

Quản lý xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến các nguyên nhân ác tính

Vương Thị Ngọc Lan, Huỳnh Nguyễn Khánh Trang, Trần Nhật Huy

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các bệnh lý ác tính hay tiền ác tính thường gặp gây xuất huyết tử cung bất thường
2. Trình bày được chiến lược tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến nguyên nhân ác tính
3. Trình bày được nguyên tắc xử trí xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến nguyên nhân ác tính hay tiền ác tính

Các tình trạng ác tính hay tiền ác tính là nguyên nhân quan trọng gây ra xuất huyết tử cung bất thường.

Do đó, đánh giá tình trạng buồng tử cung là cần thiết ở các phụ nữ với xuất huyết tử cung bất thường có kèm yếu tố nguy cơ của bệnh lý ác tính.

Các xuất huyết tử cung bất thường do bệnh lý ác tính hay tiền ác tính thường xảy ra ở phụ nữ lớn tuổi nhưng cũng có thể xảy ra ở các phụ nữ trẻ tuổi có các nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung. Trong các nguyên nhân của xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến ác tính, có ba bệnh lý ác tính hay tiền ác tính thường gặp nhất là

1. Ung thư nội mạc tử cung (endometrial carcinoma)
2. Sarcoma thân tử cung (uterine sarcoma)
3. Tăng sinh nội mạc tử cung (endometrial hyperplasia)

Ung thư nội mạc tử cung thường được dẫn trước bởi tăng sinh nội mạc tử cung.

Ung thư nội mạc tử cung là nguyên nhân của khoảng 5-10% các trường hợp xuất huyết tử cung bất thường sau mãn kinh. Tế bào ung thư xuất phát từ nội mạc tử cung (endometrial carcinoma).

Vấn đề khó khăn nhất của sarcoma thân tử cung là nó cho hình ảnh giống một u xơ-cơ tử cung lành tính qua khám lâm sàng, cho một kết quả sinh thiết nội mạc tử cung bình thường về mô học.

Sarcoma thân tử cung chiếm 3-5% các loại u ở tử cung. Sarcoma thân tử cung có thể hiện diện ở phụ nữ xuất huyết tử cung bất thường sau mãn kinh. Sarcoma thân tử cung có thể phát triển từ mô đệm nội mạc tử cung (endometrial stromal sarcomas) hay từ cơ tử cung (uterine sarcoma). Vấn đề khó khăn nhất của sarcoma thân tử cung là nó cho hình ảnh giống một u xơ-cơ tử cung lành tính qua khám lâm sàng, cho một kết quả sinh thiết nội mạc tử cung bình thường về mô học. Chẩn đoán sarcoma thân tử cung chỉ được thực hiện bằng giải phẫu bệnh lý sau khi cắt tử cung.

Tăng sinh nội mạc tử cung là một bệnh lý tiền ung thư của nội mạc tử cung, thường do nội mạc tử cung bị kích thích liên tục của estrogen mà không có progesterone đối kháng.

Tăng sinh nội mạc tử cung được đặc trưng bởi sự tăng sinh của mô tuyến nội mạc tử cung với kích thước và hình dạng không đều. Có sự gia tăng tỉ lệ mô tuyến/mô đệm.

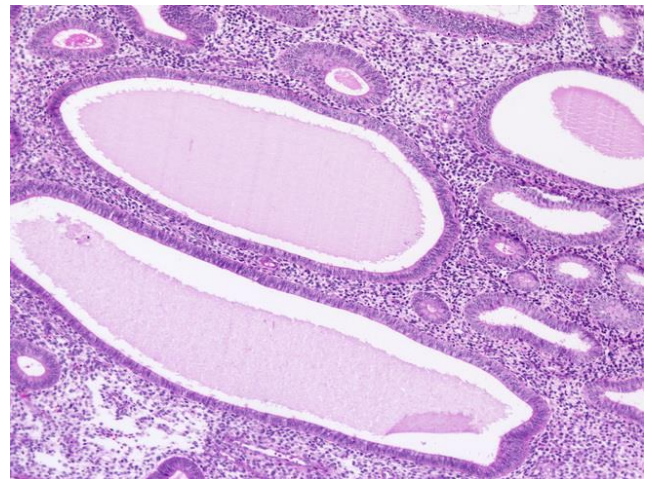
Tăng sinh nội mạc tử cung là một tổn thương tiền ung thư. Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung thay đổi tùy theo đặc tính giải phẫu bệnh học của tăng sinh nội mạc tử cung.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình

Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình khoảng 1%.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình là tăng sinh biểu mô tuyến nội mạc tử cung ở mức độ nhẹ, nhân tế bào bình thường.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình là kết quả của một tình trạng phơi bày quá đáng với kích thích estrogen. Các yếu tố thuận lợi gồm béo phì, hội chứng buồng trứng đa nang, estrogen ngoại sinh và mọi trạng thái cường estrogen khác.



Hình 1: Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình được đặc trưng bởi các tuyến giãn rộng với hình dạng và kích thước rất thay đổi. Có một sự thay đổi nhẹ tỉ lệ tuyến:mô đệm.

Nguồn: webpathology.com

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình

Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình khoảng 3%.

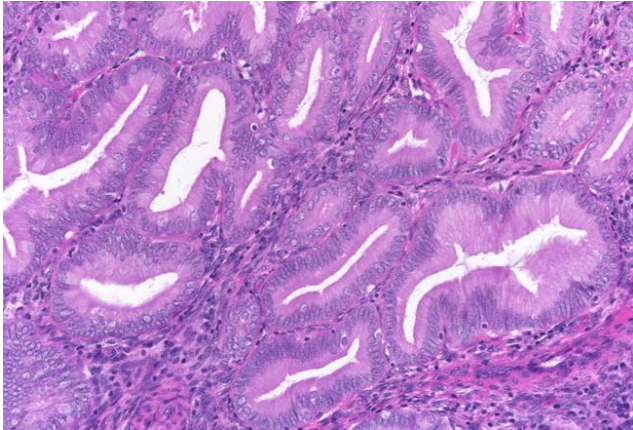
Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình có hình ảnh bệnh học là mô tuyến nội mạc tử cung tăng sinh nhiều, thay đổi mạnh tỉ lệ tuyến:mô đệm, với thành phần tuyến chiếm trên 50%, các tuyến nội mạc tử cung sắp xếp lộn xộn. Tuy nhiên, nhân tế bào bình thường.

Tăng sinh nội mạc tử cung đơn giản không điển hình

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản không điển hình có nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung là 8%.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản không điển hình được đặc trưng bằng mô tuyến tăng sinh nhẹ, tuy nhiên,

các tuyến nội mạc tử cung được lót bởi lớp tế bào có nhân to, dị dạng, tăng sắc.

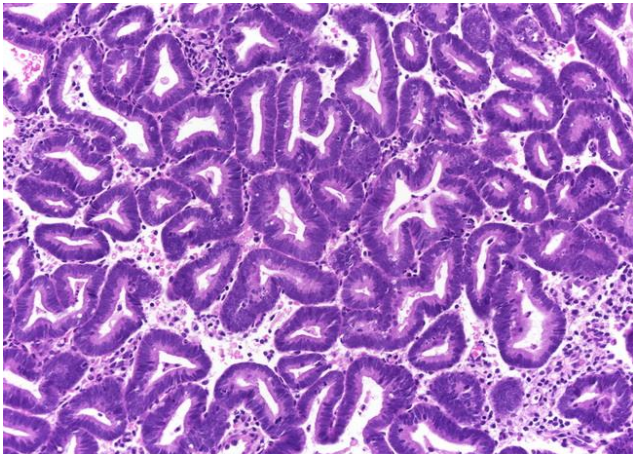


Hình 2: Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình
Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình có tăng sinh ken dày của tuyến nội mạc. Thay đổi mạnh tỉ lệ tuyến:mô đệm. Không có bất thường của nhân tế bào.
Nguồn: webpathology.com

Tăng sinh nội mạc tử cung phức tạp không điển hình

Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung của tăng sinh nội mạc tử cung phức tạp không điển hình là 29%.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp không điển hình có đặc trưng trên mô bệnh học là các tuyến tăng sinh nhiều, sắp xếp lộn xộn, lòng tuyến được lót bởi các tế bào nhân to, dị dạng và tăng sắc.



Hình 3: Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp không điển hình
Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp không điển hình với tuyến không đều, đan xen nhau. Các tế bào tuyến không điển hình về nhân.
Nguồn: webpathology.com

Ung thư nội mạc tử cung có các yếu tố nguy cơ sau:

- Tuổi người phụ nữ ≥ 45 tuổi
- Béo phì BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Chưa từng có thai
- Hội chứng buồng trứng đa nang
- Đái tháo đường
- Ung thư đại trực tràng không phải dạng polyp có di truyền

TIẾP CẬN XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG LIÊN QUAN ĐẾN ÁC TÍNH HAY TIỀN ÁC TÍNH

Khảo sát nội mạc tử cung có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xuất huyết tử cung bất thường ở các trường hợp có nghi ngờ ung thư hay tổn thương tiền ung thư.

Khảo sát nội mạc tử cung trong các trường hợp xuất huyết tử cung bất thường có liên quan ác tính hay tiền ác tính là bắt buộc.

Khảo sát nội mạc tử cung có thể được thực hiện bằng các phương pháp xâm nhập hay các phương pháp không xâm nhập.

Các phương pháp xâm nhập gồm: (1) nong nạo buồng tử cung (D&C), (2) sinh thiết nội mạc tử cung và (3) nội soi buồng tử cung.

Nạo sinh thiết từng phần từng là tiêu chuẩn vàng cho khảo sát nội mạc tử cung trước khi có Pipelle.

Nong nạo buồng tử cung (D&C) thường được gọi là nạo sinh thiết nội mạc tử cung. Nếu có kèm theo nạo kênh tử cung thì sẽ được gọi với tên gọi là nạo sinh thiết từng phần (fractional D&C) theo trình tự nạo kênh cổ tử cung trước, rồi đến nong cổ tử cung để nạo buồng tử cung.

Nạo sinh thiết từng phần là tiêu chuẩn vàng cho khảo sát nội mạc tử cung trước khi có Pipelle. Hiện nay, nạo sinh thiết từng phần nội mạc tử cung không còn là kỹ thuật đầu tay trong lấy mẫu nội mạc tử cung vì kỹ thuật mù, có sai số và nguy cơ biến chứng như nhiễm trùng, thủng tử cung.

Sinh thiết nội mạc tử cung bằng ống Pipelle có tỉ lệ phát hiện ung thư nội mạc tử cung tương đương với D&C.

Sinh thiết nội mạc tử cung là thủ thuật lấy mẫu nội mạc tử cung bằng một ống hút nhỏ (Pipelle®). Lấy mẫu qua Pipelle được chứng minh là có tỉ lệ phát hiện ung thư nội mạc tử cung chính xác tương đương với phương pháp nong và nạo buồng tử cung. So với D&C, sinh thiết bằng Pipelle đơn giản hơn, không cần nong cổ tử cung, không cần vô cảm, có thể thực hiện tại phòng khám.

Nội soi buồng tử cung cho phép trực tiếp đánh giá toàn diện buồng tử cung.

Nội soi buồng tử cung cho phép nhìn trực tiếp buồng tử cung, cho phép sinh thiết đúng mục tiêu và tổn thương. Tuy nhiên, soi buồng tử cung cần phẫu thuật viên được huấn luyện, dụng cụ đắt tiền và xâm nhập hơn các kỹ thuật trên.

Các phương pháp không xâm nhập gồm (1) siêu âm với đầu dò âm đạo qui ước, (2) siêu âm bơm nước buồng tử cung và (3) các phương pháp khảo sát hình ảnh không thường qui hay chuyên biệt khác.

Trong chiến lược tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường, siêu âm qua đường âm đạo là tiếp cận sơ cấp, cho phép quyết định các chiến lược tiếp cận thứ cấp đi theo sau đó.

Siêu âm qua đường âm đạo thường là siêu âm thang xám (grey-scale) thực hiện nhằm khảo sát độ dày của nội mạc tử cung và các hình ảnh bất thường của nội mạc tử cung. Độ dày nội mạc tử cung được xem như một mốc qui chiếu để thực hiện các khảo sát không xâm lấn (SIS) hay xâm lấn khác (nội soi buồng tử cung).

Siêu âm bơm nước buồng tử cung (SIS) có ưu thế trong khảo sát các cấu trúc bất thường trong lòng tử cung trước khi ra quyết định khảo sát xâm lấn là soi buồng tử cung.

Trong SIS, buồng tử cung được bơm căng bằng nước muối sinh lý, đồng thời thực hiện siêu âm qua đường âm đạo để khảo sát các bất thường cấu trúc của buồng tử cung.

Không đủ bằng chứng về khả năng phát tán tế bào ung thư ngược dòng qua vòi trứng vào ổ bụng khi làm SIS hay nội soi buồng tử cung.

Một trong các quan ngại của phương pháp SIS hay nội soi buồng tử cung là nguy cơ phát tán tế bào ung thư tử nội mạc tử cung qua vòi trứng vào ổ bụng, làm tăng giai đoạn của ung thư nội mạc tử cung. Tuy nhiên, một phân tích gộp gần đây cho thấy tần suất tìm thấy tế bào ung thư ở phúc mạc ổ bụng là tương đương ở bệnh nhân có hay không có làm nội soi buồng tử cung trước đó.

Ngoài ra, các tế bào ung thư tử nội mạc tử cung bị đẩy qua vòi trứng vào ổ bụng cũng không chắc sẽ làm tổ và tồn tại. Cần có thêm dữ kiện nghiên cứu về vấn đề này.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác (chụp cắt lớp bụng chậu, MRI) được thực hiện khi có các chỉ định đặc biệt. Tuy nhiên, các kỹ thuật này có giá trị không tốt hơn siêu âm được thực hiện bởi một bác sĩ siêu âm có kinh nghiệm.

Một trong các mục tiêu của khảo sát nội mạc tử cung là lấy mẫu khảo sát mô bệnh học.

Các chỉ định của lấy mẫu nội mạc tử cung để chẩn đoán mô bệnh học gồm:

1. Xuất huyết tử cung bất thường ở các đối tượng nguy cơ cao có ung thư tuyến nội mạc tử cung
2. Phụ nữ hậu mãn kinh có độ dày nội mạc tử cung trên 4 mm, nhưng không kèm theo xuất huyết thì việc nạo sinh thiết nội mạc tử cung một cách thường quy không được khuyến cáo. Chỉ nên sinh thiết nội mạc tử cung ở các đối tượng này nếu nội mạc tử cung dày trên 11 mm hoặc có các hình ảnh nghi ngờ ác tính như kèm theo tăng sinh mạch máu, dày không đều hoặc có ứ dịch lòng tử cung¹
3. Nguy cơ cao ung thư nội mạc tử cung²
4. Tăng sinh nội mạc tử cung ở phụ nữ không phóng noãn và có kèm vô kinh trên 6 tháng
5. Theo dõi điều trị tăng sinh nội mạc tử cung
6. Bất thường tế bào học cổ tử cung: AGS và bệnh nhân có nguy cơ cao ung thư tuyến nội mạc tử cung

Xuất huyết tử cung bất thường ở các đối tượng nguy cơ cao có ung thư tuyến nội mạc tử cung là chỉ định bắt buộc phải khảo sát mô bệnh học trước khi quyết định phương thức điều trị.

Đối với xuất tử cung bất thường hậu mãn kinh, chỉ định được đặt ra cho mọi trường hợp xuất huyết bất chấp kiểu và lượng xuất huyết như thế nào (xuất huyết điểm hay vết).

Đối với xuất tử cung bất thường ở phụ nữ từ 45 tuổi đến mãn kinh, chỉ định được đặt ra cho mọi trường hợp xuất huyết, bất chấp kiểu xuất huyết, bao gồm: xuất huyết giữa hai kỳ kinh ở các phụ nữ có phóng noãn, xuất huyết tử cung thường xuyên (khoảng cách giữa hai lần hành kinh dưới 21 ngày), xuất huyết nặng (lượng máu mất trên 80 mL) hay kéo dài (số ngày hành kinh nhiều hơn 7 ngày).

Đối với xuất tử cung bất thường ở phụ nữ trẻ hơn 45 tuổi, chỉ định được đặt ra cho xuất huyết tử cung bất thường tồn tại, xảy ra ở cơ địa tiếp xúc với estrogen kéo dài mà không có đối kháng của progesterone (béo phì, không phóng noãn mạn tính) hay thất bại với điều trị nội khoa.

NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG LIÊN QUAN ĐẾN TỔN THƯƠNG ÁC TÍNH HAY TIỀN ÁC TÍNH

Bốn nguyên tắc chính của xử trí xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến bệnh lý ác tính hay tiền ác tính là:

1. Xử trí dựa trên kết quả giải phẫu bệnh lý của mô nội mạc tử cung
2. Progestogen (progestin) là liệu pháp nội khoa chủ yếu do hoạt tính kháng estrogenic cực mạnh
3. Điều trị ngoại khoa là liệu pháp triệt để, khi không có nhu cầu sinh thêm con
4. Việc theo dõi điều trị được thực hiện qua sinh thiết từng phần

Thứ nhất là việc xử trí phải dựa trên kết quả giải phẫu bệnh lý của mô nội mạc tử cung. Không bắt đầu điều trị khi chưa có thông tin về mô bệnh học của nội mạc tử cung.

Đối với ung thư tuyến nội mạc tử cung, điều trị chủ yếu là phẫu thuật. Bắt buộc phải xác định giai đoạn. Tùy theo chẩn đoán giai đoạn, phẫu thuật có thể kết hợp xạ trị hay hóa trị.

Đối với tăng sinh nội mạc tử cung, việc điều trị có thể là nội hay ngoại khoa.

Đối với tăng sinh nội mạc tử cung, lựa chọn phương pháp điều trị nội khoa hay ngoại khoa chủ yếu dựa vào 2 yếu tố:

1. Sự hiện diện của các tế bào không điển hình
2. Mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản

Đối với điều trị tăng sinh tuyến nội mạc tử cung điển hình, khuyến cáo điều trị bằng progestin hơn là phẫu thuật.

Đối với điều trị tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, khuyến cáo điều trị progestin là chính, có thể cân nhắc phẫu thuật trong một số trường hợp có chỉ định.

Các phương pháp điều trị tăng sinh nội mạc tử cung bao gồm:

- Cắt tử cung là giải pháp điều trị triệt để
- Điều trị nội tiết. Nội tiết được chọn là các progestins

Theo dõi điều trị bằng cách nạo sinh thiết từng phần để kiểm tra sau điều trị.

Nhịp điệu nạo sinh thiết thay đổi tùy theo mức độ tổn thương.

Đối với tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình, sinh thiết kiểm tra điều trị được đề nghị thực hiện

¹ Asymptomatic endometrial thickening, SOGC, 2010

² Điều trị với tamoxifen, hội chứng Lynch, hội chứng Cowden

một lần sau mỗi 3 đến 6 tháng. Việc kiểm tra được tiếp tục cho đến khi kết quả giải phẫu bệnh trở về bình thường.

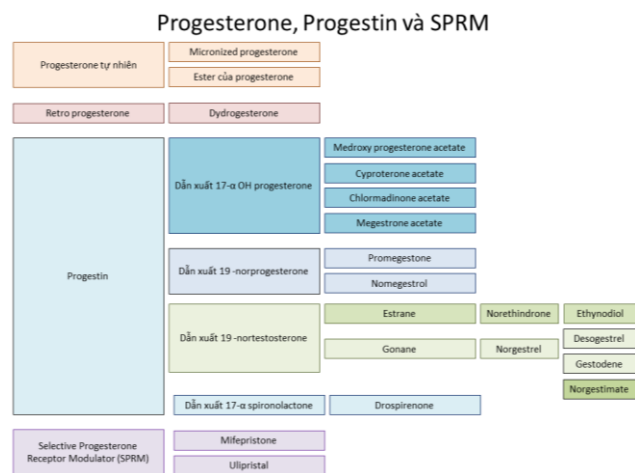
Đối với tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, theo dõi điều trị bằng sinh thiết nội mạc tử cung sau 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị với progestin. Nếu bệnh vẫn tồn tại, tăng liều progestin. Sinh thiết nội mạc tử cung lặp lại lần nữa sau 3 tháng. Việc kiểm tra được thực hiện với nhịp điệu một lần 3 tháng.

LIỆU PHÁP PROGESTIN

Progestins là các hoạt chất tổng hợp có hoạt tính progestogenic.

Nguồn gốc của progestin có thể là dẫn xuất của 19-nor testosterone (như levonorgestrel) (LNG) hay ester của dẫn xuất của progesterone với một acid hữu cơ (như medroxyprogesterone acetate) (MPA).

Tác dụng chủ yếu dùng trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung là hoạt tính kháng estrogen.



Hình 4: Các progestins

Các progestin thuốc nhóm dẫn xuất của 19-nor testosterone là các progestin có hoạt tính kháng estrogen mạnh nhất.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TPHCM

Progestin đã được chứng minh là phương pháp điều trị hiệu quả tăng sinh nội mạc tử cung.

Hoạt tính kháng estrogen (anti-estrogenic) của progestin làm mất đi ảnh hưởng của estrogen trên phân bào. Cụ thể là progestin làm thoái triển tăng sinh nội mạc tử cung bằng cách hoạt hóa các thụ thể của progesterone.

Tiếp xúc với progestin cũng làm giảm thụ thể estrogen và progesterone và hoạt hóa các enzymes hydroxylase đẩy mạnh chuyển hóa estradiol thành estrone, là một estrogen yếu hơn estradiol rất nhiều.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ACOG, Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Committee opinion. Number 557, April 2013. (Reaffirmed 2015).

Progestin là liệu pháp được khuyến cáo trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung điển hình.

Trong tăng sinh nội mạc tử cung điển hình, phẫu thuật không phải là một giải pháp nên chọn lựa hàng đầu.

Sau điều trị progestin, tỉ lệ thoái triển của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình có thể đạt đến 80%.

Tương tự, sau điều trị progestin, tỉ lệ thoái triển của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình có thể đạt đến 71%.

Progestin có thể là MPA hay LNG.

1. Medroxyprogesterone acetate (MPA) đường uống³ hay đường tiêm bắp sử dụng dạng kho phóng thích chậm trong mô (depot-MPA) (DMPA)⁴.
2. Levonorgestrel (LNG) phóng thích chậm qua một kho đặt tại chỗ trong buồng tử cung⁵.
3. Riêng với tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình, có thể dùng micronized progesterone⁶. Micronized progesterone không phải là một progestin. Dược chất này là progesterone thiên nhiên, do đó tác dụng kháng estrogen của nó yếu hơn progestin khác.

Trong tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, điều trị progestin vẫn là điều trị chính, tuy nhiên có thể cân nhắc phẫu thuật trong một số trường hợp có chỉ định.

Trong tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, người ta có xu hướng dùng liên tục các progestin, không có khoảng nghỉ sinh lý, nhằm đạt được mục tiêu khống chế thường trực ảnh hưởng của cường estrogen. Micronized progesterone không phải là thuốc được chọn trong tăng sinh phức tạp không điển hình tuyến nội mạc tử cung, do hoạt tính kháng estrogen không cao như MPA hay LNG.

Sau điều trị progestin, tỉ lệ thoái triển của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình có thể đạt đến 86%.

Tuy nhiên, tỉ lệ tái phát có thể lên đến 26% với thời gian theo dõi là 11-77 tháng.

Cắt tử cung là phương pháp điều trị triệt để đối với các trường hợp tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình. Chỉ định cắt tử cung được cân nhắc trong các trường hợp mà người phụ nữ đã mãn kinh hay phụ nữ đã đủ con và không còn nguyện vọng sinh thêm con.

³ Medroxyprogesterone acetate (MPA) (*Provera*[®]): 10 mg uống mỗi ngày trong ba tháng *hoặc* 10 mg uống mỗi ngày, 12-14 ngày mỗi tháng trong ba tháng.

⁴ Depot Medroxyprogesterone acetate (DMPA) (*Depo-Provera*[®]) 150 mg tiêm bắp sâu, một lần mỗi ba tháng.

⁵ Dụng cụ tử cung phóng thích hằng định 15-20 µg LNG mỗi ngày. Thời hạn tác dụng 5 năm cho *Mirena*[®] hay 3 năm với *Liletta*[®].

⁶ Micronized progesterone (Utrogestan[®], Cyclofest[®]): 100-200 mg đặt âm đạo mỗi ngày, 14 ngày mỗi tháng, trong ba tháng.