

## U tế bào hạt buồng trứng trong thai kỳ: nhân một trường hợp và điểm qua y văn

Huỳnh Minh Nhật<sup>1</sup>, Phạm Chí Kông<sup>1</sup>, Phan Tín<sup>1</sup>, Nguyễn Phi Anh<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng

doi:10.46755/vjog.2021.3.1258

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Phạm Chí Kông, email: kongpc@danang.gov.vn  
 Nhận bài (received): 20/8/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 5/10/2021

### Tóm tắt

**Giới thiệu:** Khoảng 24% khối u buồng trứng được phát hiện tình cờ trong mổ lấy thai, mặc dù đã có sự phát triển của kỹ thuật siêu âm tiền sản. Tuy tỷ lệ u buồng trứng ác tính là khá thấp nhưng chúng ta cũng không nên chủ quan vì khối u có thể là dạng giáp biên hoặc ung thư. Xuất độ ung thư buồng trứng được chẩn đoán trong thai kỳ thay đổi trong khoảng 0,0179 đến 0,11/1000. Trong đó có u tế bào hạt cực kỳ hiếm gặp, chúng được chia thành 2 thể: thể người lớn và thể thiếu niên. Các hiểu biết về mối liên quan giữa u tế bào hạt và quá trình thai nghén cũng như hiếm muộn vẫn còn có sự tranh cãi giữa các nhà sản khoa và ung thư. Chúng tôi báo cáo một trường hợp u tế bào hạt buồng trứng được phát hiện tình cờ ở thai phụ 44 tuổi. Bệnh nhân được chỉ định mổ lấy thai lúc 39 tuần và phát hiện khối u. Ca lâm sàng này được giới thiệu nhằm mục tiêu bàn luận lại cách điều trị và theo dõi bệnh.

**Kết luận:** Các lựa chọn điều trị và tổng quan về u hạt bào buồng trứng được bàn luận. Trong đó nổi bật là quá trình theo dõi đặc biệt lâu dài đối với một ung thư tái phát muộn như u tế bào hạt buồng trứng

**Từ khóa:** U tế bào hạt.

## Granulosa cell tumor of the ovary associated pregnancy – a rare case report and review of the literature

Huỳnh Minh Nhật<sup>1</sup>, Phạm Chí Kông<sup>1</sup>, Phan Tín<sup>1</sup>, Nguyễn Phi Anh<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Danang Hospital for Women and Children

### Abstract

**Introduction:** Approximately 24 percent of the ovarian tumors are incidentally discovered at caesarean section, in spite of the routine prenatal ultrasound. The possibility of borderline tumor or cancer should be considered although the existence of ovarian malignancy is rare. Granulosa cell tumors (GCTs) are extremely rare tumors and are divided into 2 types: adult (AGCT) and juvenile (JGCT). The incidence of ovarian carcinoma diagnosed during pregnancy varies about 0.0179 to 0.11/1000 pregnancies. The association between GCT and pregnancy is a rare condition with therapeutic challenges consisting of the pregnancy and the fertility outcome in one hand and oncological results in the other.

We present a case report of an GCT discovered fortuitously during cesarean section. We report the management of this tumor and the way to monitor.

**Conclusion:** Treatment option and review of the literature related GCT are discussed.

**Keyword:** Granulosa cell tumors

### 1. ĐẠI CƯƠNG

Có khoảng 24% khối u buồng trứng được phát hiện trong mổ lấy thai mặc dù đã có sự phát triển của kỹ thuật siêu âm. Khối u buồng trứng đa số là lành tính nhưng đã có những khuyến cáo phải cẩn trọng, tránh bỏ sót các khối u ác tính [1]. U tế bào hạt (UTBH) buồng trứng rất hiếm gặp. U tế bào hạt là một thể bệnh học trên lâm sàng và phân tử đặc biệt của ung thư buồng trứng, được xếp vào trong nhóm ung thư nguồn gốc từ mô đệm sinh dục của buồng trứng. Trong phân loại giải phẫu bệnh của ung thư buồng trứng, u tế bào hạt được xếp vào trong nhóm 1 của ung thư biểu mô buồng trứng, là nhóm có tiên lượng khá tốt. Tỷ lệ mắc ung thư

buồng trứng trong thai kỳ thay đổi trong khoảng 0,0179 đến 0,11/1000 [2],[4]. Đa số nếu khối UTBH không quá lớn, sẽ ít ảnh hưởng đến quá trình mang thai. Khối u có thể phát hiện từ sớm và sẽ được xử trí khi thai đã bước vào giai đoạn ổn định (quý 2). Nếu kết quả giải phẫu bệnh là ác tính, thì sẽ có cuộc trao đổi giữa bác sĩ sản khoa, ung thư và bệnh nhân để đưa ra quyết định điều trị. Hướng điều trị sẽ được cá thể hóa tùy từng trường hợp: theo dõi tiếp, chấm dứt thai kỳ hoặc đưa ra kế hoạch sinh chủ động sau tuần thai thứ 32. Kinh nghiệm về điều trị u tế bào hạt trong thai kỳ còn ít và là thách thức cho bác sĩ sản khoa cũng như ung thư. Chúng tôi báo cáo hướng giải quyết và theo dõi một trường hợp u tế bào hạt được phát hiện tình cờ trong mổ lấy thai ở

bệnh nhân 44 tuổi mang thai 39 tuần.

## 2. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân: HUỖNH THỊ THU V., 44 tuổi. Ngày vào viện: 27/5/2019 Mã bệnh nhân 9892D. Tiền sử sản khoa: Sản phụ được thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện Trung ương Huế vì hiếm muộn 3 năm, thành công sau 1 lần chuyển phôi. Quá trình khám phụ khoa và điều trị vô sinh không phát hiện thấy u vùng tiểu khung. Khám thai trong quý 1, 2 tại các bệnh viện tư không phát hiện bất thường.

Quá trình bệnh lý: Sản phụ mang thai con so 39 tuần, vào bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng vì ối vỡ sớm, được chỉ định mổ lấy thai cùng ngày với chẩn đoán trước mổ: Thai con so 39 tuần, ối vỡ sớm/ mẹ lớn tuổi, thụ tinh trong ống nghiệm. Mổ lấy ra một bé trai, khối lượng 3000 gram, phát hiện trong mổ lấy thai có khối u buồng trứng trái.

Xét nghiệm cận lâm sàng: Công thức máu: Hồng cầu:  $4,45 \times 10^{12}/l$ , Bạch cầu:  $7,3 \times 10^9/l$ , NEU 55,4% LYM 30,9% Hb: 115g/l HCT 36,9%, Tiểu cầu:  $197 \times 10^9$ . Siêu âm thai: ghi nhận đơn thai thuận sống trong buồng tử cung, nhau bám đáy độ 3, ối đã vỡ.

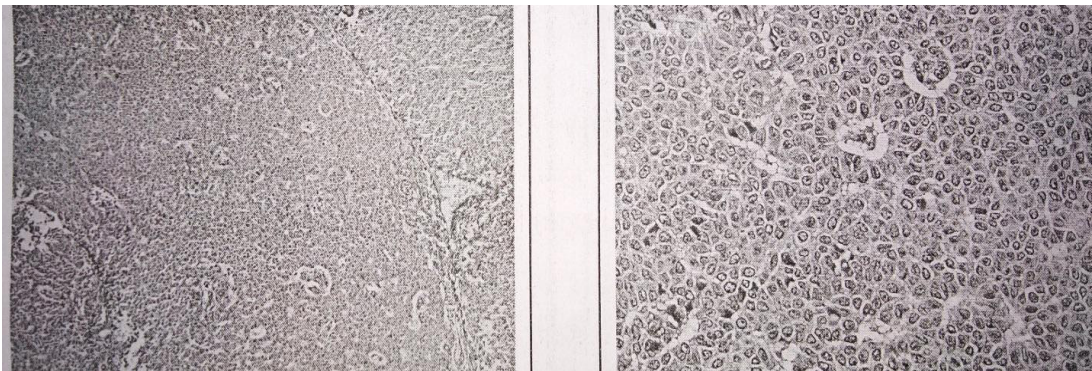
Tường trình phẫu thuật: Rạch đường Pfannenstiel 16cm, mổ ngang đoạn dưới tử cung, lấy đầu ra 01 bé trai điểm APGAR: 8 điểm/phút thứ 1, bóc nhau, soát buồng tử cung, khâu cơ tử cung 1 lớp, phủ phúc mạc bàng quang tử cung, kiểm tra phần phụ phải bình thường. Buồng trứng bên trái có khối u kích thước 7x4x4cm, bề mặt dạng lát đá, chưa vỡ, tăng sinh mạch máu, tiến hành cắt

buồng trứng bên trái. Kiểm tra phần phụ phải bình thường trên đại thể, tử cung, bàng quang, phúc mạc thành bụng và tiểu khung trơn láng, các quai ruột chưa phát hiện bất thường. Cầm máu, kiểm tra gạc, dụng cụ, đóng bụng. Xẻ đôi u, tổ chức trong u bủn bở, bên trong sần sùi, vỏ sượng cứng, gửi giải phẫu bệnh.



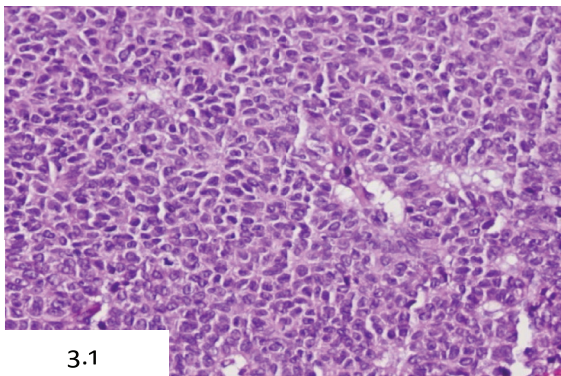
Hình 1. U trên đại thể

Kết quả giải phẫu bệnh: mẫu mô còn một phần buồng trứng bình thường, một phần có tăng sinh những hạt bào nhân tròn hoặc hình hạt cà phê, có nơi hạt bào xếp thành dạng bè, dày, có nơi xếp thành từng ổ với mô đệm xen kẽ và tăng sinh mạch máu nhiều. Có vùng các tế bào này không điển hình, số lượng gián phân bào không điển hình cao.

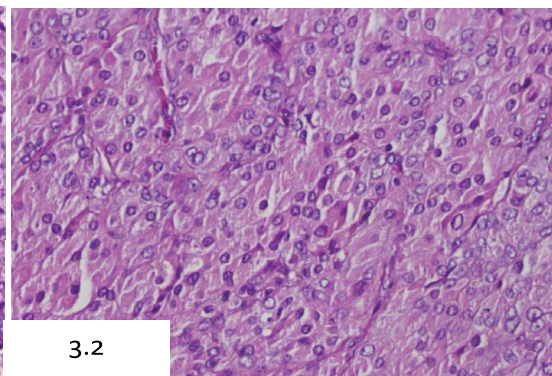


Hình 2. Giải phẫu bệnh

Bệnh phẩm được làm hóa mô miễn dịch, kết quả: Dương tính với Inhibin (hình số 3.3), âm tính với EMA (hình số 3.4). Chẩn đoán cuối cùng là U tế bào hạt buồng trứng thể người lớn.

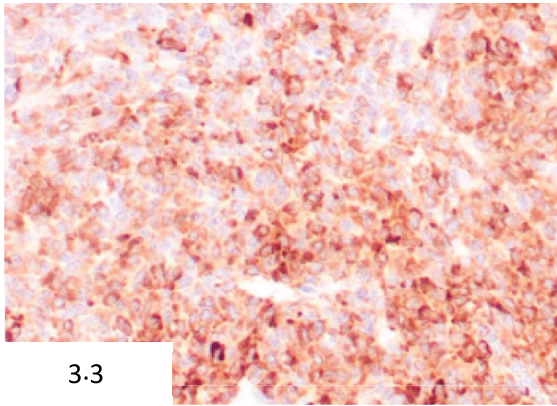


3.1

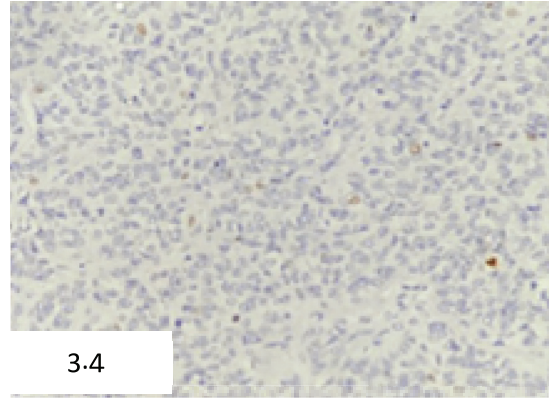


3.2





3.3



3.4

**Hình 3.** Hóa mô miễn dịch

Bệnh nhân được chẩn đoán: U hạt buồng trứng (thể người lớn) giai đoạn IA

Thực hiện chụp cộng hưởng từ vùng bụng chậu sau phẫu thuật chưa phát hiện tín hiệu bất thường.

Sau giải thích và trao đổi về tình trạng bệnh, bệnh nhân mong muốn bảo tồn tử cung và tiếp tục có con. Sau 1 tháng hậu sản, bệnh nhân được hóa trị với phác đồ Carboplatin và Paclitaxel 4 chu kỳ và tái khám theo phác đồ. Hiện tại chưa phát hiện tái phát trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng.

### 3. BÀN LUẬN

Hiện nay, UTBH buồng trứng được cho là kết quả của quá trình kích thích tế bào hạt nhưng cơ chế chưa rõ [7], [12]. Bao gồm 2 thể: người lớn và thiếu niên, sự khác nhau chủ yếu dựa vào giải phẫu bệnh [8].

Trong quý 1 thai kỳ, việc khám lâm sàng đơn thuần kết hợp siêu âm chỉ chẩn đoán 62,7% các u buồng trứng, phần còn lại được phát hiện ngẫu nhiên khi mổ lấy thai. Các triệu chứng thường gặp của u buồng trứng là bụng lớn hoặc đau, một số lại có các rối loạn về kinh nguyệt như kinh không đều hoặc vô kinh. Những phụ nữ mãn kinh thường có triệu chứng chảy máu tử cung bất thường. Trong các trường hợp sinh thường, khối u có thể gây nên tình trạng chuyển dạ đình trệ [6].

Tất cả các UTBH là khối u ác tính và thường không đau. Những khối u tân sinh này hay xuất hiện ở một bên buồng trứng, có đặc tính tái phát muộn – thường sau 5 năm với tỷ suất 25% và tỉ lệ sống còn cao [9], [10], [11]. Chen YC và cộng sự báo cáo một trường hợp UTBH tái phát sau lần chẩn đoán đầu đến 37 năm, khi bệnh nhân đã quên mình từng mắc, cho thấy, cần phải kéo dài thời gian theo dõi bệnh [10].

Trong thai kỳ, sự tăng lên của tế bào hạt kích thích các nốt tăng sinh ở buồng trứng. Các tế bào hạt tăng sinh thường ít tế bào chất, nhân có rãnh giông các tế bào của UTBH buồng trứng trưởng thành. Ở phụ nữ mang thai, các tế bào này đa hình thái và nằm trong các hốc trứng, đặc trưng bởi lớp bao ngoài dày của các tế bào vỏ. Các cấu trúc giống FSH của hCG kích thích các tế bào hạt tăng sinh – đây không phải là dạng bệnh lý. Tuy nhiên, ở bệnh nhân này có yếu tố nguy cơ là được

điều trị hiếm muộn. Các phác đồ kích thích buồng trứng có thể là yếu tố làm dễ cho khởi phát của u muôn, khi mà tiền sử trước đó chưa phát hiện bất thường buồng trứng trên siêu âm. UTBH tiết ra estradiol (E2), inhibin B và AMH và chính những hormone này sẽ gây nên một số triệu chứng của bệnh như rong kinh, rong huyết. Các tế bào này cũng biểu hiện các thụ thể hormone, nhưng tín hiệu hormone nào đóng vai trò bệnh sinh chính yếu vẫn còn là ẩn số. Các nghiên cứu cho thấy, FSH có vai trò quan trọng trong biểu hiện tăng sinh này. FSH được biết làm tăng mRNA đóng vai trò quan trọng trong quá trình phiên mã [12],[13].

Mổ hở cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ là phương pháp điều trị tối ưu, kéo dài khả năng sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh, với ước tính cho giai đoạn I là 93% sau 5 năm, 84% sau 10 năm và 62% sau 20 năm [14], [15]. Đối với những phụ nữ trẻ, cần bảo tồn khả năng sinh sản và khối u chỉ giới hạn một bên chưa lan tỏa (tức giai đoạn Ia) được cân nhắc phẫu thuật cắt phần phụ bên bệnh. Phương pháp cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ cũng được chỉ định ở bệnh nhân mãn kinh [5]. Các lựa chọn điều trị sau phẫu thuật cho những bệnh ở giai đoạn sớm là không cần thiết với tỷ lệ sống còn không bệnh 5 năm là 89% và sống còn toàn bộ là 99% [2]. Tuy nhiên, những bệnh giai đoạn Ic với các yếu tố tiên lượng xấu (khối u lớn, chỉ số phân bào cao) và giai đoạn II sẽ có kết cục tốt với hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Tuy nhiên, vấn đề này còn đang bàn cãi. 90% UTBH buồng trứng được phát hiện ở giai đoạn I, tiên lượng tốt với tỷ lệ sống còn 10 năm là 86%. Ở giai đoạn II, tỷ lệ này còn 49%. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, kích thước khối u có mối liên quan đến tiên lượng bệnh, kích thước khối u <5cm có tỷ lệ sống còn 10 năm là 100%, tỷ lệ này còn 63% với kích thước 5-15cm và >15cm là 34% [5]. Tế bào có nhân không điển hình được coi là chỉ số đáng tin cậy nhất ở giai đoạn I. Ở giai đoạn sớm, ngoài nhân không điển hình thì tỷ lệ tế bào nguyên phân là yếu tố tiên lượng xấu. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào chỉ ra được mối tương quan giữa hai yếu tố này và khả năng tiên lượng bệnh [11].

Kết quả giải phẫu bệnh trong trường hợp của chúng tôi có những hạt bào nhân tròn hoặc hình hạt cà phê,

số lượng gián phân không điển hình cao, bên cạnh đó, kích thước khối u 7cm là các yếu tố tiên lượng xấu. Bên cạnh đó, bệnh nhân vẫn mong muốn bảo tồn tử cung và buồng trứng còn lại, nên đây là một cuộc phẫu trị không triệt để. Dựa vào những yếu tố trên, bệnh nhân đã được hóa trị bổ trợ 4 đợt phác đồ Carboplatin + Paclitaxel và đặt ra tiến trình theo dõi lâu dài.

Ngày nay, việc phát hiện sớm UTBH có thể dựa vào các xét nghiệm inhibin B và anti mullerian hormone (AMH). Vì inhibin B có thể tăng ở u biểu mô buồng trứng nên AMH đặc hiệu cho bệnh hơn. Đây là hai hormone peptide được sản xuất bởi tế bào hạt, vì vậy chúng có giá trị trong chẩn đoán cũng như quá trình theo dõi tái phát. Hiện tại vẫn chưa có bằng chứng ưu tiên lựa chọn AMH hay inhibin B để làm dấu ấn u [16].

UTBH trưởng thành tái phát được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ, hóa trị, xạ trị hoặc kết hợp đa mô thức. Tuy nhiên, kết quả vẫn chưa như mong đợi. Hiện nay, điều trị với ức chế aromatase có kết cục đầy hứa hẹn [12], [17]. Khi thai phụ được chẩn đoán ung thư, hàng loạt vấn đề sẽ được đặt ra, đó là cân bằng lợi ích giữa mẹ và các yếu tố nguy cơ lên thai cũng như những kết cục trên trẻ sau này. Vì vậy, cần có sự đồng thuận giữa các chuyên gia tiền sản, ung thư phụ khoa, nhi khoa cũng như chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh [18].

Quy trình theo dõi tối ưu cho bệnh lý UTBH buồng trứng vẫn còn gây tranh cãi. Lý tưởng nhất trong trường hợp này là mỗi lần tái khám nên ghi chép lại kết quả khám lâm sàng và kết quả xét nghiệm sinh hóa. Với lịch tái khám cụ thể là 2-3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 4-6 tháng trong 3 năm kế tiếp và hàng năm sau đó. Ít nhất 50% UTBH tái phát trong 5 năm đầu tiên [17]. Vì vậy, đây là khoảng thời gian cần chú ý đến việc tái khám. Cần phối hợp khám lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh vùng chậu như CT scan vì hầu hết các đợt tái phát thường giới hạn ở khung chậu.

## KẾT LUẬN

U tế bào hạt buồng trứng là một bệnh lý ác tính và có xu hướng tái phát muộn. Phẫu thuật bảo tồn nên được cân nhắc ở những phụ nữ mong muốn có con. Tùy theo giai đoạn bệnh và các yếu tố tiên lượng mà phương pháp điều trị sẽ là phẫu thuật, hóa trị, xạ trị hoặc đa mô thức. Bệnh nhân nên được tư vấn đầy đủ và theo dõi lâu dài để đảm bảo tỷ lệ sống còn cao nhất và phát hiện tái phát sớm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aymen FM, Majed G, Hanene C. Advanced Granulosa Cell Tumor and Pregnancy: A Case Report, How to Treat and How to Preserve Fertility. *Endocrinol Metab Syndr*. 2016 Volume 5 • Issue 5.
2. Chen YC, Chang LC, Soong RS. A late recurring and easily forgotten tumor: ovarian granulosa cell tumor. *World J Surg Oncol*. 2012 May 16;10:85.
3. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumours. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2944-51.
4. Dimitris Hasiakos a, Katerina Papakonstantinou. Juvenile granulosa cell tumor associated with pregnancy:

- Report of a case and review of the literature. *Gynecologic Oncology* 100 (2006) 426 – 429.
5. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The Role of Inhibin B and Anti Mullerian Hormone for Diagnosis and Follow-up of Granulosa Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jul;19(5):847-55.
  6. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1996 Mar;60(3):484-8.
  7. Irving JA, Clement PB. Neoplastic lesions of the ovary. In Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (6th edn), Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM (ed.). Springer Science+Business Media, LLC 2011. New York, Dodrecht: Heidelberg, London; 2011pg. 608-609.
  8. Korach J, Perri T, Beiner M, Davidzon T, Fridman E, Ben-Baruch G. Promising Effect of Aromatase Inhibitors on Recurrent Granulosa Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jul;19(5):830-3.
  9. Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent Advances in Granulosa Cell Tumor Ovary: A Review. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2013;4(1):37-47.
  10. Helen S. Xu, Elaine Zhong, Jessica Rotman. Juvenile granulosa cell tumor associated with Mucicopolysaccharidosis in pregnancy: A case report. *Clinical Imaging* 56 (2019) 77–80.
  11. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Population-Based Study of 37 Women with Stage I Disease. *Gynecologic Oncology*. *Gynecol Oncol*. 2001 Jun;81(3):456- 60.
  12. Marjut Pihlajoki, Ulla-Maija Haltia, Noora Andersson et al. Functional Profiling of FSH and Estradiol in Ovarian Granulosa Cell Tumors. *Journal of the Endocrine Society*, Volume 4, Issue 4, April 2020
  13. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic Factors in Adult Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Cancer*. 1997 May 15;79(10):1951-5.
  14. Roy J,1 Babu AS2. Granulosa Cell Tumor of The Ovary – An Incidental Finding During Caesarean Section – A Rare Case Report. *KATHMANDU UNIVERSITY MEDICAL JOURNAL* 2014 45(1):60-63.
  15. R. Agarwal • G. Radhakrishnan. Pregnancy concomitant with metastatic adult granulosa cell tumor. *Arch Gynecol Obstet* (2011) 284:743–747.
  16. Safinaz Abdelrahman1, Saeeda ALBalooshi. Granulosa cell tumor of the ovary: An incidental finding during caesarean section. *Journal of Cases in Obstetrics & Gynecology*. 2017 4(2):45-48.
  17. Young RH. Sex cord – stromal, steroid cell and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations. In Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (6th ed), Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM (ed.). Springer Science + Business Media, LLC 2011: New York, Dodrecht, Heidelberg, London; 2011. pg. 786– 800.
  18. Zaloudek C. The ovary. In Pathology in Gynecology and Obstetrics (4th edn), Gompel C, Silverberg SG (eds). Lippincot: Philadelphia, PA, 1994; 313–413.