

53. XỬ TRÍ UNG THƯ BUỒNG TRÚNG

I. Định nghĩa

Bướu ác tính có thành phần mô học xuất phát từ buồng trứng.

II. Chẩn đoán

1. Phân loại mô học

1. CARCINOM BIỂU MÔ BUỒNG TRÚNG

- + Carcinom tuyến bọc dịch trong.
- + Carcinom tuyến bọc dịch nhầy.
- + Carcinom dạng nội mạc tử cung.
- + U hỗn hợp trung bì (mô liên kết và thượng mô).
- + Carcinom tế bào sáng.
- + U tế bào chuyển tiếp ác tính (u brenner).
- + Carcinom biểu mô hỗn hợp.
- + Carcinom biểu mô không xếp loại.
- + Carcinom biểu mô không phân biệt được.
- + Carcinom biểu mô giáp biên ác.

2. U MÔ ĐỆM DÂY GIỚI BÀO:

- + U tế bào hạt.
- + U nguyên bào nam (ANDROBLASTOMA).
- + U nguyên bào nam nữ (GYNANDROBLASTOMA).
- + U tế bào sertoli và leydig.
- + Sarcom của buồng trứng.

3. U TẾ BÀO MẦM.

- + U nghịch mầm.
- + U xoang nội bì.
- + Carcinom phôi.
- + U đa phôi.
- + Carcinom đệm nuôi.
- + U quái không trưởng thành.
- + U nguyên bào dục (GONADOBLASTOMA).

4. U LYMPHO

5. UNG THƯ BUỒNG TRÚNG DO DI CĂN.

- + Ung thư buồng trứng di căn từ đại tràng, vú, ung thư dạ dày (U KRUKENBERG).

2. Chẩn đoán giai đoạn ung thư buồng trứng (theo FIGO) (trong phẫu thuật 2009).

- Giai đoạn I: ung thư phát triển giới hạn tại buồng trứng.
 - + Giai đoạn IA: ung thư chỉ giới hạn ở 1 bên buồng trứng, không có bàng bụng, không có chồi sùi trên bề mặt buồng trứng, vỏ buồng trứng còn nguyên.
 - + Giai đoạn IB: ung thư phát triển ở 2 buồng trứng, không có bàng bụng, không có chồi sùi trên bề mặt buồng trứng, vỏ buồng trứng còn nguyên.
 - + Giai đoạn IC: ung thư như IA hoặc IB nhưng có những chồi sùi trên bề mặt của 1 hay 2 buồng trứng, hoặc với vỏ buồng trứng bị vỡ, hoặc với dịch bàng bụng có buồng trứng ác tính, hoặc với mẫu rửa màng bụng dương tính.
- Giai đoạn II: ung thư phát triển ở 1 hay 2 buồng trứng lan rộng đến các cơ quan trong tiểu khung.
 - + Giai đoạn IIA: lan rộng hoặc/và di căn ra đến tử cung và/hoặc ống dẫn trứng.
 - + Giai đoạn IIB: lan rộng ra các mô khác trong tiểu khung.
- Giai đoạn IIC: ung thư như giai đoạn IIA hoặc IIB, nhưng có chồi sùi trên bề mặt của 1 hay 2 buồng trứng, vỏ buồng trứng bị vỡ hoặc với dịch bàng bụng có chứa tế bào ác tính hoặc với mẫu rửa màng bụng dương tính.
 - + Giai đoạn III: ung thư bao gồm cả 1 hay 2 buồng trứng gieo rắc vào khoang phúc mạc bên ngoài tiểu khung và /hoặc có hạch sau phúc mạc và hạch bẹn. Đặc biệt di căn bề mặt gan cũng thuộc giai đoạn III. Khối u thực sự giới hạn trong tiểu khung nhưng qua mô học lại xác định được sự lan tràn tế bào ác tính đến ruột non hay mạc nối.
 - + Giai đoạn IIIA: ung thư thực sự ở tiểu khung, không có hạch, nhưng bằng xét nghiệm mô học xác định được sự gieo rắc tế bào ung thư trên bề mặt khoang phúc mạc ổ bụng.
 - + Giai đoạn IIIB: ung thư ở 1 hay 2 buồng trứng, qua mô học xác định được những gieo rắc tế bào ung thư ở bề mặt khoang phúc mạc ổ bụng, nhưng không vượt quá 2 cm đường kính, không có hạch.
 - + Giai đoạn IIIC: có những khối di căn ở ổ bụng > 2cm đường kính và/hoặc có hạch ở khoang phúc mạc sau hay hạch bẹn.
- Giai đoạn IV: ung thư ở 1 hay 2 buồng trứng kèm di căn xa. Nếu có tràn dịch màng phổi thì phải có kết quả XN tế bào học dương tính mới phân vào giai đoạn IV.

III. Chẩn đoán cận lâm sàng

- Dấu hiệu sinh học bướu: CA125, HE 4, β HCG, AFP... Tùy dạng mô học.
- Chọn lựa các xét nghiệm sinh học bướu theo mô học
- AFP (Alphafetoprotein)
- hCG (Human Chorionic Gonadotropin)
- PLAP (Placental Alkaline Phosphatase)
- LDH (Lactate Dehydrogenase alpha 1 anti trypsin).
- CA125 (Cancer Antigen 125).
- AAT (Alpha 1 Anti Trypsine).

Loại bướu	AFP	hCG	LDH	CA125
Ung thư biểu mô	-	-	-	+
Dysgerminoma	-	±	±	±
Bướu xoang nội bì	+	-	±	-
Bướu quái ác	±	-	-	±
Choriocarcinoma	-	+	-	±
Carcinom phôi	+	+	-	±
Bướu hỗn hợp	±	±	-	±

- Bilan tiến triển bướu: X quang ngực, Siêu âm, MRI, nội soi (bàng quang, trực tràng và ống tiêu hóa. . .).
- Xét nghiệm thường qui và xét nghiệm tiền hóa trị (huyết đồ, chức năng gan thận, ion đồ, đường huyết, điện tim và siêu âm tim, chức năng tuyến giáp).
- Xét nghiệm tiền hóa trị, siêu âm và sinh học bướu sẽ lập lại mỗi đầu chu kỳ hóa trị tiếp theo.

IV. Xử trí

- Điều trị ung thư biểu mô buồng trứng là điều trị đa mô thức và chăm sóc bệnh nhân toàn diện, bao gồm: phẫu trị, hóa trị, xạ trị, nội tiết, ... Chủ yếu là phẫu trị và hóa trị.

1. Phẫu trị: bước đầu tiên điều trị Ung thư buồng trứng nhằm 2 mục đích

- Giảm thiểu tối đa mô bướu không để sót lại hoặc để lại càng ít mô bướu càng tốt tạo điều kiện lý tưởng cho hóa trị.
- Phân giai đoạn.

• Nguyên tắc trong phẫu thuật ung thư buồng trứng và các khối u buồng trứng nghi ác tính.

- Phẫu thuật mở bụng, dù cho có chỉ định nội soi trước đó.
- Đường rạch da được chọn là đường dọc giữa trên hoặc dưới rốn, có thể kéo dài lên trên rốn.
- Phải che kín thành bụng bằng gạc dày hoặc băng dán khi phẫu thuật.
- Đầu tiên phải đánh giá khối u và phân giai đoạn theo các trình tự sau:
 1. Quan sát ổ bụng, có dịch báng thì lấy thử tế bào. Nếu không có dịch báng thì rửa bằng 50 – 100 ml dung dịch nước muối sinh lý khoáng phức mạc ở cơ hoành, ở rãnh đại tràng phải và trái, và vùng chậu để tìm tế bào ác tính.
 2. Quan sát cẩn thận và sờ nắn toàn bộ bề mặt phúc mạc, kể cả vùng gan và vòm hoành.
 3. Cắt bỏ khối u buồng trứng, và tiến hành phẫu thuật phân giai đoạn như trên, nếu là khối u buồng trứng nghi ác tính trên bệnh nhân trẻ tuổi chưa con.
 4. Cắt hoàn toàn tử cung, hai phần phụ và toàn bộ khối bướu, mạc nối lớn, nếu đã có GPBL là ung thư buồng trứng từ lần phẫu thuật đầu tiên kết hợp với tuổi, loại mô học, tình trạng sinh sản, và giai đoạn bệnh. Nếu nghi ác tính nhiều hoặc có hạch, nạo hạch chọn lọc vùng chậu hay cạnh động mạch chủ.

5. Sinh thiết mọi tổn thương nghi ngờ.
6. Sinh thiết hoặc cắt mạc nối lớn dưới đại tràng hoặc bờ cong lớn dạ dày tùy theo mức độ nghi ác tính ít hay nhiều.
7. Nếu không phát hiện được các tổn thương xâm nhiễm phúc mạc, sinh thiết ngẫu nhiên hoặc sinh thiết phúc mạc lá phúc mạc bàng quang, của túi cùng trước, rãnh đại tràng phải, trái và hai thành chậu.
8. Phẫu thuật có thể kèm thêm cắt ruột thừa nếu đánh giá ruột thừa hoặc 1 đoạn ống tiêu hóa bị xâm nhiễm khi kiểm tra ruột và nghi ngờ bứu có thể gây tắc ruột sau này, nếu cần có thể nạo hoặc sinh thiết hạch chậu/hạch cạnh động mạch chủ.

- **Những lưu ý khi thực hiện phẫu thuật**

- Phẫu thuật phải lấy tối đa khối u và những khối di căn (nếu được), (lấy vỏ bứu, chuỗi hạch lympho thành khối, dao mổ phải luôn đi ở mô bình thường ở cả bề mặt lẫn bề sâu, cố gắng cắt bỏ khối u tối ưu (sao cho phần còn sót lại phải < 1 cm).
- Phẫu thuật phải được tiến hành gọn, tránh rơi vãi bệnh phẩm vào khoang phúc mạc.

- **Khi phẫu thuật cần ghi nhận và mô tả trong tường trình phẫu thuật**

- Tình trạng dịch ổ bụng, số lượng và màu sắc.
- Tình trạng khối u: kích thước, bề mặt, độ di động, mật độ và vị trí xâm lấn trực tiếp của khối u, khối u có bị vỡ hoặc gieo rắc tế bào trước hoặc trong khi phẫu thuật không.
- Mức độ xâm nhiễm vào các cơ quan khác trong vùng chậu hoặc ổ bụng tầng trên: bàng quang, ruột, dạ dày, bề mặt gan và tình trạng mạc nối lớn.
- Có sự hiện diện của các nốt di căn ở phúc mạc bụng và vùng chậu.
- Tình trạng hạch: hạch vùng chậu, hạch cạnh động mạch chủ, hạch mạc treo ruột.
- Mô tả và ghi lại toàn bộ các bước tiến hành của phẫu thuật phân giai đoạn. Chẩn đoán giai đoạn sau mổ

- **Phẫu thuật nhìn lại**

- Các bệnh nhân được đánh giá đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là những chọn lựa cho chỉ định phẫu thuật nhìn lại. Thường được tiến hành vào khoảng tháng thứ 9-10 sau điều trị, ở những bệnh nhân được chẩn đoán từ giai đoạn Ic đến IIIc có tình trạng sức khỏe tốt, có thể phẫu thuật nội soi hoặc mở bụng, nhằm:
 - + Lấy thêm những bứu còn lại hoặc tái phát mà không phát hiện được trước khi mổ. Phân giai đoạn lại ở những bệnh nhân đã phân giai đoạn nhưng chưa có phẫu thuật phân giai đoạn tối ưu.
 - + Để đánh giá hiệu quả của điều trị trong lâm sàng về giải phẫu bệnh, mức độ thuyên giảm cũng như tiến triển của bứu sau hóa trị, từ đó lựa chọn lại phương pháp điều trị tiếp theo (nếu thấy sự đáp ứng với hóa trị trước đó kém).
- Hiện nay với sự tiến bộ của chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm sinh học bứu, chỉ định phẫu thuật nhìn lại càng ngày càng được hạn chế.

- **Phẫu trị trong ung thư tế bào mầm**

- Phẫu thuật lần đầu.
- Ung thư buồng trứng dạng tế bào mầm có thể bảo tồn được tử cung và phần phụ còn lại.

- Tiêu chuẩn điều trị bảo tồn trong xử trí ung thư tế bào mầm buồng trứng.
 - + Bệnh nhân còn trẻ mong muốn bảo tồn nội tiết hoặc chức năng sinh sản.
 - + Giai đoạn bệnh được chẩn đoán kỹ lưỡng, không phát hiện hạch vùng bụng, vùng chậu và hạch cạnh động mạch chủ.
 - + Bệnh lý ở giai đoạn IA (theo FIGO), hoặc ở những giai đoạn tiến xa trên các dạng mô học bướu tế bào mầm nhạy hóa trị, và có grade mô học thích hợp.
 - + Buồng trứng còn lại bình thường.
 - + Không có bất thường nhiễm sắc thể (XO, XY).
 - + Tuân thủ và có đủ điều kiện hoàn thành kế hoạch và liệu trình điều trị.
 - + Có điều kiện theo dõi theo đúng quy trình nhằm phát hiện sớm tái phát.

2. Hóa trị

a. Được chỉ định trong

- Giai đoạn sớm, có nguy cơ cao: hóa trị mang tính hỗ trợ sau phẫu thuật tận gốc nhằm giảm thiểu nguy cơ tái phát.
- Giai đoạn tiến xa: có nhiều cách phối hợp hóa trị gây đáp ứng với phẫu thuật để tăng thêm thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh.

b. Các phác đồ hóa trị ung thư biểu mô buồng trứng: Tốt nhất bệnh nhân đã được chuẩn bị đường truyền tĩnh mạch qua buồng tiêm kín dưới da.

- **Carboplatin - Paclitaxel**
 - + Carboplatin AUC 6 ngày 1
300 mg/m²
 - + Paclitaxel 135 – 175 mg/m² ngày 1 (truyền trong 3 giờ)
- **CP**
 - + Ciplatin 75-100 mg/m² IV ngày 1
 - + Cyclophosphamide 750 mg/m² IV ngày 1
- **CEP**
 - + Cyclophosphamide 600 mg/ m² da IV ngày 1
 - + Epirubrin 600 mg/ m² da IV ngày 1
 - + Ciplatin 600 mg/m² IV ngày 1
- **Docétaxel – Carboplatin**
 - + Docétaxel 75 mg/m² IV ngày 1
 - + Carboplatin AUC 5-7 IV ngày 1
300 mg/m²
- **Cisplatin – Ifosfamide**
 - + Ifosfamide 4000 mg/m² IV ngày 1
 - + Cisplatin 60 mg/m² ngày 1

Ghi chú: lặp lại mỗi 4 tuần

- **Ifosfamide - Paclitaxel**

+ Ifosfamide 1500 mg/m² ngày 2 – 5 (truyền trong 1 giờ)

+ Paclitaxel 135 – 175 mg/m² ngày 1 (truyền trong 3 giờ)

Ghi chú: lặp lại mỗi 3 tuần

- **Gemcitabin:** 800 – 1250 mg/m² IV ngày 1, 8, 15

Có thể phối hợp với paclitaxel và carboplatine.

- **Topotécan:** 1.5 mg/m² IV ngày 1-5 (truyền trong 30 phút)

Ghi chú: lặp lại mỗi 3 tuần

- **Liposomal Doxorubicin:** 40 - 50 mg/m² IV

Ghi chú: lặp lại mỗi 3-4 tuần

+ Điều trị phối hợp với Liposomal Doxorubicin (Lipo-Dox): tùy phác đồ liều Liposomal Doxorubicin có thể thay đổi từ 25-40mg/m² da.

Cyclophosphamide 500-600mg/m² da/ngày 1.

Carboplatin AUC5/ngày 1.

Cisplatin 75mg/m² da/ngày 1.

Gemcitabin 800-1000 mg/ m² da/ ngày 1, ngày 8.

Oxaliplatin 70mg/m² da/ ngày 2 x 8 chu kỳ.

Paclitaxel 70mg/ m² da/tuần.

Docetaxel 40mg/ m² da/tuần.

+ Phối hợp như Doxorubicin thông thường

CAP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Cisplatin).

- **Oral etoposide:** 50 mg/m² IV ngày 1-21

Ghi chú: lặp lại mỗi 28 ngày.

- **Phác đồ VIP**

+ Cisplatin 20mg/ m² da IV ngày 1-5.

+ Étoposide 100mg/ m² da ngày 1-5.

+ Ifosfamide 1g/ m² da /ngày ngày 1-2 hay ngày 1-5.

- **Taxotère – Xeloda.**

c. Các phác đồ hóa trị ung thư biểu mô tế bào mầm buồng trứng:

– Giai đoạn sớm: hóa trị 3 – 4 chu kỳ.

– Giai đoạn tiến xa: hóa trị 4-5 chu kỳ.

– Các phác đồ hóa trị: Tốt nhất bệnh nhân đã được chuẩn bị đường truyền tĩnh mạch qua buồng tiêm kín dưới da.

• **Phác đồ VAC (chu kỳ 28 ngày)**

– Vincristine : 1.5 mg/ m² (tối đa 2 mg) IV ngày 1 và 15.

– Dactinomycin 350 µg/ m² IV ngày 1 – 5.

– Cyclophosphamide 150 mg/ m² IV ngày 1 – 5.

- **Phác đồ PVB (chu kỳ 21 ngày).**
 - Cisplatin 20 mg/m² IV ngày 1 – 5.
 - Vinblastine 12 mg/ m² IV ngày 1.
 - Bleomycine 20 U/ m² (tối đa 30 U) IV mỗi tuần vào ngày 1.
- **Phác đồ BEP (chu kỳ 21 ngày)**
 - Cisplatin 20 mg/ m² IV ngày 1 – 5.
 - Etoposide 100 mg/ m² IV ngày 1 – 5.
 - Bleomycine 20 U/ m² (tối đa 30 U) IV mỗi tuần vào ngày 1.
- **Phác đồ VIP**
 - Cisplatin 20mg/ m² IV ngày 1-5.
 - Étoposide 100mg/m² ngày 1-5.
 - Ifosfamide 1g/m²/ngày ngày 1-2 hay ngày 1-5.
- **Phác đồ EP (chu kỳ 21 ngày)**
 - Cisplatin 20 mg/ m² IV ngày 1 – 5.
 - Etoposide 100 mg/ m² IV ngày 1 – 5.
- **Phác đồ POMB – ACE**
 - Ngày 1: Vincristine 1mg/m² da tiêm tĩnh mạch.
Methotrexate 300mg/ m² truyền tĩnh mạch trong 12g.
 - Ngày 2: Bléomycin 15 mg truyền trong 24 giờ,
Folinic acid 15 mg mỗi 12 giờ x4 liều (dùng sau liều MTX 24 giờ).
 - Ngày 3: Bléomycin 15 mg truyền trong 24 giờ,
 - Ngày 4: Cisplatine 120 mg/ m² da truyền tĩnh mạch trong 12 giờ
Bổ sung thêm dịch truyền và 3g magnesium sulfate.
- **Phác đồ ACE**
 - Ngày 1 – 5: Étoposide 100mg/m² da truyền tĩnh mạch.
 - Ngày 3 – 5: Actinomycin D 0,5mg tiêm tĩnh mạch.
 - Ngày 5: Cyclophosphamide 500mg/m² da truyền tĩnh mạch.

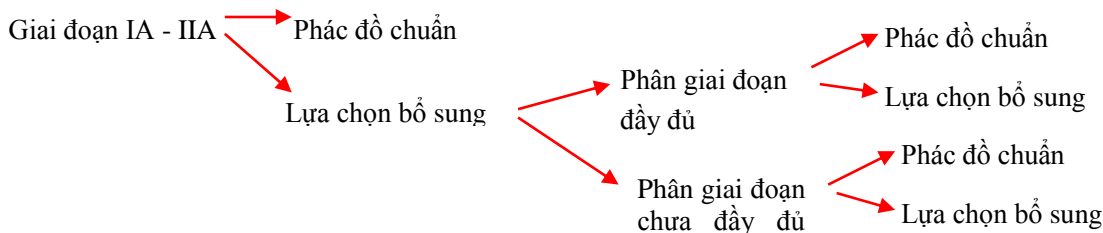
V. Phác đồ điều trị cụ thể theo giai đoạn và Grade mô học ung thư biểu mô buồng trứng

1. Điều trị bướu giáp biên ác buồng trứng

- **Bệnh nhân u giáp biên đã phẫu thuật chưa phân giai đoạn ở lần đầu:**
 - Phẫu thuật phân giai đoạn lại nếu:
 - + Nghi ngờ bệnh còn tồn tại.
 - + Nếu bệnh nhân không muốn thêm con.
 - Theo dõi nếu không nghĩ đến còn bệnh tồn tại và muốn có thêm con.

- Sau khi mổ phân giai đoạn việc điều trị tùy thuộc có hay không di căn xâm lấn. Nếu có di căn xâm lấn việc điều trị giống như ung thư biểu mô buồng trứng.

2. Ung thư buồng trứng giai đoạn sớm: Giai đoạn IA đến IIA



• PHÁC ĐỒ CHUẨN

– Phẫu trị:

- + Mở bụng đường giữa.
- + Cắt hoàn toàn tử cung và 2 phần phụ (bệnh nhân mãn kinh và phụ nữ không muốn có con).
- + Đánh giá giai đoạn:
 - Thử dịch ổ bụng tìm tế bào lạ.
 - Sinh thiết phúc mạc ở nhiều vị trí khác nhau, phúc mạc vòm hoành.
 - Cắt mạc nối đến sát đại tràng ngang.
 - Nạo hạch chậu 2 bên và hạch cạnh động mạch chủ.
 - Cắt ruột thừa nhất là các dạng u nhầy.
 - Nếu nghi ngờ có di căn thành bụng ở lỗ trocar trong lần mổ thám sát lần đầu, nên cắt rộng các vùng di căn tại lỗ trocar.
- + Nếu trong lần mổ đầu không thực hiện nạo hạch chậu và hạch động mạch chủ hai bên thì có thể thực hiện lại ở giai đoạn trên IC, trừ trường hợp u nhầy giai đoạn I (tùy theo tổng trạng bệnh nhân).
- + Nên tìm các u đường tiêu hóa trong trường hợp u nhầy hai bên.

– Các lựa chọn bổ sung

- + Phẫu thuật bảo tồn đối với những bệnh nhân muốn có con, giai đoạn Ia, grade I, ung thư không phải là tế bào sáng và bệnh nhân chấp nhận theo dõi đều đặn:
 - Cắt phần phụ 1 bên và thám sát phần phụ đối bên, sinh thiết buồng trứng còn lại trong trường hợp có bất thường trên đại thể.
 - Bảo tồn tử cung, buồng tử cung phải được kiểm tra bằng sinh thiết nội mạc tử cung.
 - Theo dõi dựa trên cơ sở khám lâm sàng, dấu hiệu sinh học bướu và chẩn đoán hình ảnh một cách hệ thống đều đặn (siêu âm bụng và MRI).
 - Cắt tử cung và phần phụ đối bên sau khi có con hay sau 40 tuổi mà chưa có con (đã tư vấn bệnh nhân).
- + Trong trường hợp giai đoạn IA grade 2, không phải tế bào sáng, điều trị bảo tồn cần cân nhắc kỹ thêm các yếu tố khác.

- Sau phẫu trị nếu đánh giá giai đoạn đầy đủ thì bổ túc điều trị:

- **Điều trị chuẩn**

- + Giai đoạn IA hay IB không phải là tế bào sáng: Không điều trị bổ túc với điều kiện là phải xác định grade mô học.
- + Giai đoạn IA hay IB G2: không có điều trị chuẩn, nên chọn lựa thêm các yếu tố khác để quyết định (âm sàng, diễn biến lâm sàng, kích thước bướu và sinh học bướu).
- + Giai đoạn IA hay IB G3, tế bào sáng hay > IC: hóa trị bằng các phác đồ có platine trong 3 chu kỳ.

- **Những lựa chọn bổ sung**

- + Giai đoạn IA hay IB không phải là tế bào sáng: xử trí như trên.
- + Giai đoạn IA hay IB G2: theo dõi hay hóa trị liệu trong 3 chu kỳ có thể được đề nghị.
- + Giai đoạn IA hay IB G2 hay G3, tế bào sáng hay > IC: hóa trị thêm 3 chu kỳ (tổng cộng 6 chu kỳ).

- Sau phẫu trị nếu đánh giá giai đoạn không đầy đủ thì bổ túc điều trị:

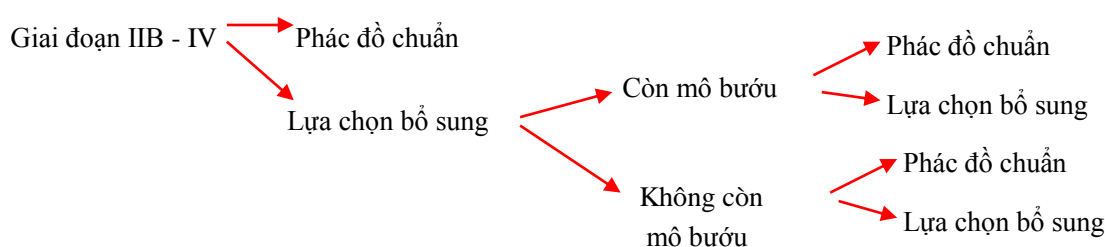
- **Điều trị chuẩn**

- + Giai đoạn IA hay IB G2: phẫu thuật đánh giá lại giai đoạn được làm một cách hệ thống.
- + Giai đoạn IA hay IB G3, tế bào sáng hay > IC: phẫu thuật đánh giá lại giai đoạn được làm một cách hệ thống sau đó hóa trị với platine trong 3 chu kỳ nếu không có thay đổi giai đoạn sau mổ.
- + Trong trường hợp không thể mổ lại nên hoá trị platine ít nhất 3 chu kỳ.

- **Những lựa chọn bổ sung**

- + Giai đoạn IA hay IB G2: xử trí như trên.
- + Giai đoạn IA hay IB G3, tế bào sáng hay > IC: hóa trị thêm 3 chu kỳ (tổng cộng 6 chu kỳ điều trị).
- + Giai đoạn IA hay IB G2 hay G3, tế bào sáng hay > IC: bệnh nhân có thể được xử trí tùy trường hợp cụ thể.

3. Ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa: Giai đoạn IIB đến IV



- **PHÁC ĐỒ CHUẨN (Standard)**

- **Phẫu trị:**

- + Khi còn có thể, cố gắng phẫu thuật lần đầu để có thể loại bỏ tối đa thể tích bướu.
- + Giảm thể tích bướu tối đa và đánh giá giai đoạn đầy đủ là điều cần thiết ở bệnh nhân không có khó khăn trong phẫu thuật (giai đoạn II, IIIA và vài trường hợp IIIB).
- + Phẫu thuật không triệt để, cố gắng không để lại mô ung thư trên 1 cm.
- + Mô đường giữa.
- + Cắt phần phụ hai bên kèm cắt hoàn toàn dây chằng thất lưng buồng trứng.
- + Cắt hoàn toàn tử cung kèm đóng mòm cắt âm đạo.
- + Cắt hoàn toàn mạc nối đến sát bờ cong lớn dạ dày.
- + Cắt ruột thừa.
- + Các phẫu thuật triệt để có thể bao gồm:
 - Cắt nguyên khối ống sinh dục và trực tràng – đại tràng sigma.
 - Cắt đường tiêu hóa có thâm nhiễm.
 - Cắt phúc mạc thành ± cơ hoành.
 - Cắt lách.

Nếu tổng trạng bệnh nhân cho phép và cân nhắc lợi ích quan trọng đối với thời gian sống còn, thời gian sống thêm không bệnh, phẫu thuật cho phép làm giảm khối ung thư di căn phúc mạc hoàn toàn; nạo hạch chậu 2 bên và hạch cạnh động mạch chủ.

Cần tìm các u đường tiêu hóa trong trường hợp u nhầy hai bên.

- **Sau phẫu thuật, còn sót mô ung thư trên đại thể thì điều trị bổ túc:**

- **Điều trị chuẩn:**

- + Giai đoạn từ IIB đến IV: bệnh nhân phải được điều trị 6 đợt hóa trị kết hợp platine và paclitaxel.
- + Xạ trị và hóa trị trong phúc mạc chưa được khuyến cáo.

- **Những chọn lựa thêm:**

- + Giai đoạn từ IIB đến IV: hóa trị kết hợp carboplatine và paclitaxel có thể kéo dài thêm 3 chu kỳ.
- + Sự kết hợp giữa carboplatine và docétaxel được khuyến cáo ở những bệnh nhân nguy cơ bệnh thận khi đó có chống chỉ định cho paclitaxel (bệnh tim, bệnh thần kinh...)
- + Đơn hóa trị bằng carboplatine có thể được điều trị ngay từ đầu trong những trường hợp bệnh nhân có bệnh lý nội khoa nặng hoặc chống chỉ định với đa hóa trị.
- + Nếu phẫu thuật ban đầu không cho phép làm giảm tối đa thể tích bướu, hóa trị 2 hay 3 chu kỳ trước phẫu thuật lần 2 nhằm tạo thuận lợi cho phẫu thuật lần 2 được tối ưu.
- + Phẫu thuật lần 2 sau 6 chu kỳ được chọn lựa nếu thể tích bướu giảm không khả quan cho phẫu thuật lần 2.

• Sau phẫu thuật, không sót mô ung thư trên đại thể thì cần **điều trị bổ túc:**

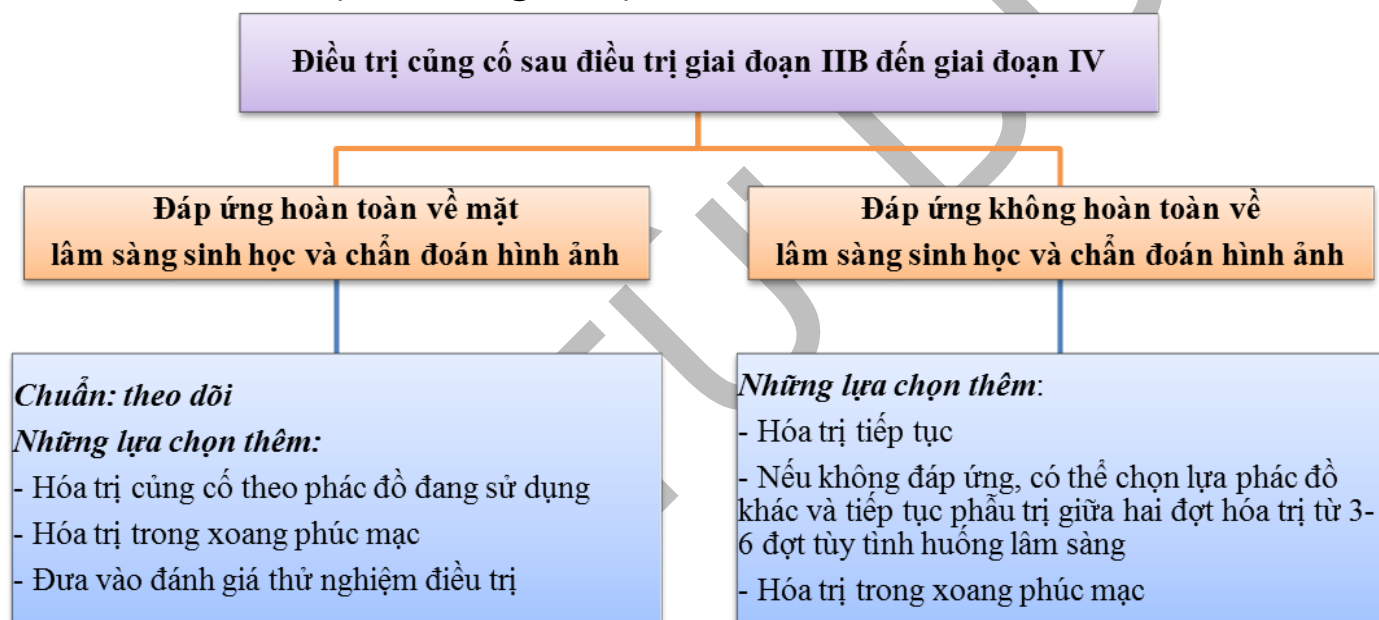
– **Điều trị chuẩn**

- + Giai đoạn từ IIB, IIC: bệnh nhân được hóa trị 6 chu kỳ với platine.
- + Giai đoạn từ III, IV: Bệnh nhân được hóa trị phối hợp Carboplatine và Paclitaxel tối thiểu 6 chu kỳ điều trị.

– **Những lựa chọn thêm:**

- + Giai đoạn từ IIB, IIC: bệnh nhân có thể được đưa vào phác đồ tiếp theo sau điều trị.
- + Giai đoạn từ III, IV: hóa trị trong phúc mạc với platine. Đường dùng tĩnh mạch được khuyến cáo nếu như thiếu đội ngũ có kinh nghiệm.
- + Khi tình trạng bệnh nhân không cho phép dùng hóa trị đường tĩnh mạch phác đồ carboplatine phối hợp paclitaxel, nên dùng phác đồ đơn hoá trị với carboplatine.

4. Xử trí sau điều trị dành cho giai đoạn IIB - IV



– **Điều trị giảm nhẹ**

- + Điều trị giảm đau: với thuốc giảm đau và thuốc opioid
- + Điều trị ngoại khoa: mở niệu quản, mở đại tràng ra da.
- + Điều trị bụng báng: điều chỉnh rối loạn nước điện giải, chọc tháo dịch giải áp nếu có khó thở, hóa trị trong xoang phúc mạc hoặc hóa trị qua đường truyền tĩnh mạch.

– **Điều trị nội tiết:** (đang được sử dụng tại 1 số trung tâm điều trị)

- + Progestins/Antiprogestins:
 - Medroxyprogesterone acetate trong ung thư dạng LNMTC của buồng trứng.
 - RU486.
- + Liệu pháp Estrogen/ Estrogen Progestin phối hợp
 - Diethylstilbestrol (DES).

- + Tamoxifen.
- + Đồng vận GnRH.
- + Ức chế men thơm hóa Aromatas.
- + Liệu pháp Androgen/Antiandrogen.

VI. Xử trí bướu tế bào mầm buồng trứng, bướu trung mô và u mô đệm dây giới bào

1. Bướu nghịch mầm

- Dấu hiệu sinh học AFP và hCG giúp phân biệt bướu nghịch mầm thật sự và những bướu tế bào mầm hỗn hợp.
- Điều trị bảo tồn chức năng sinh sản đối với những phụ nữ trẻ còn muốn sinh con.

• Phẫu thuật

Điều trị bảo tồn đối với bệnh nhân trẻ muốn sinh con ngay cả khi bệnh ở giai đoạn tiến xa và đánh giá giai đoạn. Phụ nữ lớn tuổi không mong thêm con thì cắt tử cung toàn bộ 2 phần phụ. Thăm sát và sinh thiết sang thương bề mặt phúc mạc. Nạo hạch chậu hoặc thăm sát hạch chậu hoặc hạch cạnh động mạch chủ, có thể thăm sát qua sờ nắn hoặc lấy đi mô hạch kèm đặt clip để xạ trị bổ túc.

• Hóa trị: phác đồ BEP, VIP, VBP, VAC, EP.

2. Bướu quái ác tính

- Bảo tồn đối với phụ nữ trẻ còn muốn sinh con.
- Phẫu thuật cắt phần phụ bên bướu, lấy đi toàn bộ các sang thương nghi ngờ nếu có hoặc sinh thiết bề mặt phúc mạc bụng chậu.
- Bệnh nhân giai đoạn IA, grade 2, grade 3 phải hóa trị. Không hóa trị giai đoạn IA, grade 1. Bệnh nhân có báng bụng và vỡ bướu phải hóa trị với mọi grade mô học.
- Phác đồ hóa trị: phác đồ BEP, VIP, VAC. Bướu quái ác với thành phần gai điều trị cũng với phác đồ BEP.

3. Bướu xoang nội bì

- Phẫu thuật
 - + Điều trị bướu xoang nội bì bao gồm mổ thăm sát, cắt phần phụ một bên – cắt lạnh để chẩn đoán.
 - + Lấy toàn bộ các mô di căn trong ổ bụng và chậu có thể lấy được.
 - + Đánh giá giai đoạn lúc phẫu thuật không cần thiết vì tất cả bệnh nhân đều được hóa trị.
 - + Cắt tử cung toàn bộ và phần phụ đối bên cũng không làm thay đổi kết quả.
- Hóa trị
 - + Bướu xoang nội bì được hóa trị ở tất cả các bệnh nhân, với mọi giai đoạn bệnh. Phẫu thuật bảo tồn và hóa trị hỗ trợ giống như đối với các bướu tế bào mầm buồng trứng khác. Phác đồ điều trị bước 1: phác đồ BEP. Có thể củng cố VAC, phác đồ điều trị bước 2 POMB-ACE.
- Phẫu thuật nhìn lại không có vai trò rõ ràng.

4. Carcinôm phôi

Điều trị giống bươu xoang nội bì, cắt phần phụ một bên nếu bảo tồn, sau đó hóa trị với BEP.

5. Carcinôm đệm nuôi

- Phẫu thuật: cắt hoàn toàn tử cung và 2 phần phụ.
- Hóa trị với các phác đồ; EMACO; POMB; ACE; BEP.

6. Bướu tế bào mầm hỗn hợp

Hóa trị là phác đồ BEP hoặc VBP. Những bệnh nhân giai đoạn tiến xa nên làm (second look) để xác định đáp ứng điều trị.

7. Bướu trung mô và mô đệm dây giới bào (bướu tế bào hạt và bướu sertoli leydig – androblastom)

- Lâm sàng: Chẩn đoán giai đoạn và xếp hạng như bướu biểu mô buồng trứng.
- Cận lâm sàng: Dấu sinh học bướu
 - + Oestradiol (bệnh nhân mãn kinh và không có điều trị nội tiết thay thế).
 - + Inhibine A và Inhibine B.
- Phẫu trị: phẫu thuật bảo tồn trên người phụ nữ trẻ, chưa con, nếu người bệnh không được phẫu thuật phân giai đoạn đầy đủ phải mổ phân giai đoạn lại.
- Sinh thiết buồng tử cung và nội soi buồng tử cung chẩn đoán đối với những bệnh nhân bảo tồn tử cung hoặc bảo tồn tử cung và phần phụ còn lại.
- Hóa trị: các phác đồ có phối hợp với Platin hoặc phác đồ BEP hoặc PVB.
- Sarcom buồng trứng điều trị giống bướu biểu mô buồng trứng.

VII. Theo dõi sau phẫu thuật và hóa trị

- Điều trị các tác dụng phụ của hóa trị (độc tính phân từ grade 0 – grade 4).
- Đánh giá đáp ứng (dùng cho hệ bướu đặc của WHO): 4 loại đáp ứng
 - + Đáp ứng hoàn toàn.
 - + Đáp ứng một phần.
 - + Bệnh không thay đổi.
 - + Bệnh tiến triển.
- Hóa trị càng sớm sau phẫu trị

VIII. Tiêu chuẩn xuất viện

- Hoàn thành đầy đủ kế hoạch và liệu trình điều trị.
- Đánh giá đáp ứng điều trị hoàn toàn qua lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và dấu hiệu sinh học bướu.
- Kiểm tra và hoàn tất điều trị các độc tính và tác dụng phụ sớm và muộn của hóa trị (tùy từng phác đồ hóa trị).

IX. Tái khám và theo dõi sau xuất viện

- Trong hai năm đầu: đánh giá tình trạng mỗi 1 đến 3 tháng một lần tùy từng trường hợp, hầu hết ung thư buồng trứng tái phát trong hai năm đầu.

- Từ năm thứ ba đến năm thứ năm: khám – đánh giá mỗi sáu tháng, sau 5 năm thì khám 1 năm một lần.
- Khám theo dõi bệnh nhân ung thư buồng trứng sau điều trị gồm: khám phụ khoa, tầm soát hạch, làm phết tế bào mồm cắt ở bệnh nhân đã cắt hoàn toàn tử cung và hai phần phụ nếu có nghi ngờ di căn mồm cắt – theo dõi các dấu sinh học bướu – chẩn đoán hình ảnh. Nếu về lâm sàng, dấu sinh học bướu hoặc chẩn đoán hình ảnh nghi ngờ tái phát thì nhập viện, để được theo dõi, đánh giá lại và điều trị tiếp tục.
- Khi bệnh nhân tử vong hoặc tái phát cần ghi nhận:
 - + Thời gian sống còn toàn bộ.
 - + Thời gian sống thêm không bệnh.

X. Phụ lục đính kèm

BẢNG CHỈ SỐ HOẠT ĐỘNG CƠ THỂ (Theo WHO, ECOG và Karnofsky)

Theo Karnofsky	Chỉ số	Theo WHO, ECOG	Mức
Hoạt động bình thường, không triệu chứng, không dấu hiệu bệnh.	100	Hoạt động bình thường, không triệu chứng	0
Có ít dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh có thể hoạt động bình thường.	90	Có triệu chứng, giảm sút ít hoạt động cơ thể tự mình đảm đương duy trì sinh hoạt hàng ngày.	1
Có dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh cản trở gắng sức giảm sút hoạt động bình thường.	80		
Không thể hoạt động bình thường hay chủ động, tự chăm sóc được cho mình	70	Không thể làm việc, tự mình đảm bảo phần lớn sinh hoạt hàng ngày, cần trợ giúp không thường xuyên, thời gian nằm nghỉ ban ngày ít hơn 50%.	2
Cần trợ giúp không thường xuyên nhưng có thể tự thực hiện phần lớn các nhu cầu cá nhân	60		
Cần trợ giúp chăm sóc và y tế thường xuyên	50	Không tự chăm sóc được, cần trợ giúp thường xuyên hoặc phải nằm bệnh viện, bệnh tiến triển nhanh, thời gian nằm nghỉ ban ngày trên 50%	3
Không hoạt động được, cần trợ giúp chăm sóc đặc biệt	40		
Mất sức nặng, cần nằm viện và săn sóc đặc biệt	30		
Rất yếu, đòi hỏi nằm viện và săn sóc tăng cường đặc biệt	20	Nằm tại chỗ, cần săn sóc tăng cường đặc biệt	4
Hấp hối	10		
Tử vong	0	Tử vong	5

- **Các kiểu hóa trị**

- Hóa trị gây đáp ứng cho các ung thư giai đoạn tiến xa.
- Hóa trị hỗ trợ sau điều trị tại chỗ tại vùng cho các ung thư giai đoạn sớm.
- Hóa trị tân hỗ trợ hóa trị trước khi điều trị tại chỗ tại vùng cho các ung thư giai đoạn sớm.
- Hóa trị tại chỗ: nhằm làm tăng nồng độ thuốc có hiệu quả tại tổn thương bằng nhiều kỹ thuật như: bơm thuốc vào các xoang hốc cơ thể, bơm thuốc vào động mạch...

- **Đánh giá đáp ứng**

- **Đáp ứng hoàn toàn (Complete reponse)**
Không còn biểu hiện của bệnh trong vòng 6 tuần. Thêm vào, tế bào dịch rửa ổ bụng âm tính một cách hằng định. Một bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn về mặt bệnh học khi không có bằng chứng nào về mô học và tế bào học được tìm thấy lúc mổ bụng thám sát.
- **Đáp ứng một phần (Partial reponse)**
Giảm một phần $\geq 50\%$ đường kính của bướu, không có tăng kích thước của bất kỳ sang thương nào hoặc xuất hiện thêm bất kỳ sang thương nào.
- **Bệnh không thay đổi (Stable disease)**
Tình trạng bệnh không thay đổi hoặc giảm bệnh thấp hơn đáp ứng một phần. Không xuất hiện thêm sang thương mới. Triệu chứng lâm sàng không xấu hơn.
- **Bệnh tiến triển (Progression)**
Tăng kích thước bướu ít nhất là 25%, xuất hiện sang thương mới.
- **Tái phát (Relapse)**
Xuất hiện sang thương mới hoặc tái xuất hiện sang thương cũ ở những bệnh nhân đã có đáp ứng hoàn toàn. Đối với bệnh nhân đáp ứng một phần, tái phát được xác định khi tăng kích thước bướu $\geq 50\%$.

• **ĐỘC TÍNH HÓA TRỊ (ĐÁNH GIÁ THEO WHO)**

Độc tính	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
----------	--------	--------	--------	--------	--------

Tim

Chức năng	Không	Bất thường nhưng không có triệu chứng	Triệu chứng thoáng qua, không cần điều trị	Có triệu chứng, đáp ứng điều trị	Có triệu chứng, không đáp ứng điều trị
Viêm màng ngoài tim	Không	Tràn dịch nhẹ, không triệu chứng	Có triệu chứng, không cần điều trị	Chèn ép tim cần chọc dò màng tim giải áp	Chèn ép tim cần can thiệp phẫu thuật
Nhịp tim	Không	Nhanh nhịp xoang > 110	Ngoại tâm thu thất một ổ, loạn nhịp nhĩ	Ngoại tâm thu thất nhiều ổ	Nhịp nhanh thất
Da	Không	Đỏ da	Khô tróc da, bóng nước, ngứa	Bong tróc da, loét	Viêm da xuất tiết, hoại tử da cần phẫu thuật
Dị ứng	Không	Phù	Co thắt nhẹ phế quản không cần điều trị	Co thắt phế quản cần điều trị	Sốc phản vệ
Sốt do phản ứng thuốc	Không	Sốt < 38 ⁰	Số 38 - 40 ⁰	Sốt 40 ⁰	Sốt kèm hạ huyết áp

Độc tính	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
----------	--------	--------	--------	--------	--------

Ổng tiêu hóa

Buồn nôn/ói	Không	Buồn nôn	Ói thoáng qua	Ói cần điều trị	Ói không đáp ứng với điều trị
Tiêu chảy	Không	Thoáng qua < 2 ngày	> 2 ngày nhưng chịu được	Tiêu chảy nhiều không chịu được, phải điều trị	Tiêu chảy gây mất nước
Miệng	Không	Đau, đỏ miệng	Đỏ, loét miệng nhưng có thể ăn đặc	Loét miệng phải ăn lỏng	Không ăn qua đường miệng được
Bilirubin	≤ 1,25bt	1,26 – 2,5bt	2,6-5,0bt	5,1 – 10,0 bt	> 10bt
Alkaline phosphatase	≤ 1,25bt	1,26 – 2,5bt	2,6-5,0bt	5,1 – 10,0 bt	> 10bt
SGOT/SGPT	≤ 1,25bt	1,26 – 2,5bt	2,6-5,0bt	5,1 – 10,0 bt	> 10bt

Huyết học

Hemoglobin (g/100ml)	≥ 11,0	9,5 – 10,9	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
----------------------	--------	------------	-----------	-----------	-------

Bạch cầu (x103/mm ³)	≥ 4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Bạch cầu hạt (x103/mm ³)	≥ 2,0	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
Tiểu cầu (x104/mm ³)	≥ 10,0	7,5 – 9,9	5,0 – 7,4	2,5 – 4,9	< 2,5
Xuất huyết	Không	Ban xuất huyết	Xuất huyết nhẹ	Xuất huyết vừa	Xuất huyết nặng gây mất sức

Thần kinh

Ý thức	Tỉnh táo	Lừ đừ thoáng qua	Buồn ngủ < 50% thời gian thức	Buồn ngủ > 50% thời gian thức	Hôn mê
Táo bón	Không	Nhẹ	Vừa	Chướng bụng	Chướng bụng/ ói
Viêm thần kinh ngoại vi	Không	Dị cảm/ giảm phản xạ gân sâu	Dị cảm nặng/ yếu nhẹ	Dị cảm không chịu được/ mất vận động đáng kể	Liệt
Đau	Không	Ít	Vừa	Nhiều	Không chịu đựng được
Phổi	Không	Triệu chứng nhẹ	Khó thở khi gắng sức	Khó thở khi nghỉ	Phải nằm nghỉ liên tục

Tiết niệu

Urê/máu	< 1,25bt	1,26 – 2,5bt	2,6 – 5,0bt	5,1 – 10,0bt	> 10bt
Creatinin/máu	< 1,25bt	1,26 – 2,5bt	2,6 – 5,0bt	5,1 – 10,0bt	> 10bt
Tiểu máu	Không	Vi thể	Đại thể	Có máu đông	Tắc nghẽn đường tiểu
Tiểu đạm	Không	< 0,3 g/dL (1+)	0,3 – 1 g/dL (2-3+)	1g/dL (4+)	Hội chứng thận hư

XI. Xử trí tác dụng phụ chính của thuốc chống ung thư

1. Huyết học

- Xuất huyết
 - + Truyền máu
 - + Truyền tiểu cầu
 - + Sử dụng các yếu tố tăng trưởng hệ tạo máu: Erythropoietin (Eprex).
- Sử dụng yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt G-CSF (Dilgrastim 5µg/kg/ngày), yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt và đại thực bào GM-CSF (Sargramostin 250µg/m²/ngày), Filgrastim 5µg/m²/ngày TDD hay truyền TM 7 đến 10 ngày.

- Ngăn ngừa và điều trị giảm tiểu cầu (Thrombopoietin) và các steroid.
- Nhiễm trùng: Kháng sinh phổ rộng, phối hợp các kháng sinh kèm kháng nấm.

2. Tiêu hóa

a. *Chống nôn*

- Sử dụng các Steroid.
- Sử dụng 5 – HT 3 (Odansetron 6mg/m² da, Granisetron 0,4 mg/m² da uống hoặc tiêm tĩnh mạch)
- Metoclopramide tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.
- Các loại an thần.

b. *Tiêu chảy*

- Kháng sinh nếu có bội nhiễm.
- Bù nước và điện giải.
- Băng niêm mạc.
- Kháng acid.

c. *Viêm gan do thuốc*

- Giải độc gan (biphenyl dimethyldicarboxylate).