

Gia tăng nồng độ β hCG 48 giờ trước điều trị: yếu tố mới dự đoán kết quả điều trị nội khoa thai lạc chỗ bằng Methotrexate

Nguyễn Thị Kim Anh¹, Võ Xuân Phúc^{2*}

¹ Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

² Sở Y tế thành phố Đà Nẵng

doi: 10.46755/vjog.2024.1.1674

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Võ Xuân Phúc; email: drxuanphuc@gmail.com

Nhận bài (received): 6/2/2024 - Chấp nhận đăng (accepted): 10/5/2024

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu sự biến thiên nồng độ β hCG trước, trong điều trị liên quan đến kết quả điều trị nội khoa Thai lạc chỗ bằng Methotrexate.

Đôi tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có theo dõi 41 bệnh nhân được chẩn đoán thai lạc chỗ và điều trị nội khoa bằng Methotrexate liều đôi tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 1/2020 đến 6/2022.

Kết quả: Tỷ lệ thành công chung là 85,4%; Nồng độ β hCG trung bình ban đầu tại thời điểm điều trị là $1.814 \pm 1.377,3$ mUI/ml; Tỷ lệ gia tăng nồng độ β hCG trước điều trị $\leq 20,8\%$ trong 48 giờ trước điều trị liều thứ nhất có giá trị dự đoán kết quả điều trị thành công với độ nhạy 82,9%, độ đặc hiệu 83,3% (AUC: 0,881, p : 0,003), đây là yếu tố dự đoán độc lập có ý nghĩa kết quả thành công bằng MTX; Không tìm thấy sự khác biệt nồng độ β hCG trung bình ở nhóm thành công $1.729,3 \pm 1.341,7$ mUI/ml và nhóm thất bại là $2.308 \pm 1.609,9$ mUI/ml ($p > 0,05$).

Kết luận: Sử dụng điểm cắt sự gia tăng nồng độ β hCG trong vòng 48h trước điều trị $\leq 20,8\%$ so với thời điểm quyết định điều trị như một yếu tố dự đoán độc lập về kết quả điều trị thành công thai lạc chỗ bằng Methotrexate.

Từ khóa: thai lạc chỗ, điều trị nội khoa, Methotrexate, nồng độ β hCG.

Variation of β hCG concentration 48h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with Methotrexate

Nguyen Thi Kim Anh¹, Vo Xuan Phuc^{2*}

¹ Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

² Danang Department of Health

Abstract

Objectives: Study on the variation of β hCG concentration before, during treatment related to the results of medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate.

Materials and methods: Cross-sectional description with follow-up of 41 patients diagnosed with ectopic pregnancy and medically treated with double dose Methotrexate at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from January 2020 to June /2022.

Result: Overall success rate is 85.4%; The initial mean β hCG concentration at the time of treatment was $1,814 \pm 1,377.3$ mUI/ml; The rate of increase in pretreatment β hCG concentration $\leq 20.8\%$ in 48 hours before the first dose treatment has a predictive value for successful treatment outcome with sensitivity 82.9%, specificity 83.3% (AUC: 0.881, p : 0.003), which is a significant independent predictor of successful outcome by MTX; Not difference was found in the mean β hCG concentration in the successful group $1,729.3 \pm 1,341.7$ mUI/ml and the failure group was $2,308 \pm 1,609.9$ mUI/ml ($p > 0.05$).

Conclusions: Using the cutoff point of an increase in β hCG concentration within 48 hours before treatment $\leq 20.8\%$ compared to the time of treatment decision as an independent predictor of successful treatment results of ectopic pregnancy with Methotrexate.

Keywords: Ectopic pregnancy, medical treatment, Methotrexate, β hCG concentration.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai lạc chỗ là một cấp cứu sản phụ khoa đe dọa đến tính mạng người phụ nữ [1], Việc chẩn đoán sớm có ý nghĩa hết sức quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp và đánh giá kết quả điều trị dựa vào diễn biến xét nghiệm cận lâm sàng giúp bác sĩ lâm sàng có cơ sở tiên

lượng, đánh giá hiệu quả trong đáp ứng, góp phần giảm tỷ lệ tử vong [2].

Thai lạc chỗ có nhiều phương pháp điều trị khác nhau như: điều trị nội khoa bằng Methotrexate, phẫu thuật nội soi bảo tồn xé vòi tử cung lấy khối thai hoặc cắt bỏ vòi tử cung kèm khối thai ngoài. Tuy nhiên, đối

với những phụ nữ trẻ tuổi còn mong muốn có con, cắt bỏ vòi tử cung chưa phải là ưu việt so với điều trị bảo tồn vòi tử cung.

Trong các phương pháp điều trị bảo tồn thì điều trị nội khoa bằng Methotrexate vẫn là lựa chọn hàng đầu [3], [4], [5]. Trong thời gian gần đây có nhiều nghiên cứu về hiệu quả điều trị nội khoa bảo tồn vòi tử cung phân bố theo số liều Methotrexate trong đáp ứng với từng ngưỡng nồng độ β -hCG, nhóm kích thước khối thai ban đầu, kèm theo đó cũng có rất nhiều nghiên cứu về yếu tố dự đoán kết quả điều trị nội khoa thai lạc chỗ bằng Methotrexate thông qua sự biến thiên nồng độ β hCG [1], [5], [6]. Tuy nhiên, các nghiên cứu biến thiên nồng độ β hCG trước điều trị thì chưa được nghiên cứu nhiều. Nhằm góp phần tăng giá trị của các yếu tố dự đoán kết quả điều trị nội khoa thai ngoài tử cung, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu nhằm khảo sát sự biến thiên nồng độ β hCG trước, trong điều trị liên quan với kết quả điều trị.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của mẫu

	$\bar{x} \pm SD$
Tuổi thai	6,85 \pm 1,38 tuần
Nồng độ β hCG huyết thanh khi bắt đầu điều trị	1.814,0 \pm 1.377,3 (mIU/ml)
Nồng độ progesterone huyết thanh	6,03 \pm 4,75 (ng/ml)
Phân bố kích thước khối thai qua siêu âm	24,23 \pm 11,09 (mm)
Thời gian β hCG trở về âm tính (< 5 mIU/ml)	27,4 \pm 9,4 ngày
Thời gian khối thai biến mất trên siêu âm	33,3 \pm 19,1 (ngày)

Sự thay đổi nồng độ β hCG trước điều trị liên quan kết quả điều trị.

Bảng 3.2. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị	Thành công	85,4%
	Thất bại	14,6%
Sự thay đổi βhCG trong vòng 48h trước điều trị	Tăng	61%
	Giảm	39%

Bảng 3.3. Sự thay đổi β hCG huyết thanh trong vòng 48h trước khi điều trị

Sự biến đổi nồng độ β hCG trong 48 giờ trước điều trị		Kết quả điều trị				p
		Thành công		Thất bại		
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Thay đổi nồng độ β hCG	$\leq 20,8\%$	29	96,7	1	3,3	0,003
	$> 20,8\%$	6	54,5	5	45,5	

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 41 bệnh nhân được chẩn đoán thai lạc chỗ và điều trị nội khoa bằng Methotrexate liều đôi tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 1/2020 đến 6/2022.

Tiêu chuẩn: Khối thai lạc chỗ chưa vỡ; Lượng dịch trong ổ bụng chưa có hoặc có rất ít dưới 100ml; Chưa thấy tim thai trong khối Thai lạc chỗ (qua siêu âm); Nồng độ β hCG ≤ 6.000 mIU/ml; Có chỉ số Fernandez < 12 điểm; Có xét nghiệm lặp lại β hCG trong vòng 48 giờ trước thời điểm điều trị Methotrexate.

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang có theo dõi.

Công thức tính tỷ lệ % sự thay đổi nồng độ β hCG trước thời điểm điều trị.

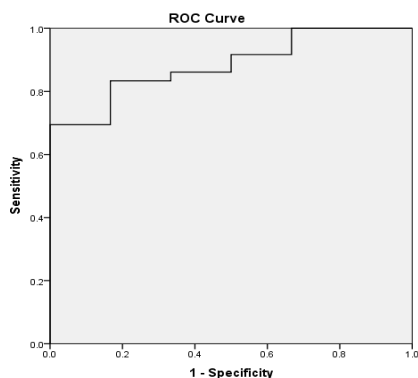
Quy ước thống nhất ngày chỉ định điều trị MTX là ngày 1.

Gọi giá trị β hCG ngày 1 là: A.

Giá trị β hCG trong vòng 48h trước điều trị là: B.

Tỷ lệ % β hCG thay đổi là: C.

Công thức tính: $C(\%) = (B-A)/B \times 100\%$.



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC của sự thay đổi β hCG trong vòng 48h trước điều trị trong tiên lượng điều trị thành công (điểm cắt 20,8% diện tích dưới đường cong (AUC): 0,881)

Bảng 3.4. Sự thay đổi nồng độ β hCG giữa ngày 4 và ngày 1 và kết quả điều trị

Nồng độ β hCG	Thành công		Thất bại		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Tăng	13	81,3	3	11,7	0,373
Giảm	22	91,7	2	8,3	
Tổng	35	87,5	5	12,5	

Bảng 3.5. Liên quan nhóm β hCG tăng giữa ngày 4 và ngày 1 và kết quả điều trị

Sự biến đổi nồng độ β hCG		Ngày 4 so với ngày 1				p
		Thành công		Thất bại		
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Tăng	< 15%	4	100	0	0	0,529
	\geq 15%	9	75	3	25	

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa nồng độ β hCG ban đầu và kết quả điều trị

β hCG ban đầu (mUI/ml)	Kết quả	Thành công		Thất bại	
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
< 1.000		14	93,3	1	6,7
1.000 - 1.999		8	80	2	20
2.000 - 2.999		7	87,5	1	12,5
3.000 - 4.999		5	71,4	2	28,6
5.000 - 6.000		1	100	0	0
$\bar{x} \pm SD$		1.729,3 \pm 1.341,7		2.308 \pm 1.609,9	
p		0,253			

4. BÀN LUẬN

Ghi nhận các trường hợp có β hCG tăng trong vòng 48h trước khi bắt đầu tiêm mũi thứ nhất chiếm đa số với 25 trường hợp, chiếm 61%. Có 29 trường hợp trong nhóm β hCG tăng \leq 20,8% điều trị thành công với tỷ lệ 96,7%. Có 5 trường hợp trong nhóm β hCG tăng > 20,8% điều trị thất bại với tỷ lệ 45,5%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trong số liệu nghiên cứu của chúng tôi, bằng cách khảo sát tỷ lệ phần trăm tăng giữa β hCG trong vòng 48h trước khi bắt đầu điều trị với đường cong ROC. Chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tối ưu giữa nhóm có β hCG tăng \leq 20,8% so với nhóm có β hCG tăng > 20,8%. Với các trường hợp β hCG tăng \leq 20,8% có khả năng tiên lượng thành công với độ nhạy 82,9% và độ đặc hiệu 83,3% (AUC là 0,881 (p : 0,003, 95%CI: 0,765 - 0,997)).

Nghiên cứu của Levin và cộng sự năm 2019 cho thấy ngưỡng cắt β HCG trước điều trị tăng < 17% và giảm > 22% giữa ngày 1 và ngày 4, có ý nghĩa tiên lượng thành công (OR = 1,82, 95%, CI: 1,26 - 2,63; p < 0,001 và OR = 1,12, 95%, CI: 1,04 - 1,21; p < 0,001) [7]. Nghiên cứu của Watanabe, Koichi Chigusa, và cộng sự kết luận tỷ lệ gia tăng nồng độ β HCG trước điều trị < 12,6% mỗi ngày có giá trị dự đoán kết quả điều trị thành công với độ nhạy 87% độ đặc hiệu 71%. Sự thay đổi nồng độ β HCG trước điều trị là yếu tố dự đoán có ý nghĩa kết quả thành công bằng MTX và thời gian điều trị có thể dự đoán dựa vào nồng độ β HCG ban đầu. Nhóm tác giả Aviad Cohen và cộng sự nghiên cứu trên 309 bệnh nhân kết luận: tỷ lệ thành công với MTX đơn liều là 75,4%. Sự thay đổi nồng độ β HCG trung bình 48 giờ trước điều trị ở nhóm thất bại cao hơn so với nhóm thành công có ý nghĩa thống kê (21% so với 4%, p < 0,01). Nồng độ β HCG trước điều trị tăng < 12% có giá trị dự đoán thành công 86% (AUC = 0,751) [8].

Theo Costa Soares và Elito thì mức tăng β HCG càng thấp trong khoảng thời gian 48 giờ trước khi điều trị, thì khả năng điều trị thành công Thai lạc chỗ bằng Methotrexate càng cao với giá trị báo cáo là $\leq 11,1\%$ có độ nhạy là 75% và độ đặc hiệu là 81,3% [9]. Tác giả Gabriel Levin và cộng sự (2017) nghiên cứu 69 bệnh nhân điều trị bằng Methotrexate đơn liều, tỷ lệ thành công là 63,8%. Nồng độ β HCG trung bình ở hai nhóm có sự khác biệt và tỷ lệ tăng β HCG trước điều trị nhỏ hơn 14% có giá trị dự đoán tỷ lệ thành công là 82% [10].

Một nghiên cứu về đánh giá xử trí Thai lạc chỗ trên 409 trường hợp điều trị TNTC bằng MTX, cho kết quả với mức tăng < 12% thì khả năng điều trị thành công ít nhất là 86% [8]. Trong nghiên cứu hiện tại của chúng tôi, sự gia tăng β HCG trong 48 giờ trước khi điều trị bằng Methotrexate là những yếu tố dự báo độc lập cho kết quả điều trị. Kết quả này tương tự như công bố của các tác giả trước đó Costa Soares và Elito, Levin và Aviad Cohen [7], [9].

Trong số 16 trường hợp có β HCG tăng khi so sánh ngày 1 với ngày 4 thì có 13 case với tỷ lệ 81,3% điều trị thành công, 3 trường hợp điều trị thất bại chiếm tỷ lệ 11,7%.

Những trường hợp có β HCG tăng < 15% chiếm 4 trường hợp với tỷ lệ điều trị thành công trong mẫu nghiên cứu là 100%, không có trường hợp nào thất bại. Có 12 trường hợp có β HCG tăng $\geq 15\%$, trong đó có 3 case điều trị thất bại chiếm tỷ lệ 25%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Nguyen Quyen đánh giá nồng độ β HCG huyết thanh ngày 1 và 4 để dự đoán sự thành công của phác đồ MTX, họ nhận thấy rằng nồng độ β HCG huyết thanh đã giảm vào ngày thứ 4 trong 40% trường hợp, và 100% trong số đó đã điều trị thành công. Trong khi nồng độ β HCG huyết thanh tăng lên ở 60,0% trường hợp, và 61,8% trong số đó đã điều trị thành công.

Tác giả kết luận rằng xu hướng thay đổi của giá trị β HCG huyết thanh vào ngày thứ 4 có thể được sử dụng như một yếu tố dự báo đáng tin cậy về sự thành công của điều trị [11].

Mối liên quan giữa nồng độ β HCG ban đầu và kết quả điều trị

Chúng tôi nhận thấy giá trị β HCG ban đầu ở nhóm thành công là $1.729,3 \pm 1.341,7$ mUI/ml thấp hơn so với nhóm thất bại $2.308 \pm 1.609,9$ với p > 0,05. Đồng thời, khi phân nhóm β HCG trong mẫu nghiên cứu cho thấy phân bố tỷ lệ điều trị thành công và thất bại tương đương nhau và không có sự khác biệt giữa các nhóm. Tỷ lệ điều trị thành công ở các nhóm đều từ 80% trở lên. Điều này có thấy rằng, khi tuân thủ các tiêu chuẩn chọn bệnh kỹ lưỡng, thì tỷ lệ điều trị thành công đều rất cao. Trong các nghiên cứu trước đây, β HCG ban đầu là thông số được khuyến nghị để dự đoán điều trị thành công hay thất bại. Đồng thời, kết quả trong nghiên cứu này cũng chỉ ra những điều tương tự những báo cáo gần đây cho rằng, ngoài mức β HCG ban đầu, thì có những yếu tố khác trong quá trình điều trị có thể tác động lên hiệu quả của điều trị: sự biến động của β HCG trước điều trị trong vòng 48h, hay diễn tiến nồng độ β HCG trong quá trình điều trị bằng cách so sánh sự chênh lệch β HCG giữa các ngày điều trị sẽ cho một mô hình tiên lượng tốt hơn so với chỉ dựa trên các yếu tố riêng rẽ. Soares và cộng sự báo cáo kết quả giá trị β HCG tăng nhanh trước khi điều trị, như một biến số dự đoán thất bại điều trị trong nhóm bệnh nhân được điều trị nội khoa Thai lạc chỗ bằng MTX. Theo nghiên cứu của Fatma Nurgul Tasgoz, giá trị β -HCG ban đầu khi điều trị là $1.479,14 \pm 1.253,49$ mUI/ml ở nhóm điều trị thành công và $4.442,88 \pm 3.392,58$ mUI/ml ở nhóm điều trị thất bại, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p: 0,0001) [12]. Rabischong và cộng sự, nhận thấy giá trị này là 1.300 mUI/ml [13], nghiên cứu của Markwitz báo cáo 1.790 mUI/ml, Pulatoglu là 1.362 mUI/ml [14]. Theo Emre Erdem Tas nồng độ β HCG trung bình trước điều trị ở những người thành công thấp hơn đáng kể so với những người thất bại (2.080 ± 2.322 và 5.707 ± 3.885 mUI/ml, p: 0,001) [15].

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ thành công của phác đồ điều trị nội khoa liều đôi MTX trong nghiên cứu 85,4%.

Tỷ lệ gia tăng nồng độ β HCG trước điều trị $\leq 20,8\%$ trong 48 giờ trước điều trị liều thứ nhất có giá trị dự đoán kết quả điều trị thành công với độ nhạy 82,9%, độ đặc hiệu 83,3% với giá trị AUC: 0,881, p: 0,003, đây là yếu tố dự đoán độc lập có ý nghĩa kết quả thành công bằng MTX.

Không tìm thấy sự khác biệt nồng độ β HCG trung bình ở nhóm thành công $1.729,3 \pm 1.341,7$ mUI/ml và nhóm thất bại là $2.308 \pm 1.609,9$ mUI/ml (p > 0,05).

6. KIẾN NGHỊ

Sử dụng điểm cắt sự gia tăng nồng độ β hCG trong vòng 48h trước điều trị $\leq 20,8\%$ so với thời điểm quyết định điều trị như một yếu tố dự đoán độc lập về kết quả điều trị thành công Thai lạc chỗ bằng Methotrexate.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Sỹ Phương. Điều trị Thai lạc chỗ bằng Methotrexate tại khoa Phụ sản, bệnh viện Trung ương Huế. Tạp chí Y học thực hành. 2006;550(51):269-83.
2. Lê Ngọc Hải Yến, và cộng sự. Đơn liều 50mg/m² Methotrexate trong điều trị Thai lạc chỗ ở Bệnh viện Hùng Vương. Tạp chí Phụ Sản. 2020;18(2):63-6.
3. Bộ môn Phụ Sản - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế. Thai lạc chỗ. Giáo trình Sản Phụ khoa dành cho đào tạo sau đại học, editor. Nhà xuất bản Đại học Huế, 2022.
4. Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm. Thai lạc chỗ sau thụ tinh ống nghiệm. Nội tiết phụ khoa và Y học sinh sản 2017. p. 341-53.
5. Phạm Huy Hiền Hòa, Nguyễn Thị Thắm. Hiệu quả điều trị methotrexat đối với chữa ngoài tử cung chưa vỡ tại Bệnh viện Phụ Sản Thanh Hóa. Tạp chí Phụ Sản. 2015;13(3):104-6.
6. Nguyễn Thị Diễm Thư, Nguyễn Vũ Quốc Huy. Nghiên cứu giá trị của progesteron trong chẩn đoán sớm và đáp ứng điều trị nội khoa thai ngoài tử cung. Tạp chí Phụ Sản. 2014;12(3):45-9.
7. Levin G, Dior U, Shushan A, et al. Early prediction of the success of methotrexate treatment success by 24-hour pretreatment increment in HCG and day 1-4 change in HCG. Reproductive BioMedicine Online. 2019;39(1):149-54.
8. Cohen A, Almog B, Cohen Y, et al. The role of HCG increment in the 48h prior to methotrexate treatment as a predictor for treatment success. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:103-7.
9. da Costa Soares R, Elito J, Jr., Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Arch Gynecol Obstet. 2008;278(4):319-24.
10. Levin G, Saleh NA, Haj-Yahya R, et al. Predicting success of methotrexate treatment by pretreatment HCG level and 24-hour HCG increment. Int J Gynaecol Obstet. 2018;141(1):70-3.
11. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, et al. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? Am J Obstet Gynecol. 2010;202(6):630.e1-5.
12. Tasgoz FN, Temur M, Dundar B, et al. The role of day 0 and day 4 β -human chorionic gonadotropin values and initial ultrasound findings in predicting the success of methotrexate treatment in ectopic pregnancy. Ginekol Pol. 2020;91(7):389-93.
13. Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, et al. Predictive

factors of failure in management of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate: a general population-based analysis from the Auvergne Register, France. Fertil Steril. 2011;95(1):401-4, 4.e1.

14. Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, et al. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. North Clin Istanb. 2018;5(3):227-31.

15. Tas EE, Akcay GF, Avsar AF. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015. Pak J Med Sci. 2017;33(1):13-7.