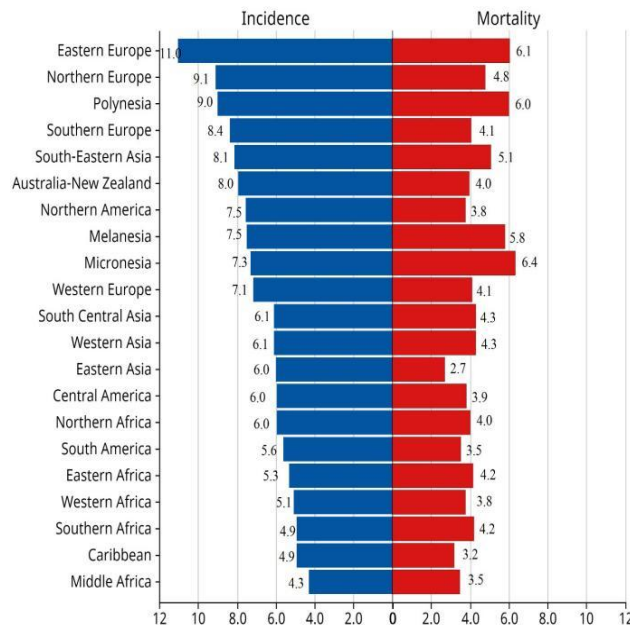
2. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ Paclitaxel–Carboplatin–Bevacizumab trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học ung thư buồng trứng

Ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong những bệnh lý ác tính phụ khoa phổ biến nhất ở phụ nữ, chỉ đứng sau ung thư cổ tử cung về tỷ lệ mắc. Theo GLOBOCAN 2022, mỗi năm trên thế giới ghi nhận khoảng 324.603 ca mắc mới và 206.956 ca tử vong do UTBT, xếp thứ 8 trong các ung thư thường gặp ở nữ giới với tỷ lệ mắc chuẩn hóa theo tuổi là 6,7/100.000 phụ nữ và tỷ lệ tử vong là 4,0/100.000 phụ nữ [6].



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024

ASR (World) per 100 000

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Biểu đồ 1. 1. Tỷ lệ mắc và tử vong chuẩn theo tuổi của UTBT trên thế giới (Nguồn GLOBOCAN 2022)

Tỷ lệ mắc bệnh có sự khác biệt theo khu vực: cao nhất tại Đông Âu và Bắc Mỹ, thấp hơn tại châu Á và châu Phi. Tuy nhiên, khu vực châu Á chiếm

tới 54,9% tổng số ca mắc mới, trong đó Việt Nam nằm trong nhóm các quốc gia có xu hướng gia tăng nhanh [6].

Phân tích theo nhóm tuổi cho thấy UTBT chủ yếu ảnh hưởng đến phụ nữ sau mãn kinh. Trong nhóm phụ nữ từ 40-44 tuổi, tỷ lệ mắc dao động từ 15-16 ca trên 100.000 người. Tỷ lệ này có xu hướng tăng dần theo độ tuổi và đạt mức cao nhất ở nhóm 70-74 tuổi với khoảng 57 ca trên 100.000 người [9].

Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022, UTBT đứng thứ 11 trong các loại ung thư ở nữ giới, với tỷ lệ mắc chuẩn hóa theo tuổi là 2,5/100.000 phụ nữ, tăng gần gấp đôi so với năm 2000. Bệnh chủ yếu gặp ở phụ nữ trung niên và sau mãn kinh, với độ tuổi trung bình khi chẩn đoán là 55–60 tuổi [7].

1.2. Chẩn đoán

1.2.1. Lâm sàng

Buồng trứng nằm sâu trong khung chậu, do đó ở giai đoạn sớm ung thư buồng trứng thường tiến triển âm thầm và hiếm khi có triệu chứng đặc hiệu.

1.2.1.1. Triệu chứng cơ năng:

- Căng tức bụng, bụng to, đau tức hạ vị, chán ăn, buồn nôn, mệt mỏi, sụt cân, rối loạn tiêu hóa hoặc tiết niệu, ra máu bất thường âm đạo.

- Ở giai đoạn muộn, khối u tăng kích thước, chèn ép và xâm lấn gây ra các biểu hiện như đái khó, táo bón, ứ nước thận - bể thận, hoặc tắc ruột do u lan tràn trong ổ bụng. Ngoài ra còn có thể kèm theo các triệu chứng toàn thân như sụt cân, chán ăn,....

UTBMBT thường tiến triển âm thầm và không có dấu hiệu đặc trưng chính vì vậy phần lớn (hơn 70%) khi được phát hiện thì bệnh đã ở giai đoạn III-IV.

1.2.1.2. Triệu chứng thực thể

Thăm khám (bao gồm cả thăm âm đạo, trực tràng) có thể thấy:

- Buồng trứng to lên, sờ thấy được.

- Khối u vùng chậu: thường chắc, có thể cố định, đôi khi kèm theo nhiều khối nhỏ vùng túi cùng.

- Cổ chướng là triệu chứng thường gặp.
- Cần khám toàn diện đánh giá hạch ngoại vi, tình trạng gan, thận, trực tràng, thiếu máu, suy kiệt [1].

1.2.2. Cận lâm sàng

1.2.2.1. Siêu âm

Siêu âm ổ bụng, đặc biệt là siêu âm qua đường âm đạo, được coi là phương pháp chẩn đoán hình ảnh đầu tay giúp phát hiện và mô tả đặc điểm khối u (dịch – đặc – vách – nhú).

Các dấu hiệu gợi ý ác tính khác bao gồm hạch ổ bụng và dịch cổ tử cung đi kèm. Ở giai đoạn muộn, do khối u lan rộng trong ổ bụng, siêu âm thường cho thấy nhiều khối u hoặc hình ảnh đóng bánh mạc nối lớn [5].

1.2.2.2. Cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính (CT) đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện và mô tả đặc điểm của các khối u phần phụ. Nhờ chi phí hợp lý và mức độ phổ biến, CT hiện được xem là phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước phẫu thuật thường quy ở những bệnh nhân có nghi ngờ cao về ung thư buồng trứng. Bên cạnh đó, CT còn có giá trị trong việc đánh giá tình trạng khoang phúc mạc, hỗ trợ tiên lượng khả năng phẫu thuật cắt bỏ u tối đa.

1.2.2.3. Cộng hưởng từ

MRI được xem là một phương tiện chẩn đoán hình ảnh có giá trị trong đánh giá các bệnh lý vùng chậu - bụng dưới, đồng thời cho phép mô tả chi tiết hơn mức độ tiến triển của khối u buồng trứng. So với siêu âm và CT, MRI thể hiện ưu thế trong việc phát hiện các tổn thương di căn có kích thước nhỏ ở phúc mạc, trong khi CT lại vượt trội hơn trong xác định các ổ di căn tại mạc nối lớn hoặc thành ruột [5].

1.2.2.4. Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác

- Nội soi dạ dày và đại – trực tràng được sử dụng cho bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ ung thư buồng trứng để phân biệt với các khối u di căn từ đường tiêu hóa, điển hình như u Krukenberg.

- Chụp X-quang bụng không chuẩn bị được áp dụng khi nghi ngờ ung thư buồng trứng có biến chứng tắc ruột.

- PET-CT (Positron Emission Tomography) đơn lẻ chưa được chứng minh hiệu quả rõ ràng trong chẩn đoán và theo dõi ung thư buồng trứng biểu mô; tuy nhiên, kết hợp PET với CT cải thiện khả năng đánh giá đáp ứng điều trị và phát hiện tái phát. Hạn chế của phương pháp này là chi phí cao và việc ứng dụng còn hạn chế tại Việt Nam.

1.2.2.5. Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u

- CA125 (carcinoma antigen 125): Nồng độ CA125 tăng cao ở hơn 80% các trường hợp UTBMBT, nhưng cũng có thể tăng trong một số tình trạng lành tính hoặc một số ung thư ngoài buồng trứng. Là chất chỉ điểm u có vai trò chính giúp theo dõi UTBMBT [18].

1.2.2.6. Tế bào học

Dịch cổ chướng, dịch màng phổi có thể được chọc hút ly tâm dịch tìm tế bào ung thư. Có thể chọc hút tế bào u để chẩn đoán đối với giai đoạn muộn, bệnh không mổ được, tránh chọc hút đối với bệnh giai đoạn sớm do có thể làm vỡ nang gieo rắc tế bào u trong ổ bụng. Các hạch ngoại vi nếu sờ thấy cũng nên kiểm tra chọc hút bằng tế bào.

1.2.2.7. Giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch

Là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định.

- Một số trường hợp cần nhuộm hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định, định loại mô bệnh học, tiên lượng hoặc giúp phân biệt với các khối u di căn đến buồng trứng.

- Ung thư biểu mô dạng nội mạc thường dương tính với CK7, PAX8, CA-125, ER,... và là dấu ấn giúp phân biệt với u mô đệm dây sinh dục.

1.2.2.8. Sinh học phân tử

- phát hiện đột biến BRCA1/2 và HRD giúp tiên lượng và lựa chọn thuốc điều trị đích phù hợp [5].

1.2.3. Chẩn đoán xác định

Dựa vào lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, chỉ điểm u tăng cao, đánh giá tổn thương trong mô, mô bệnh học, trong đó mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh.

1.2.4. Chẩn đoán mô bệnh học

Là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán UTBT. Các thể mô bệnh học thường gặp của UTBMBT được đánh giá dựa trên phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2020:

- Các u thanh dịch ác tính (*Malignant serous tumors*)
- Các u nhày ác tính (*Malignant mucinous tumors*)
- Các u dạng nội mạc tử cung (*Malignant endometrioid tumors*)
- Các u tế bào sáng ác tính (*Malignant clear cell tumors*)
- Các u tế bào chuyển tiếp (*Transitional-cell tumors*)
- UTBM tế bào vảy (*Squamous cell carcinoma*)
- Các u biểu mô hỗn hợp (*Mixed epithelial tumors*)
- UTBM không biệt hoá (*Undifferentiated carcinoma*)

Các u thanh dịch ác tính là thể mô bệnh học thường gặp nhất, chiếm 75% trong các thể mô bệnh học của UTBMBT [8].

1.2.5. Chẩn đoán giai đoạn

Ung thư biểu mô buồng trứng hiện nay được phân loại giai đoạn theo FIGO năm 2024 và AJCC 2017 [15] [10].

Giai đoạn IIIC (T3c-N0/N1-M0): bao gồm di căn phúc mạc có thể nhìn thấy bằng mắt thường vượt quá vùng chậu với kích thước lớn nhất hơn 2 cm, có hoặc không kèm theo di căn đến các hạch bạch huyết sau phúc mạc. Giai đoạn IIIC bao gồm sự lan rộng của khối u đến bao gan và lách mà không có sự xâm nhiễm nhu mô của cả hai cơ quan này.

Giai đoạn IV: (bất kỳ T nào – bất kỳ N nào – M1) bao gồm: di căn xa, không bao gồm di căn phúc mạc, và bao gồm các trường hợp sau:

- Giai đoạn IVA: Tràn dịch màng phổi kèm kết quả tế bào học dương tính
- Giai đoạn IVB: Di căn nhu mô gan hoặc lách; di căn đến các cơ quan ngoài ổ bụng (bao gồm hạch bẹn và hạch bạch huyết bên ngoài khoang bụng) [10].

Bảng 1. 1. Phân loại giai đoạn ung thư buồng trứng

TNM	FIGO	Tiêu chuẩn
Tx		Không đánh giá được tình trạng u nguyên phát
T0		Không có dấu hiệu của u nguyên phát
T1	I	U còn giới hạn trong 1 hoặc 2 buồng trứng
T1a	IA	Khối u khu trú ở một buồng trứng; vỏ bao buồng trứng còn nguyên vẹn, không có tế bào ung thư trên bề mặt buồng trứng; không có tế bào ác tính trong dịch cổ tử cung hoặc dịch rửa phúc mạc.
T1b	IB	Khối u khu trú ở cả hai buồng trứng; vỏ bao buồng trứng còn nguyên vẹn, không có tế bào ung thư trên bề mặt buồng trứng; không có tế bào ác tính trong dịch cổ tử cung hoặc dịch rửa phúc mạc.

T1c	IC	Khối u khu trú ở một hoặc cả hai buồng trứng, thuộc bất kỳ phân loại phụ nào dưới đây (IC1-3)
T1c ₁	IC1	Vỡ khối u trong quá trình phẫu thuật.
T1c ₂	IC2	Vỏ nang bị vỡ trước khi phẫu thuật hoặc khối u trên bề mặt buồng trứng hoặc ống dẫn trứng.
T1c ₃	IC3	Tế bào ác tính trong dịch ổ bụng hoặc dịch rửa phúc mạc
T2	II	Khối u liên quan đến một hoặc cả hai buồng trứng, lan rộng xuống dưới vành chậu
T2a	IIA	Sự phát triển quá mức và/hoặc cấy ghép vào tử cung và/hoặc ống dẫn trứng.
T2b	IIB	Mở rộng đến và/hoặc cấy ghép vào các mô vùng chậu khác
T3	III	Khối u liên quan đến một hoặc cả hai buồng trứng, có di căn phúc mạc được xác nhận bằng kính hiển vi bên ngoài vùng chậu và/hoặc có sự xâm nhiễm hạch bạch huyết sau phúc mạc.
T3a	IIIA2	Di căn phúc mạc vi thể ngoài vùng chậu, có hoặc không kèm theo hạch bạch huyết sau phúc mạc dương tính.
T3b	IIIB	Di căn phúc mạc thể hiện rõ ngoài vùng chậu, kích thước lớn nhất 2 cm hoặc nhỏ hơn, có hoặc không kèm theo hạch bạch huyết sau phúc mạc dương tính.
T3c	IIIC	Di căn phúc mạc thể hiện rõ ngoài vùng chậu, kích thước lớn nhất >2 cm, bao gồm cả sự lan rộng đến bao gan hoặc lách mà không có sự xâm

		nhiễm nhu mô của các cơ quan đó, có hoặc không có hạch bạch huyết sau phúc mạc dương tính.
Nx		Không đánh giá được tình trạng hạch vùng
N0		Chưa di căn hạch vùng
N0(i+)		Các tế bào khối u riêng lẻ trong hạch bạch huyết vùng $\leq 0,2$ mm
N1	IIIA1	Hạch bạch huyết sau phúc mạc dương tính (được xác nhận bằng mô học)
N1a	IIIA1i	Di căn có kích thước lớn nhất ≤ 10 mm
N1b	IIIA1ii	Di căn có kích thước lớn nhất hơn 10 mm.
M0		Không có di căn xa.
M1	IV	Di căn xa bao gồm tràn dịch màng phổi tế bào học dương tính, di căn nhu mô gan hoặc lách, di căn đến các cơ quan ngoài ổ bụng (bao gồm hạch bẹn và hạch ngoài ổ bụng), xâm lấn xuyên thành ruột.
M1a	IVA	Tràn dịch màng phổi kèm kết quả tế bào học dương tính
M1b	IVB	Di căn vào nhu mô gan hoặc lách; di căn đến các cơ quan ngoài ổ bụng (bao gồm hạch bẹn và hạch bạch huyết bên ngoài khoang bụng); xâm lấn xuyên thành ruột.

1.3. Điều trị

Điều trị chuẩn hiện nay hay áp dụng nhất trong UTBMBT là phẫu thuật công phá u tối đa và hóa chất hỗ trợ, trong một số trường hợp như bệnh nhân thể trạng kém, tiên lượng phẫu thuật không đạt được diện cắt tối ưu có thể hóa chất tân hỗ trợ trước và phẫu thuật sau.

1.3.1. Phẫu thuật

Trong điều trị UTBMBT, phẫu thuật (PT) có vai trò rất quan trọng, được coi là phương pháp ưu tiên hàng đầu.

Mục đích của PT trong UTBT bao gồm:

- Xác định chẩn đoán mô bệnh học, đánh giá chính xác giai đoạn của bệnh.
- Sinh thiết chẩn đoán tức thì (bằng phương pháp cắt lạnh).
- Điều trị triệt để các tổn thương khu trú, giảm nguy cơ reo rắc hoặc gây di căn xa.
- Giảm thể tích, số lượng tế bào UT khi bệnh ở giai đoạn muộn, tạo điều kiện thuận lợi cho việc điều trị tiếp bằng hóa chất (HC) hay xạ trị.
- Giải quyết các biến chứng của bệnh như tắc ruột, thủng tạng, vỡ u, chảy máu.

Giai đoạn sớm, phẫu thuật triệt căn nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho hóa trị đạt hiệu quả tốt hơn, bao gồm cắt vòi-buồng trứng hai bên, cắt tử cung toàn bộ, mạc nối lớn, vét hạch, lấy dịch ổ bụng làm tế bào học và sinh thiết ngẫu nhiên phúc mạc nhiều vị trí (phúc mạc tiểu khung, rãnh đại tràng, phúc mạc vòm hoành). Đối với giai đoạn IA hoặc IC chỉ tổn thương một buồng trứng, mô bệnh học thể thuận lợi, độ mô học 1 hoặc 2, nếu bệnh nhân có nhu cầu sinh con có thể xem xét bảo tồn buồng trứng.

Phẫu thuật triệt căn nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho hóa trị đạt hiệu quả tốt hơn, góp phần đánh giá đáp ứng điều trị và điều trị triệu chứng. Giúp cung cấp các thông tin quan trọng cho việc xác nhận chẩn đoán, xếp giai đoạn bệnh.

Giai đoạn muộn, phẫu thuật ban đầu chuẩn theo các nguyên tắc phẫu thuật giai đoạn sớm, mục tiêu quan trọng là công phá u tối đa (tổn thương u còn lại <1 cm đạt công phá u tối đa tối ưu), các trường hợp có tổn thương u còn lại > 1cm được coi là công phá u không tối ưu.

Phẫu thuật lý tưởng nhất là phẫu thuật lấy được hoàn toàn u nghĩa là không còn nhìn thấy u trên đại thể. Kích thước u còn lại sau phẫu thuật lấy u

tối đa là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân UTBT. Việc phẫu thuật lấy u càng tối đa, tiên lượng càng tốt.

Tuy nhiên, phẫu thuật này có thể liên quan đến các biến chứng lớn và nguy cơ tử vong sau phẫu thuật được ước tính lên tới 6%, đặc biệt là ở giai đoạn tiến xa III - IV, khi bệnh đã lan rộng ra ngoài khung chậu. Khả năng cắt bỏ hoàn toàn khối u phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, vị trí di căn, tuổi, thể trạng của bệnh nhân, bệnh lý đi kèm, cũng như phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm và kỹ năng phẫu thuật viên [1].

1.3.2. Hóa trị

Đối với bệnh nhân UTBMBT được chẩn đoán lần đầu, hoá trị được áp dụng sau mổ (hoá trị bổ trợ) ở giai đoạn khu trú với mục đích giảm thiểu nguy cơ tái phát di căn. Với giai đoạn tiến xa hóa chất trước mổ (hoá trị tân bổ trợ) giúp giảm thể tích khối u, tạo điều kiện cho phẫu thuật đạt được tối ưu. Hóa trị bổ trợ trước thường được áp dụng 3-4 đợt, khi phẫu thuật viên đánh giá có thể phẫu thuật được nên tiến hành phẫu thuật sau đó hóa trị tiếp theo sau. Phác đồ hóa trị tương tự như trong điều trị bổ trợ, một số nghiên cứu không thấy lợi ích sống thêm so với phẫu thuật trước sau đó hóa trị bổ trợ [1].

Đối với bệnh nhân tái phát di căn, hóa trị đóng vai trò chính, đặc biệt đối với trường hợp không còn chỉ định phẫu thuật, với mục đích điều trị triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và thời gian sống cho người bệnh. Việc điều trị thường được dựa trên khoảng thời gian không tiến triển sau điều trị ban đầu, chia ra 2 nhóm chính: kháng platinum (bệnh tiến triển trong 6 tháng sau hóa trị có platinum), nhạy platinum (bệnh tiến triển sau dùng hóa trị có platinum trên 6 tháng).

Vào thời kỳ đầu, alkyl hóa là nhóm hóa chất đầu tiên được chứng minh có lợi ích trong điều trị UTBMBT. Tiếp theo đó, hóa trị UTBMBT đã có những tiến bộ đáng kể, có những cột mốc quan trọng cải thiện sống còn cho người

bệnh, đặc biệt là sự ra đời của cisplatin vào năm 1976 và đã trở thành nền tảng trong hóa trị UTBMBT. Các liệu pháp kết hợp dựa trên cisplatin đã được tiến hành nghiên cứu. Năm 1993, thử nghiệm GOG111 với kết quả vượt trội cải thiện thời gian sống thêm của phác đồ kết hợp cisplatin và paclitaxel so với các hóa chất khác đã thiết lập phác đồ hóa trị tiêu chuẩn hiện tại giữa platinum và taxane. Các thử nghiệm tiếp theo như GOG158, AGO-OVAR3 đã chứng minh hiệu quả tương đương của cisplatin và carboplatin [14]. Tuy nhiên, vì carboplatin có ít tác dụng phụ hơn so với cisplatin nên đã dần thay thế cisplatin trong hầu hết các trường hợp UTBMBT có chỉ định điều trị hóa chất platinum. Phác đồ paclitaxel – carboplatin đã được chứng minh mang lại hiệu quả tương đương về PFS và OS, độc tính ít hơn so với phác đồ docetaxel – carboplatin, và trở thành phác đồ hóa chất được khuyến cáo ưu tiên trong điều trị UTBMBT.

Ngoài hóa trị đường tĩnh mạch, trong điều trị UTBMBT còn sử dụng hóa trị màng bụng thông thường và hóa trị màng bụng tăng nhiệt độ (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - HIPEC) áp dụng cho bệnh nhân đã được phẫu thuật tối ưu, giúp cải thiện thời gian sống thêm cho người bệnh. Tuy nhiên đây là một kỹ thuật khó, nhiều biến chứng, hiện tại cũng chưa được áp dụng điều trị tại bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.

1.3.3. Điều trị đích

Cùng với sự phát triển hiểu biết về sinh học trong UTBMBT, một số thuốc trong điều trị đích UTBMBT đã được đưa vào sử dụng như thuốc ức chế tăng sinh mạch bevacizumab, thuốc ức chế PARP... trong điều trị duy trì hoặc điều trị trong bệnh tái phát di căn giúp cải thiện kết quả điều trị cho người bệnh.

**** Bevacizumab:***

Được lựa chọn điều trị với ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn II - IV với các chỉ định:

- Kết hợp với hóa trị trong điều trị hỗ trợ và duy trì sau đó giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển [12].

- Trong điều trị hỗ trợ trước, các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của bổ sung bevacizumab so với phác đồ hóa trị đơn thuần phần lớn đang dừng ở nghiên cứu phase II như nghiên cứu ANTHALYA, GEICO 1205/NOVA bước đầu mang lại kết quả khả quan: kết hợp với hóa trị trong điều trị hỗ trợ trước giúp tăng tỷ lệ phẫu thuật tối ưu so với hóa trị đơn thuần. Nghiên cứu MITO 16A-MaNGO OV2A là một nghiên cứu trên bệnh nhân UTBMBT tiến triển được điều trị kết hợp bevacizumab, paclitaxel và carboplatin bước đầu đem lại hiệu quả [13].

- Phối hợp với olaparip được chỉ định điều trị duy trì ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển có đột biến BRCA1/BRCA2 và suy giảm chức năng tái tổ hợp tương đồng HRD sau hóa trị hỗ trợ.

- Duy trì khi bệnh tái phát: Bevacizumab là lựa chọn duy trì cả nhóm kháng và nhạy platinum.

** Thuốc ức chế PARP:*

Điều trị duy trì sau phẫu thuật và hóa trị có platinum đạt đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn với nhóm UTBM thanh dịch độ cao, ung thư nội mạc tử cung độ 2,3, UTBM tế bào sáng, carcinosarcoma giai đoạn III – IV có đột biến BRCA và suy giảm chức năng tái tổ hợp tương đồng HRD (homologous recombination deficiency). Điều trị duy trì khi bệnh tái phát nhạy platinum bất kể tình trạng đột biến BRCA.

1.3.4. Điều trị nội tiết

Điều trị nội tiết cho những trường hợp ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung và thanh dịch độ thấp, có thể được xem xét cho những bệnh nhân tái phát không có triệu chứng hoặc bệnh nhân cân nhắc hóa trị.

1.4. Hóa trị hỗ trợ trong UTBMBT giai đoạn IIIC-IV

Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) giai đoạn IIIC–IV thường được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, khi bệnh đã lan tràn trong ổ bụng hoặc có di căn xa. Phẫu thuật giảm u tối đa là bước điều trị nền tảng, tuy nhiên do đặc điểm

lan tỏa của bệnh, hầu hết bệnh nhân đều cần điều trị toàn thân bằng hóa chất để tiêu diệt các tế bào ung thư vi thể còn sót lại. Vì vậy, hóa trị là một phần bắt buộc trong điều trị UTBMBT giai đoạn tiến xa, bao gồm hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật hoặc hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật tùy theo khả năng can thiệp phẫu thuật của người bệnh

*Hóa trị bổ trợ:

Được chỉ định cho các bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIC–IV có thể phẫu thuật được, sau phẫu thuật công phá u tối đa đã cắt bỏ được toàn bộ hoặc gần hết tổn thương đại thể (u tồn dư ≤ 1 cm).

*Hóa trị tân bổ trợ:

Được chỉ định trước phẫu thuật, khi đánh giá ban đầu cho thấy không thể phẫu thuật giảm u tối đa ngay từ đầu, cụ thể:

Khối u lan rộng khắp phúc mạc, dính nhiều tạng, hoặc di căn xa: gan, lách, mạc treo...

Dịch cổ trướng nhiều, thể trạng yếu, không đủ điều kiện gây mê phẫu thuật dài.

Sau 3 chu kỳ đầu, bệnh nhân được đánh giá đáp ứng bằng hình ảnh và nồng độ CA-125:

Nếu đáp ứng tốt → tiến hành phẫu thuật giảm u Sau đó tiếp tục 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ còn lại.

Trong suốt nhiều thập kỷ, các phác đồ hóa trị (HT) được sử dụng để điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa đã có những bước tiến lớn, đầu tiên là sự ra đời của các tác nhân platinum và lần thứ hai là sự ra đời của nhóm taxane. Vào giữa những năm 1980, có hai nghiên cứu đã chứng minh rằng việc bổ sung cisplatin với sự kết hợp của doxorubicin và cyclophosphamide (CAP) đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống không tiến triển. Các nghiên cứu tiếp theo không cho thấy bất kỳ sự

khác biệt nào có liên quan về mặt lâm sàng trên hiệu quả giữa phối hợp hai thuốc (chủ yếu là cisplatin và cyclophosphamide) và phối hợp nhiều loại thuốc, mà phần lớn bao gồm anthracyclines. Kết quả là, kết hợp cisplatin và cyclophosphamide đã được xem xét liệu pháp tiêu chuẩn để điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn tiến triển trong suốt những năm 1990.

Việc thay thế cyclophosphamide bằng paclitaxel trong liệu pháp đầu tay đánh dấu bước tiến lớn tiếp theo trong điều trị hiệu quả đối với ung thư buồng trứng tiến triển, như được báo cáo lần đầu tiên trong một nghiên cứu bởi Hội Ung thư Phụ khoa (GOG) và xác nhận bởi một nghiên cứu liên nhóm Châu Âu-Canada. Phác đồ kết hợp paclitaxel và cisplatin vượt trội hơn so với phác đồ cyclophosphamide và cisplatin về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm toàn bộ và không có tiến triển. Sự kết hợp giữa paclitaxel và cisplatin đã trở thành tiêu chuẩn liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư buồng trứng.

Vì tính khả thi, hiệu quả không thua kém và giảm nhẹ về độc tính của phác đồ Paclitaxel- Carboplatin (TC) trong các nghiên cứu pha I /II, hai thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III ngẫu nhiên đã được thực hiện: thử nghiệm GOG 158 và thử nghiệm AGO- OVAR-3. Cả hai thử nghiệm đều chứng minh hiệu quả không thua kém khi kết hợp carboplatin và paclitaxel so với cisplatin và paclitaxel, trong khi khả năng dung nạp tốt hơn và độc tính hơn. Từ kết quả của các thử nghiệm lâm sàng, phác đồ carboplatin và paclitaxel đã trở thành điều trị tiêu chuẩn trong điều trị hỗ trợ UTBMBT giai đoạn tiến xa sau phẫu thuật và chưa thể thay thế.

Những năm gần đây, sử dụng phối hợp TC với các thuốc điều trị đích đang có xu hướng áp dụng rộng rãi trong UTBT tiến xa, sau khi hai nghiên cứu lớn được công bố, vai trò của Bevacizumab thể hiện được sự ưu thế hơn khi kết hợp cùng hoá chất trong giai đoạn tấn công và tiếp tục duy trì đơn độc, có sự cải thiện PFS và không gây ra những tác dụng phụ nặng nề hơn so với phác đồ

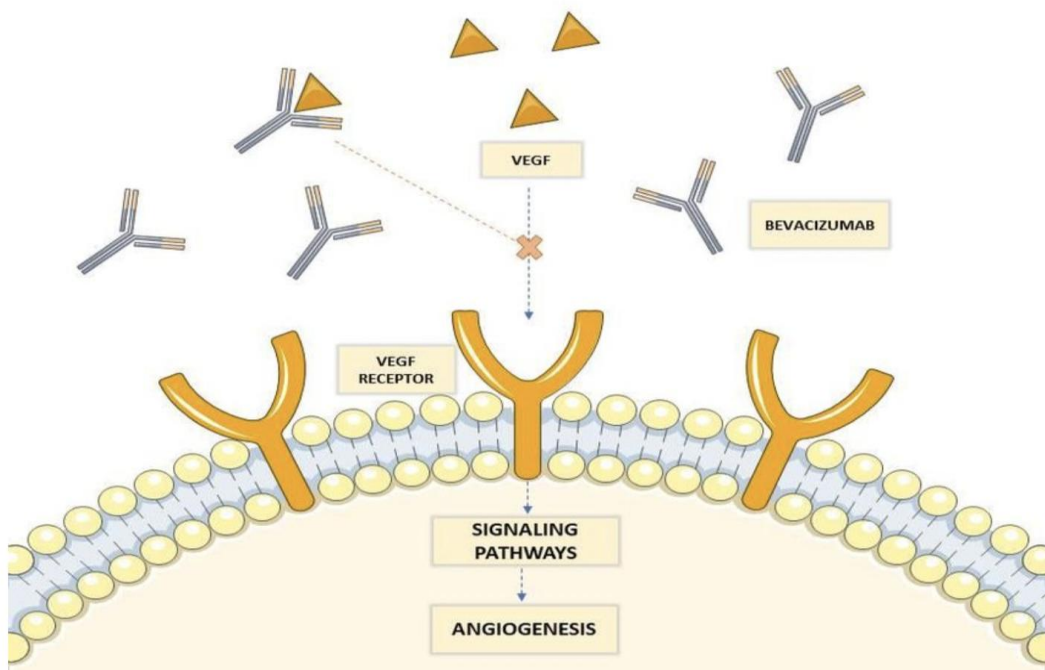
TC. Do đó, Bevacizumab được các Hiệp hội ung thư lớn trên thế giới khuyến cáo sử dụng ở nhóm bệnh nhân này.

Đặc điểm thuốc dùng trong nghiên cứu

* Bevacizumab

- **Mô tả thuốc:** Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng nhân hoá tái tổ hợp gắn chọn lọc và trung hoà hoạt tính sinh học của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu người (chủ yếu VEGF-A).

- **Cơ chế tác dụng:** Bevacizumab ngăn không cho VEGF gắn với thụ thể của nó, Flt-1 và KDR, trên bề mặt tế bào nội mạc. Sự trung hòa hoạt tính sinh học của VEGF làm giảm sinh mạch của khối u, vì vậy ức chế sự tăng trưởng của khối u, thuốc ngăn chặn diễn tiến bệnh di căn và làm giảm tính thấm vi mạch.



Hình 1. 1. Cơ chế tác dụng của Bevacizumab

- Chỉ định điều trị:

+ Ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát giai đoạn III hoặc IV sau phẫu thuật.

+ Ung thư biểu mô buồng trứng, ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát tái phát di căn nhạy hoặc không nhạy platinum.

+ Ung thư đại trực tràng di căn.

+ Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, không tế bào vảy tiến triển di căn hoặc tái phát.

- Độc tính:

Các tác dụng không mong muốn bao gồm: Tăng huyết áp, protein niệu, thuyên tắc động tĩnh mạch, thủng đường tiêu hoá, chậm lành vết thương.

*** Paclitaxel**

- **Cơ chế tác dụng:** Paclitaxel là thuốc chống ung thư thuộc nhóm taxane với cơ chế tác dụng độc thoi phân bào độc đáo. Thuốc gắn vào tiểu đơn vị β -tubulin của vi ống và thúc đẩy quá trình polyme hóa tubulin thành vi ống, đồng thời ổn định cấu trúc vi ống đã hình thành, ngăn chặn quá trình phân hủy vi ống bằng cách làm tăng độ ổn định động học của chúng, dẫn đến rối loạn nghiêm trọng các chức năng của thoi phân bào trong quá trình phân chia tế bào, ngăn cản sự phân ly nhiễm sắc thể và cuối cùng gây chết tế bào theo chương trình.

- **Chỉ định:** ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư cổ tử cung tiến triển, ung thư đầu cổ tái phát hoặc di căn, ung thư bàng quang tiến triển, ung thư tuyến tụy, u hắc tố ác tính, và sarcoma Kaposi liên quan AIDS.

- Độc tính:

+ Úc chế tủy xương: Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu

+ Buồn nôn và nôn: có thể kiểm soát được bằng các thuốc chống nôn tiêu chuẩn.

+ Phản ứng quá mẫn: Phản ứng quá mẫn cấp là một tác dụng phụ đáng lưu ý của paclitaxel. Các biểu hiện bao gồm khó thở, co thắt phế quản, tụt huyết áp, mày đay và ban đỏ da.

+ **Độc tính thần kinh:** Bệnh lý thần kinh ngoại biên là tác dụng phụ tích lũy quan trọng, biểu hiện chủ yếu là tê bì đầu chi, giảm cảm giác và đau thần kinh. Tỷ lệ xuất hiện và mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào liều tích lũy.

+ **Các độc tính khác:** Rụng tóc phổ biến (>80% bệnh nhân), đau khớp-đau cơ tạm thời, phù, mệt mỏi, và hiếm gặp hơn là rối loạn nhịp tim (nhịp chậm xoang, block nhĩ thất)

* **Carboplatin**

- **Cơ chế tác dụng:** Carboplatin thuộc nhóm thuốc tác nhân alkyl hóa dựa trên bạch kim, hoạt động bằng cách liên kết cộng hóa trị với DNA thông qua vị trí N7 của các base purin. Sau khi xâm nhập vào tế bào, carboplatin trải qua phản ứng thủy phân vòng cyclobutane dicarboxylate, tạo ra các phức hợp bạch kim tích điện dương có hoạt tính. Quá trình này dẫn đến hình thành các liên kết chéo nội mạch và liên kết chéo giữa các mạch DNA, gây gián đoạn quá trình sao chép và phiên mã DNA, đồng thời ức chế tổng hợp RNA và protein. Tổn thương DNA này kích hoạt con đường chết tế bào theo chương trình.

- **Chỉ định:** Carboplatin được chỉ định điều trị nhiều loại ung thư bao gồm: ung thư biểu mô buồng trứng (giai đoạn tiến triển hoặc tái phát), ung thư nội mạc tử cung, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư vòm họng, ung thư vú di căn, ung thư bàng quang.

- **Độc tính**

+ **Ức chế tủy xương:** Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu cũng thường gặp nhưng mức độ nhẹ hơn so với giảm tiểu cầu.

+ **Buồn nôn và nôn:** Thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và có thể kiểm soát tốt bằng các thuốc chống nôn hiện đại.

+ **Độc tính thận:** ít gây độc tính thận. Tăng creatinine máu và tăng ure máu hiếm gặp khi dùng liều thông thường. Tuy nhiên có hạ natri máu, hạ kali máu và hạ magie máu, đặc biệt ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận sẵn có.

+ Các độc tính khác: Hiếm gặp hơn bao gồm phản ứng dị ứng, độc tính tim mạch, độc tính thần kinh ngoại biên.

1.5. Một số nghiên cứu về điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa

***Trên thế giới**

Đã có một số nghiên cứu lâm sàng lớn về sử dụng phác đồ bộ đôi hóa chất có chứa Platinum kết hợp với Bevacizumab trong điều trị hỗ trợ UTBMBT giai đoạn tiến xa.

Nghiên cứu ở Hoa Kỳ của tác giả Tymothy J.Peren và các cộng sự từ năm 2006 – 2009 (ICON-7) tiến hành trên 1528 BN UTBMBT lựa chọn nhóm BN giai đoạn I-IIA có yếu tố nguy cơ cao (thể mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào sáng, mô học độ 3), giai đoạn IIB - IV (có hoặc không thể phẫu thuật công phá u tối đa) chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Điều trị Paclitaxel - Carboplatin 06 chu kỳ và điều trị Paclitaxel/Carboplatin 06 chu kỳ kết hợp Bevacizumab 17 chu kỳ mỗi 3 tuần, với liều Bevacizumab 7,5mg/kg cân nặng, đánh giá sau 19,4 tháng. PFS của nhóm điều trị Bevacizumab cải thiện 2 tháng so với nhóm không điều trị. Tuy nhiên, theo dõi 48,9 tháng, nghiên cứu này đưa ra kết luận không có sự khác biệt giữa OS và PFS của 2 nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, ở nhóm nguy cơ cao (UTBM tế bào sáng và mô học độ 3), PFS và OS đều được cải thiện ở nhóm sử dụng Bevacizumab [9]. Tuy nhiên, ở GOG 218, những bệnh nhân tăng CA12-5 dai dẳng sau khi trở về bình thường ở thời điểm kết thúc HT, được xem là bệnh tiến triển trong khi ICON 7 không lựa chọn chất chỉ điểm u là yếu tố đánh giá.

Nghiên cứu ở Hoa Kỳ của tác giả Krishnansu S Tewari và các cộng sự (GOG-218) tiến hành trên 1873 BN UTBMBT giai đoạn III đã phẫu thuật còn tồn dư u và giai đoạn IV đã phẫu thuật giảm gánh nặng u, khi điều trị hỗ trợ được chia ngẫu nhiên thành ba nhóm tỷ lệ 1:1:1 bao gồm phác đồ TC trong 6 chu kỳ mỗi 3 tuần; TC trong 6 chu kỳ + Bevacizumab (chu kỳ 2-6) mỗi 3 tuần và duy trì giả dược từ chu kỳ 7 đến 22; TC trong 6 chu kỳ + Bevacizumab (chu

kỳ 2-22) mỗi 3 tuần, với liều chung Bevacizumab là 15mg/kg cân nặng. Theo dõi sau 17,4 tháng, kết quả nghiên cứu đưa ra không có sự khác biệt thời gian sống thêm ở những các nhóm bệnh nhân điều trị hóa chất đơn thuần và nhóm có sử dụng phối hợp Bevacizumab. Tuy nhiên, khi so sánh PFS của nhóm bệnh nhân có sử dụng Bevacizumab (chu kỳ 2-22) đạt được 14,1 tháng so với 10,3 tháng ở nhóm bệnh nhân chỉ sử dụng hóa chất. Khi so sánh dưới nhóm gồm thể trạng, tuổi tác, typ mô bệnh học và độ mô học Bevacizumab đều cải thiện được PFS, tuy nhiên không có sự khác biệt về OS giữa các nhóm nghiên cứu, so sánh độc tính giữa các nhóm điều trị, việc sử dụng Bevacizumab không làm tăng đáng kể các độc tính nghiêm trọng [20].

***Tại Việt Nam**

Năm 2022, tác giả Lê Thanh Đức cùng cộng sự dựa trên nghiên cứu 105 bệnh nhân UTBMBT giai đoạn III được điều trị phẫu thuật và hóa trị bổ trợ Paclitaxel-Carboplatin kết luận trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển đạt 18 tháng (95%CI = 14,1 đến 21,9 tháng) [2].

Năm 2022, tác giả Nguyễn Thị Mai Lương và CS đã nghiên cứu 52 bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIC, IV được hóa trị bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội cho tỷ lệ 92,3% bệnh đáp ứng, 7,7% bệnh giữ nguyên sau 3 chu kỳ hóa trị [3].

Năm 2023, tác giả Nguyễn Thị Thanh Loan và cộng sự đã nghiên cứu 69 bệnh nhân UTBMBT giai đoạn tiến xa không thể phẫu thuật tối ưu ngay từ đầu được hóa trị tân bổ trợ phác đồ paclitaxel- carboplatin. Kết quả 95,7% bệnh nhân đáp ứng một phần trên lâm sàng, 4,3% bệnh giữ nguyên. Tỷ lệ đạt phẫu thuật tối ưu là 92,8% [16]. Năm 2023, tác giả Nguyễn Mậu Thái dựa trên nghiên cứu 39 bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIB-IIIC được điều trị phẫu thuật và hóa trị bổ trợ Bevacizumab-Paclitaxel-Carboplatin kết luận trung vị PFS đạt được là 26 tháng (95%CI = 18,6 đến 33,5 tháng). Tác dụng phụ chủ yếu là hạ bạch cầu trung tính, hạ tiểu cầu độ I-II, không có độc tính gan, thận, tăng huyết

áp từ độ 3 trở lên được ghi nhận, không có trường hợp nào phải ngừng điều trị [4].

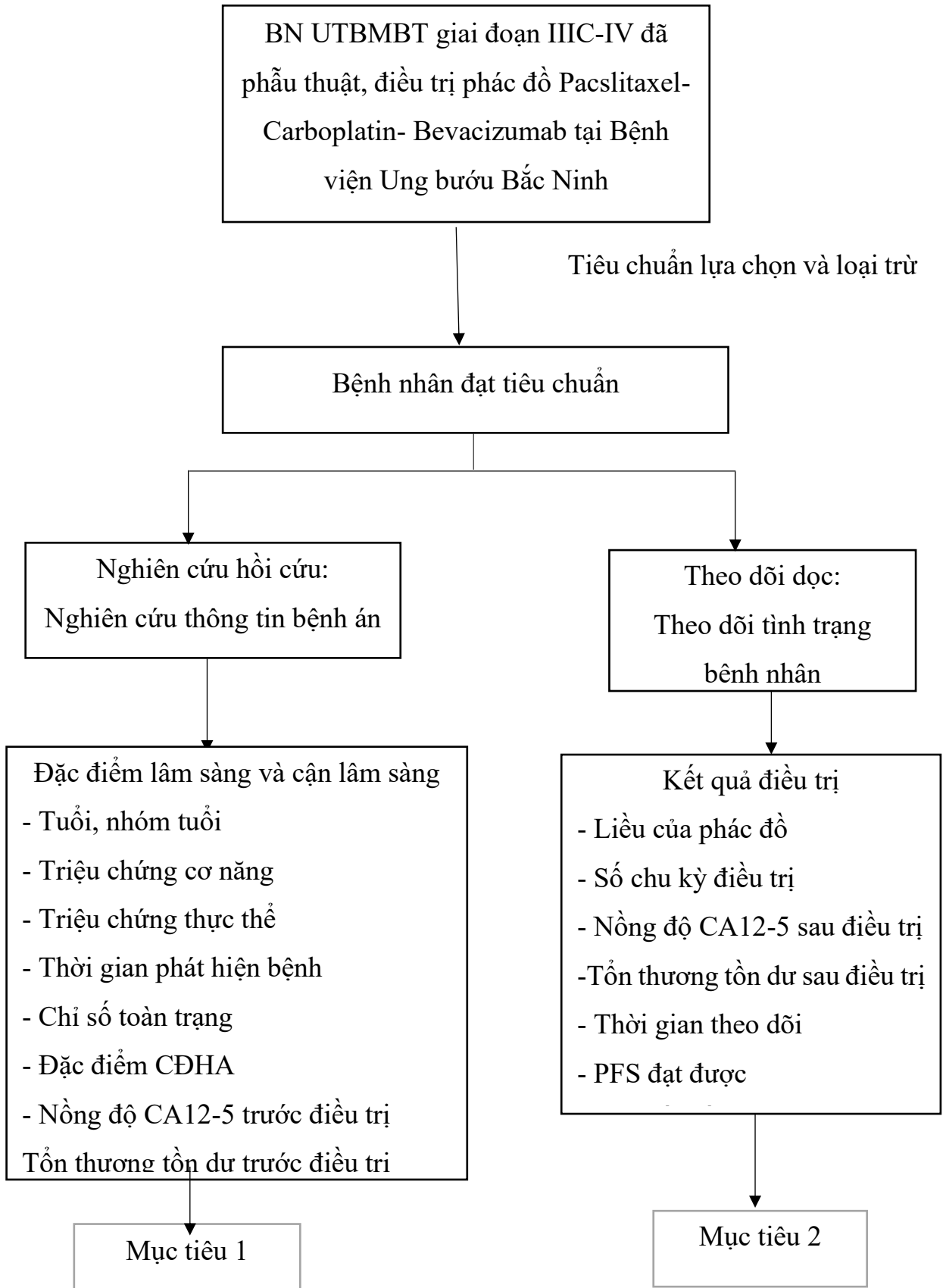
1.6. Tình hình điều trị ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.

Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh là cơ sở chuyên khoa đầu ngành của tỉnh trong lĩnh vực điều trị ung thư, gồm 20 khoa phòng và 257 cán bộ viên chức và người lao động, điều trị đa dạng các mặt bệnh ung thư: vú, buồng trứng, tuyến giáp, đầu cổ, tiêu hóa..., với các phương pháp điều trị: Phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích, nội tiết và chăm sóc giảm nhẹ. Mỗi năm, bệnh viện tiếp nhận 20- 30 ca ung thư buồng trứng mới, đa phần được chẩn đoán ở giai đoạn III–IV.

Phác đồ Paclitaxel–Carboplatin được triển khai thường quy từ khi bệnh viện thành lập cho tới nay và đạt hiệu quả nhất định. Từ tháng 01/2024, bệnh viện chính thức áp dụng phác đồ Paclitaxel–Carboplatin–Bevacizumab trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân UTBMBT giai đoạn tiến xa, theo hướng dẫn của Bộ Y tế và Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) năm 2024.

Do phác đồ mới được triển khai, số liệu đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn còn hạn chế. Việc nghiên cứu, tổng kết và phân tích kết quả điều trị tại bệnh viện là cần thiết. Tội nghiên cứu đề tài này nhằm đánh giá kết quả điều trị UTBMBT giai đoạn tiến xa bằng phác đồ Paclitaxel–Carboplatin - Bevacizumab giúp hoàn thiện phác đồ, nâng cao hiệu quả điều trị và xây dựng cơ sở khoa học cho các nghiên cứu tiếp theo.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIC-IV đã phẫu thuật và điều trị hỗ trợ bằng phác đồ Paclitaxel- Carboplatin - Bevacizumab từ tháng 1/2024 đến 1/2026.

2.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 3/2026 đến tháng 8/2026 tại bệnh viện Ung Bướu Bắc Ninh.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTBMBT giai đoạn IIIC - IV đã phẫu thuật được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin - Bevacizumab.
- + Có hồ sơ bệnh án ghi chép đầy đủ, được điều trị tối thiểu 3 chu kỳ.
- + Không có bệnh ung thư khác kèm theo.
- + Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Bệnh nhân có chống chỉ định hoặc dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc trong phác đồ.
- + Mắc các bệnh lý cấp hoặc mãn tính có nguy cơ tử vong gần.
- + Bệnh nhân bỏ điều trị.

2.3. Thiết kế

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc.

2.4. Cỡ mẫu

Dự kiến 31 bệnh nhân

2.5. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ

2.6. Phương pháp thu thập số liệu

- Thông tin đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm bệnh nhân nhập viện được ghi chép trong hồ sơ bệnh án.

- Thông tin kết quả điều trị

- Thông qua khám lại, gọi điện, tra cứu hồ sơ bệnh án.

2.7. Các chỉ số, biến số của nghiên cứu

2.7.1. Các chỉ số, biến số đáp ứng mục tiêu 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2. 1. Các chỉ số, biến số đáp ứng mục tiêu 1

Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Công cụ thu thập số liệu
Tuổi	Tuổi tại thời điểm chẩn đoán.(Tính theo năm dương lịch) Chia thành 02 nhóm < 60 tuổi: Tuổi chưa mãn kinh, ≥ 60 tuổi: Tuổi mãn kinh	Biến liên tục; phân nhóm: <60, ≥60	Hồ sơ bệnh án
Thời gian phát hiện bệnh	Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi nhập viện	Biến liên tục; phân nhóm: < 3 tháng; 3-6 tháng, > 6 tháng	Hồ sơ bệnh án
ECOG	Điểm ECOG trước điều trị	Biến phân loại: 0,1,2,3,4	Hồ sơ bệnh án

Triệu chứng cơ năng.	Ghi nhận từng triệu chứng: bụng to, đau hạ vị, ra máu âm đạo, chán ăn, sụt cân, hạch (bẹn, thượng đòn)	Biến nhị phân	Hồ sơ bệnh án
Triệu chứng thực thể	Tồn tại khối sờ thấy, hạch, cổ trướng, hoặc không có triệu chứng	Biến nhị phân	Khám lâm sàng, siêu âm, CT
Số lượng u trên CDHA trước mổ	Số khối trên phim: một khối; nhiều khối; dịch ổ bụng	Biến phân loại	<i>Kết quả của CT; MRI/siêu âm trước mổ</i>
Tính chất u trên CDHA trước mổ	Mô tả: u đặc, u nang, cổ trướng, U có vách/nhú trong nang	Biến phân loại	<i>Kết quả của CT/siêu âm</i>
Nồng độ chất chỉ điểm u: CA12-5.	Nồng độ CA-125 huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán, trước chu kỳ hóa trị đầu tiên(giảm, < 35 U/ml, Trung bình (U/ml)	Biến liên tục; phân nhóm: ≤ 35 (Không tăng), >35 (tăng)	<i>Kết quả xét nghiệm miễn dịch</i>
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn theo FIGO IIIC; IV	Biến phân loại	Hồ sơ bệnh án
Nồng độ chất chỉ điểm CA12-5 sau điều trị	Nồng độ CA-125 huyết thanh sau điều trị (giảm, < 35 U/ml, Trung bình (U/ml)	Biến liên tục phân nhóm: Không tăng ≤ 35 ; Tăng >35)	Hồ sơ bệnh án

Tổn thương tồn dư trên hình ảnh	Có hay không tổn thương còn lại sau phẫu thuật trước điều trị	Biến phân loại	Siêu âm / CT / MRI
Thẻ mô bệnh học	Loại mô bệnh học được kết luận theo phân loại WHO 2020 gồm: Biểu mô thanh dịch Nội mạc Tế bào sáng	Biến phân loại	Hồ sơ bệnh án

2.7.2. Các chỉ số, biến số đáp ứng mục tiêu 2: Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn

Bảng 2. 2. Các chỉ số, biến số đáp ứng mục tiêu 2

Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Công cụ thu thập số liệu
Liều hóa chất điều trị so với liều chuẩn	> 90% 85 – 90%	Biến danh mục	Hồ sơ bệnh án
Liều Bevacizumab	Liều sử dụng (7.5 mg/kg hoặc 15 mg/kg)	Biến phân loại	Hồ sơ bệnh án
Số chu kỳ hoàn thành điều trị	Tổng số chu kỳ hóa trị bệnh nhân được truyền (<6 Chu kỳ; ≥ 6 chu kỳ; Trung bình (Chu kỳ))	Biến định lượng	Hồ sơ bệnh án

Thay đổi CA-125 sau điều trị	So sánh CA-125 trước và sau điều trị: giảm; < 35 U/ml ; Trung bình (U/ml)	Biến phân loại Giảm ($\geq 50\%$ hoặc trở về bình thường), Không tăng, Tăng	Hồ sơ bệnh án
Tổn thương tồn dư trên hình ảnh sau điều trị	Có hay không tồn thương còn lại sau phẫu thuật trước điều trị	Biến phân loại	Siêu âm / CT / MRI
Thời gian theo dõi	Khoảng thời gian từ khi bắt đầu hóa trị đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong	Biến định lượng (tháng)	sổ theo dõi điều trị
Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)	Khoảng thời gian từ khi bắt đầu hóa trị đến khi bệnh tái phát, tiến triển hoặc tử vong.	Biến định lượng (tháng)	sổ theo dõi điều trị

Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học	Hạ bạch cầu hạt	- Độ 1 - Độ 2	Biến thứ hạng	
	Hạ tiểu cầu	- Độ 3		
	Thiếu máu	- Độ 4		
Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học	Tăng creatinin	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	<i>Hồ sơ bệnh án</i>
	Tăng men gan	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	<i>Hồ sơ bệnh án</i>
	Nôn	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	<i>Hồ sơ bệnh án</i>
	Buồn nôn	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3	Biến thứ hạng	<i>Hồ sơ bệnh án</i>
	Tiêu chảy	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	<i>Hồ sơ bệnh án</i>
	Rụng tóc	- Độ 1 - Độ 2	Biến thứ hạng	<i>Hồ sơ bệnh án</i>

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học	Thần kinh ngoại biên	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	Hồ sơ bệnh án
	Tăng huyết áp	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	Hồ sơ bệnh án
	Xuất huyết	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	Hồ sơ bệnh án
Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học	Protein niệu	- Độ 1 - Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	Hồ sơ bệnh án
	Thủng ruột	- Độ 2 - Độ 3 - Độ 4	Biến thứ hạng	Hồ sơ bệnh án

2.8. Quy trình kỹ thuật

Bước 1: Xác định bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu

Bệnh nhân thuộc nghiên cứu được lựa chọn theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ đã nêu trên.

Bước 2: Thu thập thông tin trước điều trị

Thông tin bệnh nhân trước điều trị được ghi nhận theo biến số, chỉ số sau:

* Đặc điểm lâm sàng

- Tên, tuổi
- Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến khi nhập viện
- Đánh giá toàn trạng: theo chỉ số PS (ECOG) (phụ lục 3)
- Các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân:
 - + Đau bụng, chướng bụng
 - + Mệt mỏi, sút cân
 - + khó thở
 - + Sờ thấy u, hạch
 - + Ra máu âm đạo
 - + Sờ thấy u
 - + Sờ thấy hạch

* Đặc điểm cận lâm sàng

- Chụp CT, MRI: đánh giá trước điều trị và sau mỗi 3 chu kỳ hoặc khi có dấu hiệu bệnh tiến triển.

- + Xác định vị trí u, kích thước u (đơn vị: mm)
- + Xác định vị trí, kích thước hạch trên phim (đơn vị: mm)
- + Xác định di căn

Chụp MRI, CT: xác định vị trí, kích thước u, hạch, di căn

- Thể MBH:

- + UTBM thanh dịch độ cao
- + UTBM thanh dịch độ thấp
- + UTBM tế bào sáng
- + UTBM dạng nội mạc
- + UTBM tuyến không đặc hiệu

- Các xét nghiệm khác

+ Xét nghiệm máu: Công thức máu, chức năng gan, thận, ... trước mỗi đợt điều trị nhằm đánh giá độc tính của phác đồ cũng như điều kiện để hóa trị đợt tiếp theo.

+ Xác định nồng độ CA-125 trong máu trước mỗi đợt điều trị và sau 3 chu kỳ.

Bước 3: Tiến hành điều trị toàn thân

Mô tả phương pháp điều trị:

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC-IV sau phẫu thuật công phá u tối đa được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ Paclitaxel – Carboplatin - Bevacizumab sau 4 tuần:

Bảng 2. 3. Phác đồ Paclitaxel – Carboplatin - Bevacizumab

Chu kì: 1		
Thuốc	Liều dùng	Cách dùng
Paclitaxel	175 mg/m ²	Pha trong dung dịch Natri clorid 0.9%. Truyền tĩnh mạch (TM) trong vòng 3 giờ.
Carboplatin	6 AUC	Pha trong dung dịch Natri clorid 0.9% hoặc Glucose 5% đạt nồng độ 10mg/ml truyền TM trong vòng 30-60 phút. Lưu ý chỉnh liều trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, hệ tạo huyết.
Chu kì: 2 - 6		
Paclitaxel	175 mg/m ²	Pha trong dung dịch Natri clorid 0.9% để đạt nồng độ 0,3-1,2 mg/ml. Truyền tĩnh mạch trong vòng 3 giờ.
Carboplatin	6 AUC	Pha trong dung dịch Natri clorid 0.9% hoặc Glucose 5% đạt nồng độ 10mg/ml truyền TM trong vòng 30-60 phút. Lưu ý chỉnh liều trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thận, hệ tạo huyết.

Bevacizumab	15mg/kg hoặc 7,5mg/kg	Pha trong dung dịch Natri clorid 0.9%. Truyền TM ở chu kỳ đầu tiên trong vòng 90 phút, các chu kỳ sau đó giảm thời gian trong vòng 60 phút, 30 phút.
Các chu kỳ tiếp theo		
Bevacizumab	15mg/kg hoặc 7,5mg/kg	Pha trong dung dịch Natri clorid 0.9%. Truyền TM trong vòng 30 phút. Bevacizumab được sử dụng đến 22 chu kỳ (liều 15mg/kg) hoặc 17 chu kỳ (liều 7,5mg/kg) hoặc đến khi bệnh tiến triển.

Chu kỳ 21 ngày

Đánh giá đáp ứng sau mỗi 3 chu kỳ: Khám lâm sàng, xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh.

- Đánh giá bệnh tiến triển: Phát hiện tiến triển qua khám lâm sàng, cận lâm sàng (tăng CA12-5 dai dẳng sau khi đã hoàn thành điều trị HC hoặc trên chẩn đoán hình ảnh).

- Phương pháp đánh giá: đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển theo phương pháp Kaplan – Meier.

- Đánh giá các yếu tố liên quan đến lợi ích điều trị: nhóm tuổi, giai đoạn bệnh, thể giải phẫu bệnh, liều Bevacizumab.

- Dự phòng phản ứng trước truyền:

+ Dimedrol 10mg x 5 ống

+ Dexamethason 4mg x 5 ống

- Chống nôn:

+ Ondansetron 8mg x 2 ống

+ Hoặc Granisetron 1mg x 1 ống

+ Hoặc Palonosetron 0,25mg x 1 ống

- Bệnh nhân sẽ được điều trị 6 chu kỳ sau khi phẫu thuật với ít nhất 3 chu kỳ điều trị với Bevacizumab được sử dụng.

- Kế hoạch điều chỉnh liều:

Với độc tính trên hệ tạo huyết:

Tạm dừng điều trị khi hạ bạch cầu độ 3, hoặc tiểu cầu <100 G/l cho tới khi bạch cầu trung tính $\geq 1,5$ G/L và tiểu cầu ≥ 100 G/L, và giảm liều lần tới còn 85% liều ban đầu.

Với độc tính trên gan thận

Tạm dừng điều trị khi có độc tính độ 3,4 trên gan thận. Khi hồi phục dùng liều 85% liều trước đó. Nếu độc tính độ 3, 4 lặp lại => dừng điều trị.

Bước 4: Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ

- Thời điểm đánh giá: đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 chu kỳ hóa trị, hoặc nếu lâm sàng có chỉ định (nghi ngờ bệnh tiến triển)

- Đánh giá theo các thông tin thu được về lâm sàng và cận lâm sàng.

- Đánh giá đáp ứng với điều trị hóa chất:

+ Đáp ứng cơ năng: sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng trên lâm sàng.

+ Đáp ứng thực thể: đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc (RECIST- Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) phiên bản 1.1 (*Phụ lục 2*).

Nếu bệnh đáp ứng hoặc giữ nguyên => Điều trị tiếp theo phác đồ.

- Nếu bệnh tiến triển: Phát hiện tiến triển qua khám lâm sàng hoặc sự thay đổi nồng độ CA 125 máu sau 3 chu kỳ hóa chất hoặc trên chẩn đoán hình ảnh.

> Hội chẩn đa chuyên khoa, chuyển phác đồ điều trị, điều trị theo tình trạng bệnh nhân

- Phương pháp đánh giá: đánh giá thời gian sống bệnh không tiến triển theo phương pháp Kaplan - Meier (phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất).

- Đánh giá các yếu tố liên quan đến lợi ích điều trị: nhóm tuổi, giai đoạn bệnh, thể giải phẫu bệnh, liều Bevacizumab.

+ Đánh giá độc tính qua khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng sau từng chu kì điều trị (dựa trên CTCAE 5.0). (Phụ lục 3)

2.9. Phương pháp phân tích số liệu

- Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Đối với biến định tính: sử dụng test so sánh χ^2 . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

- Đối với biến định lượng: so sánh giá trị trung bình giữa hai nhóm bằng T test.

- Các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Phân tích thời gian sống thêm sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan - Meier, khi so sánh sử dụng Logrank test (test kiểm định giả thuyết về sự khác biệt trong thời gian sống bệnh không tiến triển của nhóm đối tượng).

2.10. Vấn đề đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được thông qua hội đồng khoa học của Bệnh viện.

- Nghiên cứu không ảnh hưởng đến quá trình điều trị của BN.

- Kết quả của nghiên cứu phục vụ cho công tác chăm sóc sức khỏe của nhân dân.

2.11. Sai số và khống chế sai số

2.11.1. Sai số

- Sai số ngẫu nhiên

- Sai số hệ thống

+ Sai số chọn

Người được chọn nhưng từ chối tham gia nghiên cứu

Sai số chẩn đoán: chẩn đoán sai các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

+ Sai số quan sát

Sai số trong quá trình thu thập thông tin.

Sai số phân loại: sai trong phân loại giai đoạn bệnh.

2.11.2. Không chế sai số

- Không chế sai số ngẫu nhiên: lấy đủ số bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

- Không chế sai số hệ thống:

+ Sai số chọn: Cung cấp đầy đủ thông tin về mục đích và quá trình nghiên cứu cho các đối tượng tham gia nghiên cứu.

+ Sai số quan sát:

Chuẩn hóa các công cụ thu thập số liệu.

Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn bệnh theo FIGO.

Mã hóa khi thu thập số liệu.

CHƯƠNG 3

DỰ KIẾN KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm lâm sàng

3.1.1.1. Tuổi

Biểu đồ 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi

** Nhận xét:*

3.1.1.2. Thời gian phát hiện bệnh

Bảng 3.1. Thời gian phát hiện bệnh

Thời gian phát hiện bệnh	n	Tỉ lệ (%)
< 1 tháng		
> 1 tháng		
Tổng		

** Nhận xét:*

3.1.1.3. Chỉ số toàn trạng ECOG

Biểu đồ 3.2 Chỉ số toàn trạng ECOG

** Nhận xét:*

3.1.1.4. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.2. Một số triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	n	Tỉ lệ (%)
Bụng to		
Đau tức hạ vị		
Ra máu âm đạo bất thường		
Chán ăn, mệt mỏi		
Sút cân		
Hạch (bẹn, thượng đòn)		

** Nhận xét:*

3.1.1.5. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.3. Một số triệu chứng thực thể

Triệu chứng	n	Tỉ lệ (%)
Sờ thấy u		
Sờ thấy hạch		
Cổ trướng		
Không có triệu chứng		

* **Nhận xét:**

* **Nhận xét:**

3.1.2. Một số đặc điểm cận lâm sàng

3.1.2.1. Đặc điểm u trên CDHA

Bảng 3.4. Một số đặc điểm khối u trên CDHA

Số lượng u trên phim CT, MRI hoặc siêu âm trước mổ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Một u		
Nhiều u		
Dịch ổ bụng		
Tổng		

* **Nhận xét:**

3.1.2.2. Tính chất u trên CDHA

Bảng 3.5. Tính chất u trên CDHA

Tính chất u trên phim CT hoặc siêu âm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
U đặc		
U nang		
Hỗn hợp		
Thâm nhiễm		
Tổng		

* *Nhận xét:*

3.1.2.3. Nồng độ CA12-5 trước điều trị

Bảng 3.6. Nồng độ CA12-5 tại thời điểm chẩn đoán

Bệnh nhân CA 125	n	Tỷ lệ (%)
Tăng		
Không tăng		

* *Nhận xét:*

3.1.1.4. Đặc điểm giai đoạn

Biểu đồ 3.3. Giai đoạn bệnh

3.1.2.5. Thay đổi nồng độ CA12-5 sau điều trị

Bảng 3.7. Nồng độ CA12-5 sau khi điều trị

Bệnh nhân	n	Tỉ lệ (%)
CA 125		
Giảm		
< 35 U/ml		
Trung bình (U/ml)		
Tổng		

** Nhận xét:*

3.1.2.6. Tổn thương tồn dư trên hình ảnh trước điều trị

Bảng 3.8. Tổn thương tồn dư trước điều trị trên CT/ MRI/Siêu âm

Bệnh nhân	n	Tỉ lệ (%)
Tổn thương tồn dư		
Có		
Không		
Tổng		

** Nhận xét:*

3.1.2.7. Thể mô bệnh học sau phẫu thuật

Bảng 3.9. Thể mô bệnh học sau phẫu thuật

Bệnh nhân	n	Tỉ lệ (%)
Thể mô bệnh học		
Biểu mô thanh dịch		
Nội mạc		
Tế bào sáng		
Tổng		

* *Nhận xét:***3.2. Kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn****3.2.1. Liều của phác đồ**

*Liều của hóa chất

Bảng 3.10. Liều hóa chất điều trị so với liều hóa chất chuẩn

Liều hóa chất điều trị	Số bệnh nhân	%
>90%		
85-90%		
Tổng		

* *Nhận xét:*

*Liều Bevacizumab trong điều trị

Bảng 3.11. Liều điều trị Bevacizumab

Số bệnh nhân	n	Tỉ lệ (%)
Liều bevacizumab		
7,5 mg/kg		
15 mg/kg		
Tổng		

** Nhận xét:*

3.2.2. Số chu kỳ hoàn thành điều trị

Bảng 3.12. Số chu kỳ

Số bệnh nhân	n	Tỉ lệ (%)
Số chu kỳ		
<6 Chu kỳ		
≥ 6 chu kỳ		
Trung bình (Chu kỳ)		
Tổng		

** Nhận xét:*

3.2.3. Thay đổi nồng độ CA12-5 sau điều trị

Bảng 3.13. Thay đổi CA12-5 sau điều trị

Bệnh nhân	n	Tỉ lệ (%)
CA 125		
Giảm		
< 35 U/ml		
Trung bình (U/ml)		
Tổng		

** Nhận xét:*

3.2.3. Tổn thương tồn dư trên hình ảnh sau điều trị

Bảng 3.14. Tổn thương tồn dư sau điều trị trên CT/ MRI/Siêu âm

Bệnh nhân	n	Tỉ lệ (%)
Tổn thương tồn dư		
Có		
Không		
Tổng		

**Nhận xét:*

3.2.4. Thời gian theo dõi

Bảng 3.15. Thời gian theo dõi

Thời gian theo dõi (tháng)	Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
Thời gian theo dõi trung bình		
Số bệnh nhân tái phát hoặc tiến triển		
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị		
Tổng		

** Nhận xét:*

3.2.5. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Biểu đồ 3.4. Đồ thị Kaplan- Meier về thời gian sống bệnh không tiến triển

** Nhận xét:*

3.2.2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

3.2.2.1. Một số tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Bảng 3.16. Một số tác dụng không mong muốn liên quan đến huyết học

Tế bào máu	n	Độ độc tính				
		Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu($10^9/l$)						
Bạch cầu hạt ($10^9/l$)						
Huyết sắc tố (g/l)						
Tiểu cầu ($10^9/l$)						

** Nhận xét:*

3.2.2.2. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.17. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Độ độc tính	n	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Cơ quan						
Nôn						
Buồn nôn						
Tiêu chảy						
Rụng tóc						
Thần kinh ngoại vi						
SGOT (UI/l)						
SGPT (UI/l)						
Ure (mmol/l)						
Creatinin (mmol/l)						
Tăng huyết áp						
Xuất huyết						
Thủng ruột						
Protein niệu						

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2020), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu", *Nhà xuất bản Y học*, tr. 348-350.
2. Lê Thanh Đức, Thăng Lữ Việt (2023), "Yếu tố tiên lượng từ các bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn iii được điều trị phẫu thuật công phá u và hoá trị hỗ trợ tại Bệnh Viện K", *VMJ*. 523(3).
3. Nguyễn Mai Lương (2022), "Kết quả hóa trị phác đồ paclitaxel – carboplatin bệnh ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC-IV tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội", *Luận văn BSCK II. Trường Đại học Y Hà Nội*.
4. Nguyễn Mậu Thái (2023), "Kết quả điều trị Ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIB - IIIC bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin kết hợp Bevacizumab tại Bệnh viện K", *Luận văn Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội*.
5. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, (2019), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp", *Nhà xuất bản Y học* tr. 304-315.

TIẾNG ANH

6. (IARC), International Agency for Research on Cancer (2022), "Global Cancer Observatory: Cancer Today – Ovarian cancer, World, 2022 (GLOBOCAN 2022 estimates). Lyon, France: IARC".
7. Bray, F. và các cộng sự. (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*. 74(3), tr. 229-263.
8. Hohn, A. K. và các cộng sự. (2021), "2020 WHO Classification of Female Genital Tumors", *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 81(10), tr. 1145-1153.
9. Perren, T. J. và các cộng sự. (2011), "A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer", *N Engl J Med*. 365(26), tr. 2484-96.
10. Amin, M. B. và các cộng sự. (2017), "The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging", *CA Cancer J Clin*. 67(2), tr. 93-99.
11. Banerjee, S. và các cộng sự. (2021), "Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial", *Lancet Oncol*. 22(12), tr. 1721-1731.
12. Colombo, N. và các cộng sự. (2019), "ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and

- molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger", *Ann Oncol.* 30(5), tr. 672-705.
13. Daniele, G. và các cộng sự. (2021), "Bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel in the first line treatment of advanced ovarian cancer patients: the phase IV MITO-16A/MaNGO-OV2A study", *Int J Gynecol Cancer.* 31(6), tr. 875-882.
 14. du Bois, A. và các cộng sự. (2003), "A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer", *J Natl Cancer Inst.* 95(17), tr. 1320-9.
 15. Mutch, D. G. và Prat, J. (2014), "2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer", *Gynecol Oncol.* 133(3), tr. 401-4.
 16. Nguyễn Thị Thanh Loan (2023), "Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn hóa trị hỗ trợ trước phác đồ paclitaxel – carboplatin trong ung thư buồng trứng giai đoạn III-IV tại bệnh viện K", *Luận văn BSCK II. Trường Đại học Y Hà Nội.*
 17. Oza, A. M. và các cộng sự. (2015), "Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial", *Lancet Oncol.* 16(8), tr. 928-36.
 18. Penny, S. M. (2020), "Ovarian Cancer: An Overview", *Radiol Technol.* 91(6), tr. 561-575.
 19. Ray-Coquard, I. và các cộng sự. (2023), "Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial", *Ann Oncol.* 34(8), tr. 681-692.
 20. Tewari, K. S. và các cộng sự. (2019), "Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer", *J Clin Oncol.* 37(26), tr. 2317-2328.
 21. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.* U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; November 27, 2017
 22. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649–655.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Chỉ số toàn trạng theo ECOG[21]

0	Không có triệu chứng.
1	Có triệu chứng nhưng không ảnh hưởng tới hoạt động bình thường của bệnh nhân.
2	Có triệu chứng và thời gian bệnh nhân nằm trên giường < 50%.
3	Có triệu chứng và thời gian bệnh nhân nằm trên giường > 50%, nhưng không phải là liệt giường.
4	Bệnh nhân nằm liệt giường
5	Bệnh nhân tử vong

Phụ lục 2: Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE[22]

Xếp độ các độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE. Các độc tính được chia thành 6 độ từ độ 0 đến độ 5. Với độ 5 là tử vong. Mức độ 0 đến độ 4 được phân chia theo bảng sau:

** Độc tính trên hệ huyết học:*

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (G/L)	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1-1,9	< 1,0
Bạch cầu hạt (G/L)	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5-0,9	< 0,5
Huyết sắc tố (g/L)	≥ 125	100-124,9	80- 99,9	65-79,9	< 65
Tiểu cầu (G/L)	150-300	75 – 149	50- 74,9	25-49,9	< 25
SGOT(AST) và/hoặc SGPT(ALT)	≤ 40	40,1-100	100,1 – 200	200,1-800	>800
Urê (mmol/l)	$\leq 7,5$	7,6-10,9	11-18	>18	>18
Creatinin(μ mol/l)	≤ 120	120,1-180	180,1-360	360,1-720	>720

** Độc tính ngoài hệ huyết học:*

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	Không thể ăn được	-
Buồn nôn	Không	1 lần/24h	2 – 5 lần	6-10 lần	>10 lần
Viêm miệng	Không	Nổi ban, chợt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề, loét còn ăn được	Nổi ban, phù nề, loét không ăn được	Cần nuôi bằng đường TM
Thần kinh	Bình thường	Mất phản xạ gân sâu hoặc tê bì nhưng không ảnh	Mất cảm giác hoặc tê bì, ảnh hưởng đến chứng năng	Mất cảm giác hoặc tê bì ảnh hưởng đến	Mất cảm giác vĩnh viễn ảnh hưởng

		hưởng đến chức năng	nhưng không ảnh hưởng hoạt động hằng ngày	hoạt động hằng ngày	chứng năng và hoạt động
Tim	Bình thường	Giảm LVEF khi nghỉ $\geq 10\%$, $< 20\%$ giá trị bình thường	Giảm LVEF khi nghỉ $\geq 20\%$ giá trị bình thường	Suy tim ứ huyết đáp ứng với điều trị	Suy tim ứ huyết nặng không đáp ứng với điều trị
Tiêu chảy	Bình thường	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày, chuột rút mức độ nhẹ	7-9 lần/ngày, ỉa són hoặc chuột rút mức độ nặng	≥ 10 lần/ngày, ỉa máu đại thể hoặc cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa

Phụ lục 5: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Hành chính

Họ và tên :SHS.....

Tuổi :.....

Nghề nghiệp :.....

Địa chỉ liên lạc :

.....Điện thoại:.....

Ngày vào viện:.....Ngày ra viện:.....

II. Nội dung nghiên cứu

1. Lý do vào viện (đánh dấu x vào ô vuông nếu có)

Tình cờ qua khám sức khỏe định kỳ

Đầy tức bụng dưới Rối loạn đại-tiểu tiện

Tự sờ thấy u Ra máu âm đạo

Bụng to ra

Gầy sút cân

Triệu chứng khác:.....

2. Thời gian phát hiện bệnh:

< 1 tháng

> 1 tháng

3. Thể trạng (ECOG):

Trước điều trị: 0 1 2

4. Triệu chứng cơ năng

Đau tức hạ vị Đau tức hạ vị

Bụng to Ra máu âm đạo bất thường

Gầy sút cân Tự sờ thấy hạch (bẹn, thượng đòn)

Chán ăn, mệt mỏi

5. Triệu chứng thực thể:

Sờ thấy u

Cổ trướng

Không có triệu chứng

Sờ thấy hạch

6. Thăm dò cận lâm sàng

6.1. Siêu âm, CT, MRI

Một u Nhiều u

Tính chất: Nang Hỗn hợp U đặc Thâm nhiễm

6.2. Nồng độ CA12-5

CA 125:

Trước điều trị:..... U/ml.

Sau điều trị :U/ml.

6.3. Tổn thương tồn dư trước điều trị trên CT/ MRI/Siêu âm

Tổn thương tồn dư

Có

Không

6.4. Chẩn đoán giai đoạn: FIGO

IIIC

IV

6.5. Thể mô bệnh học sau phẫu thuật

Biểu mô thanh dịch

Nội mạc

Tế bào sáng

7. Điều trị theo phác đồ:

7.1. Số chu kỳ:

<6 Chu kỳ

≥ 6 chu kỳ

7.2. Liều của phác đồ

*Liều của hóa chất

>90%

85-90%

*Liều điều trị Bevacizumab

7,5 mg/kg

15 mg/kg

8. Tổn thương tồn dư sau điều trị trên CT/ MRI/Siêu âm

Tổn thương tồn dư:

Có Không

9. Thời gian theo dõi

Thời gian theo dõi trung bình

Số bệnh nhân tái phát hoặc tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Tình trạng bệnh khi có thông tin cuối

10.1. Khỏe mạnh

10.2. Tử vong:

Có Không Ngày.....Tháng.....Năm.....

Vì bệnh Nguyên nhân khác

10.3. Bệnh tiến triển:

Có Không Ngày.....Tháng.....Năm.....

11. Tác không mong muốn

Độc tính lên chức năng và các cơ quan

Độ độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Cơ quan					
SGOT (UI/l)					
SGPT (UI/l)					
Ure (mmol/l)					
Creatinin (mmol/l)					

Phân bố độc tính của thuốc lên hệ thống huyết học

TB máu	Độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu($10^9/l$)					
Bạch cầu hạt ($10^9/l$)					
Huyết sắc tố (g/l)					
Tiêu cầu ($10^9/l$)					

Một số độc tính của Bevacizumab

Độc tính	Có	Không
Xuất huyết		
Thủng đường tiêu hóa		
Tăng huyết áp		
Protein niệu		

Dự trù kinh phí nghiên cứu chi tiết

STT	Nội dung	Diễn giải	Thành tiền (đồng)
1	Thu thập thông tin ban đầu	30.000đ/người/ngày x 03 người x 05 ngày	450.000
2	Làm việc nhóm xác định vấn đề nghiên cứu	30.000đ/người/ngày x 15 người x 01 ngày	450.000
3	Điều tra thu thập số liệu	4.000đ/phiếu x 35 phiếu	140.000
4	In ấn	1.000đ/trang x (68 trang đề cương + 70 trang báo cáo) x 05 lần chỉnh sửa	1.000.000
5	Văn phòng phẩm		300.000
	Tổng cộng		2.340.000