

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ MTX/AF TRONG ĐIỀU TRỊ U NGUYÊN BÀO NUÔI NGUY CƠ THẤP THEO FIGO 2000

Lê Sỹ Phương¹, Lê Minh Toàn¹, Phạm Đăng Khoa²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ MTX/AF (methotrexate kết hợp acide folinic) trong điều trị nhóm bệnh nguyên bào nuôi nguy cơ thấp và các yếu tố tiên lượng kháng thuốc. **Phương pháp:** mô tả cắt ngang, tiến cứu trên 41 trường hợp bệnh nguyên bào nuôi có điểm số nguy cơ theo FIGO2000 từ 0-6 và ở giai đoạn từ I-III từ 6/2007- 6/2008, được điều trị với phác đồ MTX/AF. **Kết quả:** Tỷ lệ thành công là 78,0% (32/41); một số yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê gồm: điểm số nguy cơ >4 OR: 15 (CI: 2,5- 92,2), thời gian tiềm ẩn >4 tháng OR: 6,6 (CI: 1,0-42,6), tiền sử không phải thai trứng OR: 3,4 (CI: 1,3-8,9) và mức β -hCG trước điều trị cao (trên điểm cắt 17609mIU/ml, nguy cơ kháng thuốc tăng gấp 10 lần). **Kết luận:** phác đồ MTX/AF có hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nguyên bào nuôi nhóm nguy cơ thấp theo phân loại FIGO 2000. Điểm số nguy cơ >4, thời gian tiềm ẩn, tiền sử không phải thai trứng và mức β -hCG trước điều trị là các yếu tố tiên lượng kháng thuốc.

SUMMARY

EVALUATION OF EFFICACY OF REGIMEN MTX/AF IN TREATMENT OF LOW-RISK GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA ACCORDING TO FIGO 2000

Le Sy Phuong¹, Le Minh Toan¹, Pham Dang Khoa²

Objective: To evaluate the efficacy of methotrexate/acide folinic regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia according to new classification and identify the prognostic factors of MTX resistance. **Method:** Prospective observational study of 41 GTT patients with gestational trophoblastic neoplasia, new FIGO score of 0 to 6, staging I-III, who received MTX/AF regimen at Hue Central Hospital. **Results:** The overall complete remission rate was 78.0% (32/41). Prognostic factors showed statistical significance: risk factor score > 4 OR: 15 (CI: 2,5- 92,2); latent period > 4 months OR: 6,6 (CI: 1,0-42,6); nonmolar antecedent pregnancy OR: 3,4 (CI: 1,3-8,9); pretreatment human chorionic gonadotropin level (cut-off point above 17609 mIU/ml, resistant risk increases 10 times). **Conclusion:** MTX/AF regimen has the good effect in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia according to classification of FIGO 2000. Risk factor score > 4, latent period >4 months, nonmolar antecedent pregnancy and high level of pretreatment hCG were prognostic factors of MTX resistance.

1. Bệnh viện Trung ương Huế

2. Trường ĐH Y Dược Huế

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào nuôi là một bệnh lý ác tính đáp ứng tốt với điều trị hoá chất. Hiện nay, khả năng chữa lành gần 100% đối với nhóm nguy cơ thấp và hơn 90% đối với nhóm nguy cơ cao [5], [8], [21]. Tuy nhiên, vấn đề khó khăn là người ta không biết làm thế nào để chọn ra phác đồ tốt nhất cho mỗi nhóm, nhất là đối với nhóm nguy cơ thấp, vì mỗi trung tâm nghiên cứu theo một cách phân chia và một phác đồ khác nhau [3], [8], [10], [19], [21]. Để tìm phác đồ chuẩn cho loại bệnh lý này, hội nghị FIGO năm 2000 đã thống nhất sửa đổi lại cách phân chia giai đoạn giải phẫu và điểm số nguy cơ, bỏ nhóm trung bình và chia lại thành 2 nhóm: nguy cơ thấp và nguy cơ cao [12]. Đối với nhóm nguy cơ cao, phác đồ được đa số tác giả chọn lựa là EMA/CO, riêng nhóm nguy cơ thấp thì đang còn bàn cãi [7], [11], [20].

Ở nước ta, chưa thấy báo cáo nào nhận xét về phân loại mới này cũng như công bố phác đồ nào phù hợp nhất cho từng nhóm nguy cơ. Đề tài nhằm mục tiêu:

1. Đánh giá hiệu quả của phác đồ đối với bệnh u nguyên bào nuôi thuộc nhóm nguy cơ thấp theo phân loại mới
2. Rút ra các yếu tố nguy cơ gây kháng methotrexate

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

41 trường hợp bệnh lý nguyên bào nuôi nguy cơ thấp sau nạo thai trứng hoặc sảy thai hoặc sau đẻ tại khoa Phụ Sản, 4/2007 - 6/2008. Về tuổi, cao nhất 20 - 39 tuổi (73,2%), (19 - 53 tuổi), trung bình là $33,8 \pm 9,1$.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân theo dõi sau nạo thai trứng, sau nạo trứng, thai lưu, sảy thai, điều hòa kinh nguyệt, sau đẻ, có các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh lý nguyên bào nuôi

Chọn vào mẫu các trường hợp từ I - III, điểm số nguy cơ từ 0 - 6 theo FIGO 2000.

Tiêu chuẩn loại trừ: không tuân thủ theo liệu trình điều trị; u nguyên bào nuôi vùng rau bám.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả ngang, tiền cứu và không đối chứng.

2.2.1. Các bước tiến hành

2.2.1.1. Chẩn đoán

Chọn vào mẫu những bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp theo phân loại FIGO 2000 (Giai đoạn I, II, III có điểm nguy cơ ≤ 6).

2.2.1.2. Điều trị

Tất cả bệnh nhân đều được điều trị theo phác đồ của Bagshawe and Wilde

Chỉ định cắt tử cung khi: vỡ nhân di căn ở tử cung gây băng huyết nặng điều trị nội khoa không kết quả, trên 40 tuổi hoặc nhiều con.

Đối với di căn ở âm đạo: bóc nhân di căn cấp cứu để cầm máu nếu có tình trạng vỡ nhân gây chảy máu nhiều.

Đối với nhân di căn ở phổi: không can thiệp gì thêm theo dõi diễn biến qua chụp X-quang hàng tháng hoặc CT Scan.

2.2.1.3 Đánh giá kết quả

- Các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của tác dụng phụ và độc tính do hóa chất.

Siêu âm: 2 tuần/lần để đánh giá co hồi tử cung và thoái triển nhân di căn, ghi nhận về kích thước, tình trạng tăng sinh mạch máu khối u.

Chụp phổi được chỉ định 1 tháng/lần để theo dõi thoái triển nhân di căn phổi hoặc phát hiện nhân di căn mới.

- Đánh giá đáp ứng điều trị dựa trên lâm sàng: và cận lâm sàng cải thiện sau tối đa 2 tuần nghỉ ngơi và điều trị hỗ trợ vẫn được xem như thất bại.

- Khảo sát các yếu tố tiên lượng có thể ảnh hưởng kết quả điều trị

2.3. Xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Tỷ lệ bệnh nhân bị biến chứng gấp sau nạo hút trứng < 2 tháng, chiếm 48,8%, trên 4 tháng chiếm 22,0%. Tỷ lệ bệnh nhân đã có 1 con chiếm 39%, chưa có đứa con nào chiếm 19,5%. Về mức β -hCG trước điều trị, 73% có mức β -hCG < 15000mIU/ml, β -hCG trung bình $14537,8 \pm 10643,3$ (thấp nhất là 59 và cao nhất là 83941mIU/ml).

Về phân bố theo giai đoạn bệnh, đa số ở giai đoạn I, chiếm 70,7%; ở giai đoạn III, chiếm 22,0%. Về phân bố theo điểm số nguy cơ theo FIGO 2000, 28/41 trường hợp có điểm số nguy cơ ≤ 4 , chiếm 68,3% và 13 trường hợp 5-6, chiếm 31,7%. Về vị trí di căn, 9 trường hợp không tìm thấy nhân di căn, có nhân di căn ở tử cung 18 trường hợp, ở âm đạo có 5 trường hợp và ở phổi có 9 trường hợp. Trong đó, nhân di căn đường kính < 3cm chiếm 71,9; từ 3-5cm chiếm 21,5% và > 5cm chiếm 6,2%. Về số lượng, có 1-4 nhân di căn chiếm 56,3%; nhân di căn từ 5 - 8, chiếm 28,0% và > 8 nhân di căn chiếm 15,6%.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 1. Đáp ứng thuốc

Kết quả	Số trường hợp	Tỷ lệ %	p
Đáp ứng tốt	32	78,0	0,006
Kháng thuốc	9	22,0	
Tổng	41	100,0	

Bảng 2. Thời gian di căn hết, β -hCG về (-), số đợt sử dụng MTX trong điều trị

	X $\pm$ SD	Thời gian
Thời gian di căn mất sau điều trị	2,9 $\pm$ 1,7	2 – 6 đợt
Thời gian β -hCG về âm tính	6,5 $\pm$ 3,1	2 – 12 tuần
Số đợt sử dụng MTX	5,3 $\pm$ 1,4	3 – 8 đợt

95% trường hợp không còn thấy nhân di căn sau 4 liệu trình điều trị. Gần 80% BN có β -hCG trở về âm tính trước 8 tuần điều trị. Đa số trường hợp lành bệnh hẳn sau 6 đợt, 25/32 BN, chiếm 78%.

3.3. Các yếu tố nguy cơ gây thất bại điều trị

Bảng 3. Các yếu tố nguy cơ kháng thuốc

Yếu tố nguy cơ		Tỷ lệ kháng thuốc		HSTQ (r)	OR	95%CI	p
Giai đoạn	I	4/29	13,8%				0,13
	II	1/3	33,3%	0,28			
	III	4/9	44,4%		0,23	0,46-1,17	
Mức β -hCG trước điều trị	< 10^3	1/8	12,5%				0,005
	10^3 - 10^4	2/14	14,3%	0,43			
	> 10^4	6/19	31,6%		10	1,6-62	
Điểm nguy cơ	1-2	0/7	0%				0,001
	3-4	2/21	9,5%	0,56			
	5-6	7/13	53,8%		15	2,49-92,2	

Kích thước nhân di căn	Không có	1/9	11,1%				0,12
	< 3 cm	4/23	17,4%				
	3- 5cm	3/7	42,9%	0,27			
	> 5cm	1/2	50,0%				
Số lượng nhân di căn	1 - 4	3/18	16,7%	0,16			0,38
	5-8	4/9	44,4%				
	> 8	1/5	20,0%				
Thời gian tiềm ẩn	< 4 tháng	2/30	6,7%				0,001
	>4 tháng	7/11	63,6%	0,61	6,6	1,1 -42,5	
Vị trí di căn	Không	1/9	11,1%				0,28
	Tử cung	3/18	16,7%				
	Âm đạo	1/5	20,0%		2,4	0,18-3,8	
	Phổi	4/9	44,4%				
Tiền sử thai	Thai trứng	5/36	13,9%				0,01
	Thường	4/5	80,0%	0,34	3,4	1,3-8,9	
Nang hoàng tuyến	< 5 cm	3/15	20,0%				0,94
	5-10 cm	2/4	50,0%	0,2			
	> 10 cm	0/2	0,0%				

Điểm số nguy cơ và kháng thuốc có độ nhạy 85,7%, đặc hiệu 78,8%

β -hCG trước điều trị và kháng thuốc có độ nhạy 57,1%, độ đặc hiệu 90%

Một số yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê: mức β -hCG cao trước điều trị, điểm số nguy cơ >4, thời gian tiềm ẩn >4 tháng và tiền sử không phải thai trứng.

3.4. Tác dụng phụ và độc tính của MTX

Bảng 4. Tác dụng phụ và độc tính của MTX trên

Triệu chứng	Độ 1		Độ 2		Tổng
	n	%	n	%	
Buồn nôn	12	29,3	0	0	41
Nôn	3	7,3	0	0	
Mệt mỏi	7	17,0	0	0	
Đi lỏng	1	2,4	0	0	
Chán ăn	6	14,6	0	0	
Gan	8	19,5	2	4,9	
Hb	1	2,4	0	0	
Loét miệng	4	9,8	0	0	
Khô mắt	15	36,5	0	0	

Không thấy bệnh nhân nào có độc tính trên hệ thống huyết học.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả chung

Neish (2002) và cs dùng MTX tiêm bắp 50mg/ngày xen kẽ acid folinic uống đạt tỉ lệ lành bệnh 81%. Số liệu trung bình khởi bệnh không nói rõ. Thất bại do kháng thuốc 12%, tái phát 4% và độc tính 2% hoặc viêm phổi [17]. Trung tâm điều trị bệnh NBN Boston sử dụng liều TB 1mg/kg xen kẽ acid folinic 0,1mg/kg, trong trường hợp β -hCG không giảm tốt thì cho gấp đôi liều. Kết quả thành công 88% với trung bình 1,2 chu kỳ. Độc tính phải thay hóa chất khác 1%, nhiễm độc gan 14%, giảm bạch cầu hạt 6% và tiểu cầu 2% [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ thành công chiếm 78%, còn lại 22% thất bại do kháng thuốc; không có trường hợp nào phải chuyển phác đồ do độc tính hoặc tác dụng phụ nặng của MTX. Kết quả này cùng tương tự như một số tác giả khác [8], [18], [5], [14], [9]. Khoảng 90% trường hợp lành bệnh sau 7 liệu trình điều trị (bảng 1).

4.2. Tiến triển của nhân di căn và β -hCG

Theo Matsui, khi điều trị 105 bệnh nhân bị u NBN nguy cơ thấp bằng MTX liều cao (100mg/m² tiêm trực tiếp sau đó 200mg/m² da truyền TM), tác giả ghi nhận thời gian để hCG trở về mức bình thường trung bình $5 \pm 3,5$ tuần và tỉ lệ thành công 84.8% [16]. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, thời gian trung bình để β -hCG trở về âm tính khoảng $6,5 \pm 3,1$ tuần (tối thiểu 2 tuần và tối đa 12 tuần). Thông thường, sau khi β -hCG trở về bình thường (<5 mIU/mL), chúng tôi tiếp tục điều trị củng cố thêm 1-2 đợt nhằm mục đích tránh tái phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian trung bình để nhân di căn không còn thấy được qua nhìn mắt thường, siêu âm và chụp

phổi khoảng $2,9 \pm 1,7$ lần đợt điều trị (bảng 2). Cũng như nhận định của Yang.

4.3. Liên quan giữa giai đoạn bệnh và kháng thuốc

Theo tổng kết của Neish, với u NBN nguy cơ thấp điều trị bằng đơn hóa trị MTX hoặc ActinomycinD, tỉ lệ thành công 91% đối với giai đoạn I, 84,2% ở giai đoạn II và 83,5% ở giai đoạn III [17].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở giai đoạn I với 29 trường hợp có 4 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ lệ 13,8%, giai đoạn II có 1/3 trường hợp kháng thuốc, chiếm 33,3% và giai đoạn III có 4/9 trường hợp kháng thuốc chiếm 44,4%. Nhìn chung tỉ lệ này có vẻ tăng lên theo giai đoạn, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p=0,13$).

4.4. Liên quan giữa điểm số nguy cơ và kháng thuốc

Trong 1 tổng kết của Neish, nếu so sánh tỉ lệ kháng thuốc giữa 2 hệ thống tính điểm nguy cơ Charing Cross và FIGO 2000, tác giả thấy rằng khi điều trị theo phác đồ đơn MTX 50mg -TB xen kẽ acid folinic, tỉ lệ kháng thuốc của nhóm này tăng lên có ý nghĩa thống kê (31.3% với $n=136/434$ so với 49% với $n=25/51$, $p=0,018$) [17]. Matsui và cs (2005) ở Nhật Bản, trong một tổng kết điều trị 272 bệnh nhân u NBN nguy cơ thấp bằng MTX cũng nhận thấy có mối tương quan giữa nguy cơ kháng thuốc và điểm số nguy cơ mới (FIGO 2000) [16].

Theo bảng 3, với điểm số nguy cơ từ 1-4, tỉ lệ kháng thuốc không có gì đáng bàn luận. Nhưng ở nhóm bệnh nhân từ 5-6 điểm, tỉ lệ kháng thuốc tăng lên có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, ở nhóm 5 điểm nguy cơ kháng thuốc tăng 15 lần ($OR=15$, 95%CI:2,5-92). Trên biểu đồ đường cong ROC tại điểm cắt điểm nguy cơ >4 khả năng tiên đoán kháng thuốc với độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 78,8% (biểu đồ 1). Như vậy, kết quả nghiên cứu

của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các tác giả trên.

4.5. Liên quan giữa mức β -hCG trước điều trị và kháng thuốc

Khi nghiên cứu 253 bệnh nhân u NBN không di căn, điều trị bằng MTX, Lurain và cs ghi nhận tỉ lệ thành công 89,3%, và kháng thuốc 10,7%. Ông cũng thấy rằng nguy cơ kháng thuốc tăng cao ở những bệnh nhân có mức β -hCG ban đầu $>50.000\text{mIU/ml}$ [15].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 7 trường hợp với mức β -hCG $<1000\text{mIU/ml}$ có 1 trường hợp kháng thuốc, chiếm tỉ lệ 12,5%; mức β -hCG từ $1000-10.000\text{mIU/ml}$ có 2/12 trường hợp kháng thuốc chiếm 14,3% và mức $>10.000\text{mIU/ml}$ có 6/13 trường hợp kháng thuốc, chiếm tỉ lệ 31,6%. Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ β -hCG trước điều trị và tình trạng kháng thuốc, tuy nhiên ở mức độ trung bình (hệ số tương quan $r=0,43$ với $p<0,05$) (bảng 3). Trên biểu đồ ROC cho thấy điểm cắt tiên đoán kháng thuốc tối ưu nhất là ở mức β -hCG = 17609mIU/ml , với độ nhạy 57,1% và độ đặc hiệu 90%. Trên giá trị này nguy cơ kháng thuốc tăng gấp 10 lần ($\text{OR}=10$; 95%CI:1,6-62) (biểu đồ 2).

4.6. Liên quan giữa kháng thuốc và kích thước nhân di căn

Theo Robert, nhân di căn ở âm đạo với kích thước lớn có liên quan đến kháng thuốc [20]. Trong một hồi cứu 163 bệnh nhân nguy cơ thấp điều trị bằng MTX liều 50mg tiêm bắp xen kẽ acid folinic, Nevin và cs nhận thấy kích thước nhân di căn ở phổi phát hiện qua CTscan có liên quan đến tình trạng kháng thuốc [18]. Tuy nhiên, trong đa số nghiên cứu khác không thấy đề cập đến khả năng này [3], [4], [6], [9].

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, nhóm không di căn chiếm 11,1%, nhóm kích thước nhân di căn $<3\text{cm}$ có 4/23 trường hợp kháng thuốc, chiếm tỉ lệ 17,4%; từ 3-5 cm có 3/7 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ lệ 42,9%; $>5\text{cm}$, có 1/2 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ

lệ 50%. Nhìn chung, chúng tôi thấy tỉ lệ kháng thuốc có vẻ tăng dần theo kích thước nhân di căn, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p=0,12$)

4.7. Liên quan giữa kháng thuốc và số lượng nhân di căn

Khi phân tích 92 trường hợp nguy cơ thấp điều trị bằng MTX, Roberts nhận thấy số lượng nhân di căn nhiều hay ít ở phổi không liên quan kháng thuốc [20].

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm có số nhân di căn từ 1-4 có 3/18 trường hợp kháng thuốc, chiếm 16,7%; ở nhóm từ 5-8 nhân, có 4/9 trường hợp kháng thuốc chiếm 44,4%; nhóm có số nhân >8 , có 1/5 trường hợp kháng thuốc, chiếm 20%. Không có liên quan giữa số nhân di căn và tình trạng kháng thuốc ($p>0,05$).

4.8. Nang hoàng tuyến và kháng thuốc

Một số nghiên cứu cho rằng kích thước nang hoàng tuyến có liên quan đến nguy cơ biến chứng u nguyên bào nuôi, nếu xuất hiện nang hoàng tuyến thì tỉ lệ biến chứng u NBN tăng 3,5 lần so với nhóm không có nang [1], [2]. Tuy nhiên, không thấy tác giả nào nhận định mối liên quan của nang hoàng tuyến với nguy cơ kháng thuốc [4], [22].

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nang hoàng tuyến $<5\text{ cm}$ có 2/12 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ lệ 20%; từ 5-10cm, có 2/4 trường hợp kháng thuốc; $>10\text{ cm}$, có 2 trường hợp nhưng không có kháng thuốc. Không có mối tương quan có ý nghĩa giữa kích thước nang hoàng tuyến và kháng thuốc (hệ số tương quan $r=0,2$ với $p>0,05$).

4.9. Liên quan giữa kháng thuốc và thời gian tiềm ẩn

Trong 1 hồi cứu của Wong gồm 55 bệnh nhân bị u NBN di căn, đánh giá mối tương quan của các yếu tố nguy cơ, khi phân tích hồi quy đa biến tác giả nhận thấy 2 yếu tố có ảnh hưởng quan trọng là β -hCG và khoảng cách từ

khi chấm dứt thai đến lúc can thiệp điều trị [21]. Một số tác giả khác cũng có nhận xét tương tự [3], [8], [10].

Ở nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh có thời gian tiềm ẩn < 4 tháng, có 2/30 trường hợp kháng thuốc, chiếm tỉ lệ 6,7%. Nhóm có thời gian tiềm ẩn > 4 tháng có 7/11 trường hợp kháng thuốc chiếm 63,6%. Khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$). Trên đường cong ROC, điểm cắt tiên đoán tối ưu là 4 tháng, giá trị tiên đoán tại điểm cắt này có độ nhạy 77,8% và độ đặc hiệu 87,5%, tiên đoán dương tính 55,6% và tiên đoán âm tính 93,8%. Qua phân tích hồi quy nhị nguyên, đối với những trường hợp có thời gian tiềm ẩn > 4 tháng thì có nguy cơ kháng thuốc tăng 6,6 lần so với <4 tháng ($OR=6,6$ 95%CI:1,04-42,5);

4.10. Liên quan vị trí di căn và kháng thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm không có di căn có 1/9 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ lệ 11,1%; nhóm có nhân ở tử cung, 3/18 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ lệ 16,7%; nhóm nhân di căn âm đạo, 1/5 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ lệ 20% và nhóm có nhân ở phổi có 4/9 trường hợp kháng thuốc chiếm tỉ lệ 44,4%; các tỉ lệ trên không khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Nhóm có di căn nguy cơ dễ bị kháng thuốc hơn nhóm không có di căn gấp 2,4 lần; tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê vì khoảng tin cậy ngang qua 1 (Bảng 3).

4.11. Tiền sử thai và kháng thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 31 BN có tiền sử thai trứng toàn phần chỉ có 5 BN kháng thuốc với tỉ lệ 15,6% và 4 BN tiền sử trứng bán phần không có BN nào kháng thuốc. Ngược lại, 5 BN tiền sử sẩy thai có 4 BN kháng thuốc, chiếm tỉ lệ 75%. Ngoài ra, có 1 BN biến chứng sau sinh thường 6 tháng, rong huyết kéo dài, vào viện vì siêu âm chẩn đoán nhầm u xơ tử cung rong kinh; các tỉ lệ này khác nhau có ý nghĩa thống kê. Phân tích hồi quy logistic giữa 2 nhóm tiền sử thai trứng và không phải thai trứng, kết quả cho thấy nguy cơ kháng thuốc

tăng 3,4 lần nếu bệnh nhân có tiền sử không phải thai trứng ($OR=3,4$; 95%CI:1,3-8,9) (Bảng 3).

4.12. Tác dụng phụ và độc tính

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, không thấy bệnh nhân nào có nhiễm độc trầm trọng phải chuyển phác đồ điều trị. Phổ biến nhất là triệu chứng khô mắt thường xảy ra sau 3-4 đợt điều trị. Ngoài ra, triệu chứng buồn nôn 29% trường hợp; rối loạn chức năng gan nhẹ (độ I) 19% trường hợp và 5,9% rối loạn mức độ II, tất cả đều tự hồi phục sau 2 tuần của số; 4 bệnh nhân loét miệng nhẹ 9,8%. Không có trường hợp nào giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu hoặc rụng tóc. Nói tóm lại, với liều lượng MTX phác đồ này xen kẽ giải độc bằng axit folic tất cả bệnh nhân đều dung nạp tốt và không có tác dụng phụ đáng kể.

V. KẾT LUẬN

1. Phác đồ đơn thuần với Methotrexate 1mg/kg tiêm bắp xen kẽ giải độc bằng acide folinic 0,1mg/kg có tác dụng tốt đối với nhóm bệnh u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp theo phân loại mới FIGO 2000. Kết quả thành công 78%. Không có tác dụng phụ hay độc tính đáng kể đối với bệnh nhân khi điều trị bằng phác đồ này.

2. Nếu điểm số nguy cơ trên 4, nguy cơ kháng thuốc tăng gấp 15 lần ($OR=15$; 95% CI:2,5-92). Mức β -hCG trước điều trị có liên quan đến kháng Methotrexate, trên điểm cắt 17609mIU/ml, nguy cơ kháng thuốc tăng gấp 10 lần, dự báo với độ nhạy 57,1% và độ đặc hiệu 90%.

3. Thời gian tiềm ẩn trên 4 tháng thì nguy cơ kháng thuốc tăng 6,6 lần ($OR=6,6$; 95%CI:1,04-42,5). Tiền sử không phải thai trứng, nguy cơ kháng thuốc tăng 3,4 lần so với tiền sử thai trứng ($OR=3,4$; 95%CI:1,3-8,9).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 22 tài liệu, nếu quý vị độc giả cần, xin liên hệ trực tiếp với tác giả.