

# UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Trần Đặng Ngọc Linh

## MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Nêu được các yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung
2. Nêu được các dạng vi thể của ung thư thân tử cung
3. Phân tích được các kiểu lan tràn của ung thư nội mạc tử cung
4. Phân tích các tình huống lâm sàng và phương tiện chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung
5. Áp dụng được phân loại các nhóm nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung
6. Nêu được các mô thức điều trị chính trong ung thư nội mạc tử cung.

## 1. ĐẠI CƯƠNG

### 1.1. Định nghĩa

Ung thư thân tử cung xuất phát từ thân tử cung, trong đó chiếm đại đa số là ung thư xuất phát từ lớp nội mạc tử cung, gọi là ung thư nội mạc tử cung. Ngoài ra ung thư thân tử cung còn bao gồm một phần nhỏ ung thư xuất phát từ lớp mô đệm của nội mạc tử cung (sarcoma mô đệm nội mạc tử cung) và xuất phát từ lớp cơ trơn thân tử cung (sarcoma cơ trơn thân tử cung).

Bài này trình bày về ung thư nội mạc tử cung, loại ung thư thường gặp nhất của thân tử cung.

### 1.2. Dịch tễ

Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu (Globocan 2018) của Cơ quan Quốc tế nghiên cứu Ung thư (IARC), ung thư nội mạc tử cung thường gấp đứng hàng thứ sáu trong các ung thư của nữ giới sau ung thư vú, đại trực tràng, phổi, cổ tử cung và tuyến giáp. Ước tính mỗi năm trên thế giới có 382.069 ca ung thư nội mạc tử cung mới được chẩn đoán, tần suất là 8,4/100.000. Ung thư nội mạc tử cung thường được phát hiện sớm và điều trị rất tốt nên tử suất thấp, chỉ là 1,8/100.000, ước tính mỗi năm trên toàn cầu có 89.929 ca tử vong. Đây là loại ung thư phụ khoa thường gặp nhất ở các nước phát triển và tần suất đang gia tăng. Tại Bắc Mỹ, tần suất cao đến 20,5/100.000.

Tại Việt Nam, theo số liệu Globocan 2018 của IARC, ung thư nội mạc tử cung đứng hàng thứ 8 trong các ung thư thường gặp ở nữ với tần suất là 7,1/100000 với 4177 ca mới được chẩn đoán hàng năm, tử suất là 2/100000 với 2420 ca tử vong hàng năm. Số liệu ghi nhận ung thư TP. Hồ Chí Minh năm 2014 cho thấy ung thư nội mạc tử cung đứng là ung thư thường gặp đứng hàng thứ 8 ở nữ với tần suất là 6,0/100000.

### 1.3. Tuổi

Thường gặp ở người đã mãn kinh. Tần suất tăng dần từ dưới 30 tuổi cho đến đỉnh cao nhất khoảng 65 tuổi. Tuổi trung bình lúc được chẩn đoán là khoảng 60 -70 tuổi, chỉ có 2-5% số bệnh nhân là trẻ dưới 40 tuổi.

## 2. YẾU TỐ NGUY CƠ

Ung thư nội mạc tử cung có 2 kiểu chính.

Kiểu I liên quan tăng estrogen không đối kháng, giải phẫu bệnh là ung thư nội mạc tử cung dạng nội mạc grad thấp (grad 1, 2), xuất hiện trên nền tăng sản không điển hình trước đó, thường được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, tiên lượng tốt. Kiểu này chiếm khoảng 80% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung.

Kiểu II không liên quan đến nội tiết và thường gặp ở những trường hợp nội mạc tử cung teo, giải phẫu bệnh thường là ung thư dạng nội mạc grad cao (grad 3), hay dạng không phải nội mạc. Tiên lượng xấu hơn kiểu I. Kiểu này chiếm khoảng 20% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung.

Mặc dù estrogen là yếu tố then chốt trong sinh bệnh học ung thư nội mạc tử cung kiểu 1 nhưng thiếu tiếp xúc với progesterone cũng có tầm quan trọng không kém. Progesterone được tiết chủ yếu bởi tuyến thượng thận, nồng độ trong máu rất thấp ( $<0,05 \text{ ng/mL}$ ) và ngày càng suy giảm khi bệnh nhân lớn tuổi do tuyến thượng thận giảm tiết làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở người lớn tuổi. Các yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung thường liên quan đến kiểu 1.

**2.1. Tăng estrogen kéo dài:** Yếu tố nguy cơ chính của ung thư nội mạc tử cung kiểu 1 là phơi nhiễm lâu dài với tăng ngưỡng estrogen từ nguồn ngoại sinh hay nội sinh mà không kèm tăng progestin đối kháng.

### 2.1.1. Nguồn estrogen ngoại sinh

**Liệu pháp estrogen không đối kháng:** ở người còn tử cung, liệu pháp estrogen toàn thân bất cứ đường nào (uống, dán, hay đặt âm đạo) không dùng cùng lúc với progestin đều gia tăng đáng kể nguy cơ tồn thương tiền ung thư và ung thư nội mạc tử cung. Trong một phân tích gộp những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên những phụ nữ sau mãn kinh có dùng liệu pháp nội tiết cho thấy có gia tăng đáng kể nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung có ý nghĩa thống kê sau 1 năm sử dụng estrogen không đối kháng liều trung bình đến liều cao (tỉ số chênh (OR) lần lượt là 8,4 và 10,7) và sau 18 đến 24 tháng sử dụng liều thấp (tỉ số chênh 2,4). Nhiều nghiên cứu ca đối chứng và tiền cứu ghi nhận gia tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ dùng estrogen không đối kháng từ 1,5 đến 10 lần bình thường tùy thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng. Ước tính nguy cơ tuyệt đối bị ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ là 1/1000 nhưng nguy cơ tuyệt đối ở phụ nữ có sử dụng estrogen không đối kháng có thể tăng cao đến 1/100.

Liệu pháp estrogen âm đạo liều thấp thường dùng để điều trị những triệu chứng liên quan đến teo âm hộ âm đạo. Các chế phẩm này ít được hấp thu toàn thân nên hầu hết không có tác bất lợi lên nội mạc tử cung nhưng một vài trường hợp cần dùng progestin đối kháng do nồng độ estrogen toàn thân cao.

**Tamoxifen:** là thuốc điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen (selective receptor modulator =SERM) với cả đặc tính đồng vận và đối vận tùy thuộc vào cơ quan đích và ngưỡng estrogen lưu hành trong huyết thanh. Ở mô nội mạc tử cung, tamoxifen hoạt động như đồng vận estrogen ở phụ nữ đã mãn kinh (những người này có nồng độ estrogen thấp), trong khi hoạt động như đối vận estrogen ở phụ nữ tiền mãn kinh (những người này có nồng độ estrogen cao). Hậu quả là sử dụng tamoxifen làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ đã mãn kinh, tùy thuộc vào liều và thời gian sử dụng. Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung của tamoxifen ở phụ nữ tiền mãn kinh chưa rõ.

Tác dụng của progestin giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung khi sử dụng đồng thời với tamoxifen ở phụ nữ mãn kinh có dùng tamoxifen chưa được nghiên cứu rõ vì đa phần những người này là bệnh nhân ung thư vú có thụ thể progesterone dương tính và sử dụng progestin có thể gia tăng nguy cơ tái phát.

Hiện không có khuyến cáo tầm soát định kỳ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có dùng tamoxifen nhưng phải tư vấn kỹ bệnh nhân về các nguy cơ liên quan đến tamoxifen để họ theo dõi kỹ các triệu chứng của tăng sản và ung thư nội mạc tử cung và đánh giá chẩn đoán kịp thời khi có triệu chứng.

### 2.1.2. Nguồn gốc nội sinh

**Không rụng trứng kéo dài:** phụ nữ không rụng trứng kéo dài sản xuất liên tục hormone steroid nhưng không theo chu kỳ. Hậu quả là nội mạc tử cung không có giai đoạn nghỉ ngơi hay chuyển đổi và sản xuất estrogen liên tục không kèm đối kháng progesterone đầy đủ. Hai tình trạng lâm sàng thường gặp nhất của chu kỳ kinh không rụng trứng là giai đoạn tiền mãn kinh và hội chứng buồng trứng đa nang sản xuất estrogen nội sinh không đối kháng. Cả 2 tình trạng này đều gia tăng nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung.

Không sinh con và không thụ thai đều liên quan đến tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung nhưng không là yếu tố độc lập, có thể liên quan đến chu kỳ kinh không rụng trứng thường gặp ở những người này.

**Béo phì:** Phụ nữ béo phì có ngưỡng estrogen nội sinh cao do sự chuyển đổi của androstanedione thành estrone và sự aromatase hóa androgens thành estradiol, cả 2 chuyển đổi này đều diễn ra ở mô mỡ ngoại vi. Phụ nữ béo phì cũng có thể có ngưỡng hormone sinh dục gắn với globulin tuần hoàn thấp hơn (đến gia tăng hoạt động của hormone steroids), thay đổi nồng độ yếu tố tăng trưởng giống insulin và các protein gắn kết của các yếu tố này, và kháng insulin, tất cả những yếu tố này góp phần làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở người béo phì. Ngoài ra, phụ nữ tiền mãn kinh béo phì thường có kèm hội chứng buồng trứng đa nang, sản xuất estrogen không đối kháng.

Phân tích chung 10 nghiên cứu đoàn hệ và 14 nghiên cứu ca - đối chứng bao gồm trên 14.000 ca ung thư nội mạc tử cung và trên 35.000 ca đối chứng, tỉ số chênh (OR) của ung thư nội mạc tử cung kiểu 1 theo chỉ số khối cơ thể (BMI) là: 1,5 đối với thừa cân (BMI 25,0 đến  $<30,0 \text{ kg/m}^2$ ), 2,5 đối với béo phì độ 1 ( $30,0 \text{ đến } <35,0 \text{ kg/m}^2$ ), 4,5 đối với béo phì độ 2 ( $35,0 \text{ to } 39,9 \text{ kg/m}^2$ ), và 7,1 đối với béo phì độ 3 ( $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ ). Đối với ung thư

nội mạc tử cung kiều 2, tỉ số chênh là 1,2 đối với thửa cân, 1,7 đối với béo phì độ 1, 2,2 đối với béo phì độ 2, và 3,1 đối với béo phì độ 3.

**Búrú tiết estrogen:** Các búrú tế bào hạt của buồng trứng là loại búrú có liên quan nhiều nhất đến tăng sản và ung thư nội mạc tử cung. Ở phụ nữ có búrú tế bào hạt, 25-50% có tăng sản nội mạc tử cung và 5-10% có ung thư nội mạc tử cung. Ung thư trong trường hợp này thường giai đoạn sớm và biệt hóa tốt.

**Có kinh sớm và mãn kinh trễ:** Có kinh sớm là nguy cơ ung thư nội mạc tử cung; mãn kinh trễ ít liên hệ với tăng nguy cơ hơn. Cơ chế là kéo dài thời gian phơi nhiễm với kích thích estrogen.

## 2.2. Yếu tố di truyền

**2.2.1. Hội chứng Lynch:** Phụ nữ có hội chứng Lynch có nguy cơ ung thư nội mạc tử cung trọn đời cao đến 70% và chỉ chiếm 2-5% tất cả phụ nữ bị ung thư nội mạc tử cung. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có hội chứng Lynch là 46-54 tuổi so với 61 tuổi ở dân số chung. Đa số các trường hợp ung thư nội mạc tử cung liên quan hội chứng Lynch là loại carcinom dạng nội mạc và ở giai đoạn sớm.

### 2.2.2. Những yếu tố di truyền có thể liên quan

- **Hội chứng Cowden:** rối loạn di truyền trội có đột biến gen *PTEN*, biểu hiện bằng tồn thương da biếng mô, búrú cơ trơn tử cung và tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung, vú, tuyến giáp, đại trực tràng, và thận. Nguy cơ trọn đời ung thư nội mạc tử cung ở hội chứng hiếm gặp này là 13-19%.

- **Quan hệ gia đình với người ung thư nội mạc tử cung:** Phân tích hậu kiểm 16 nghiên cứu, phụ nữ liên quan gia đình cấp 1 (trực hệ) với bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung có tăng nguy cơ bệnh (nguy cơ tương đối 1,82, độ tin cậy 95% là 1,65-1,98). Nguy cơ tích luỹ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ tuổi 70 có quan hệ gia đình ung thư nội mạc tử cung là 3,1% so với <2% trong dân số chung.

- **Người có đột biến *BRCA*:** Không rõ hay chỉ gia tăng một ít nguy cơ ung thư nội mạc tử cung liên quan đột biến gen *BRCA*. Hầu hết hay tất cả gia tăng có thể do sử dụng tamoxifen để phòng ngừa hay điều trị ung thư vú.

**2.3. Bức xạ ion hoá:** các bệnh nhân có tiền căn xạ trị vùng chậu (thường là điều trị ung thư cổ tử cung) có tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung lẫn sarcôm tử cung.

## 2.4. Các yếu tố nguy cơ không chắc chắn

- **Phytoestrogens – Phytoestrogens** là phức hợp không steroid tự nhiên có sẵn trong cây, trái, rau có cá đặc tính sinh estrogen và kháng estrogen.

Tác động của phytoestrogens lên nguy cơ ung thư nội mạc tử cung không rõ. Các nghiên cứu quan sát gợi ý không tăng hay có thể giảm nguy cơ tăng sản và ung thư nội mạc tử cung ở người có dùng bổ sung phytoestrogen. Trong một phân tích hậu kiểm và 7 nghiên cứu ca đối chứng và đoàn hệ gồm trên 3500 phụ nữ ung thư nội

mạc tử cung, so sánh chế độ ăn nhiều hay ít đậu nành giúp giảm 30% nguy cơ (OR 0,70, khoảng tin cậy 95% là 0,57-0,86).

Hầu hết các nghiên cứu ngẫu nhiên đánh giá nguy cơ ung thư nội mạc tử cung của phytoestrogen chỉ có thời gian theo dõi 6-12 tháng. Chỉ một nghiên cứu ngẫu nhiên duy nhất có thời gian theo dõi kéo dài, dùng bổ sung isoflavone đậu nành (150 mg/ngày) trong 5 năm có tỉ lệ tăng sản ung thư nội mạc tử cung hơn so với nhóm không dùng (3,8% so với 0%). Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ ghi nhận có 6 ca tăng sản nội mạc tử cung (trong đó 5 ca đơn giản và 1 ca phức tạp), các ca này đều ít có nguy cơ di truyền thành ung thư nội mạc tử cung.

- *Tiền căn ung thư vú* là một yếu tố nguy cơ ung thư nội mạc tử cung, do điều trị ung thư vú (ví dụ: dùng tamoxifen), chia sẻ cùng yếu tố nguy cơ (ví dụ: béo phì), và chia sẻ cùng nguy cơ di truyền (ví dụ: hội chứng Cowden).

- *Tiền căn tiểu đường và tăng huyết áp*: cũng tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Các yếu tố phối hợp, chủ yếu béo phì, là nguy cơ chính, nhưng một vài nghiên cứu thấy cũng là yếu tố nguy cơ độc lập. Ở người tiểu đường, kháng insulin, viêm mãn, và ngưỡng hormone steroid buồng trứng cao có thể liên quan đến cơ chế tăng nguy cơ.

- *Các bằng chứng cho thấy liệu pháp hormone sau mãn kinh* bằng phối hợp estrogen-progestin không tăng nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung, ngoại trừ 1 nghiên cứu. Thủ nghiệm can thiệp estrogen/progestin sau mãn kinh (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions =PEPI) cho thấy nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung gia tăng có ý nghĩa thống kê sau 2 năm dùng thuốc (3,3% so với 0% ở nhóm placebo).

## 2.5. Các yếu tố bảo vệ

2.5.1. *Dùng thuốc ngừa thai uống*: dùng thuốc ngừa thai uống phối hợp estrogen-progestin giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung 30-40% trong những nghiên cứu dịch tễ lớn. Giảm nguy cơ vẫn tiếp tục kéo dài nhiều năm sau khi ngưng thuốc. Lợi ích này do progestin úc chế tăng sản nội mạc tử cung. Thuốc ngừa thai chỉ chứa progestin (ví dụ: medroxy-progesterone acetate tác dụng kéo dài, progestin cấy dưới da, dụng cụ tử cung phóng thích progestin) cho thấy lợi ích bảo vệ giảm nhiều hơn. Do tác dụng đối kháng tăng sản nội mạc tử cung rất mạnh nên progestin cũng dùng để điều trị tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm.

### 2.5.2. *Những yếu tố khác có khả năng bảo vệ*

- *Có thai nhiều lần và sinh nhiều lần*: Các nghiên cứu đoàn hệ cho thấy nguy cơ ung thư nội mạc tử cung tỉ lệ nghịch với số lần có thai và sinh con do bởi vai trò của hoạt động progesterone trong suốt thai kỳ.

- *Tuổi sinh con cuối muộn*: Có thai khi lớn tuổi, không phụ thuộc vào lần mang thai và các yếu tố khác giúp giảm nguy cơ trong phân tích hậu kiểm 17 nghiên cứu trên 8000 ca ung thư nội mạc tử cung. Lý do chưa rõ.

- *Cho con bú*: Trong phân tích hậu kiểm 17 nghiên cứu gần 9000 ca ung thư nội mạc tử cung, có cho con bú giúp giảm 11% nguy cơ (OR=0,8, khoảng tin cậy 0,81-0,98) so với những người có con nhưng không cho con bú.

- *Thuốc lá*: Hút thuốc lá liên quan đến giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ mãn kinh nhưng không giảm nguy cơ ở người còn kinh nhưng nguy hại gây ra do hút thuốc lá lớn hơn rất nhiều so với lợi ích. Cơ chế có thể do hút thuốc kích thích gan chuyển hóa estrogen.

- *Hoạt động thể chất và dinh dưỡng*: Phân tích hậu kiểm quan sát thấy có giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung khi gia tăng hoạt động thể chất. Một số cơ chế giải thích cơ chế có thể liên quan có thể có giữa hoạt động thể chất và nguy cơ ung thư; bao gồm giảm béo phì, thay đổi chức năng miễn dịch, thay đổi ngưỡng hormone chuyển hóa và hormone sinh dục.

Các phân tích cho thấy có giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung với lượng cà phê tiêu thụ hay với lượng trà tiêu thụ.

### 3. BỆNH HỌC

#### 3.1. Vị trí

Đại đa số các ung thư nội mạc tử cung xuất phát từ đáy tử cung.

Sarcôm tử cung có thể xuất phát từ lớp cơ tử cung (sarcôm cơ trơn thân tử cung) hay xuất phát từ lớp nội mạc tử cung (sarcôm mô đệm nội mạc tử cung).

#### 3.2. Vị thế

##### 3.2.1. Tăng sản nội mạc tử cung

Tăng sản dạng nang: tăng sản đơn thuần lành tính và thật sự không có tiềm năng ác tính. Có tăng kích thước và hình dạng các tuyến nội mạc tử cung nhưng rất hiếm thấy hình ảnh phân bào.

Tăng sản tuyến nội mạc tử cung kèm hay không kèm tăng sản không điển hình: mức độ tăng sinh được chia làm nhẹ, vừa, nặng. Tăng sản không điển hình nặng có nguy cơ diễn tiến thành ung thư trong 25% các trường hợp.

##### 3.2.2. Ung thư nội mạc tử cung

Carcinom tuyến dạng nội mạc chiếm trên 95% các trường hợp, thường kèm những vùng chuyển sản lành tính, thường nhất là chuyển sản gai và được chia làm grad 1, 2, 3. Đa số các trường hợp biệt hóa tốt đến trung bình (grad 1, 2). Đây là loại giải phẫu bệnh có tiên lượng tốt.

- Grad 1: biệt hóa tốt (ít hơn 5% không gai hay không tạo tuyến)
- Grad 2: biệt hóa trung bình (từ 6 đến 50% không gai hay không tạo tuyến)
- Grad 3: biệt hóa kém (hơn 50% không gai hay không tạo tuyến)

Ngoài ra còn có các loại khác như carcinôm tuyến dạng nhú, dạng thanh dịch, dạng nhầy, dạng tế bào sáng, dạng carcinôm tế bào gai, không biệt hóa và carcinôm thần kinh nội tiết. Các dạng này có diễn tiến xâm lấn mạnh, di căn nhiều hơn và tiên lượng xấu hơn carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung. Dạng hỗn hợp được định nghĩa là một bướu có từ 2 loại giải phẫu bệnh trở lên và mỗi loại chiếm ít nhất 10%.

### 3.2.3. Sarcôm tử cung

Chiếm 3% các ung thư thân tử cung gồm: sarcôm cơ trơn, sarcôm mô đệm nội mạc tử cung và bướu hỗn hợp trung mô-biểu mô.

## 3.3. Diễn tiến tự nhiên

Lớp cơ dày của tử cung là rào cản tự nhiên giúp giữ khói ung thư một thời gian dài phát triển trong lòng tử cung. Khi xâm lấn qua màng đáy đến lớp dưới niêm mạc và vào lớp cơ, bướu có thể xâm lấn vào khoang mạch bạch huyết và mạch máu dẫn có nguy cơ di căn hạch và di căn xa.

*Bướu nguyên phát:* xâm lấn trực tiếp đến các cấu trúc ở vùng chậu như: cơ tử cung, cổ tử cung, buồng trứng, vòi trứng, âm đạo, chu cung, bàng quang, trực tràng. Lan đến cổ tử cung làm tăng khả năng di căn hạch.

*Gieo rắc trong khoang bụng:* ung thư ăn thủng cơ tử cung gieo rắc các tế bào vào khoang phúc mạc hay lan theo tai vòi rời vào trong khoang phúc mạc.

*Di căn hạch:* tỉ lệ nhìn chung thấp, đặc biệt thấp đối với giai đoạn sớm và loại carcinôm tuyến dạng nội mạc grad 1-2. Các hạch bị di căn thường là hạch chậu ngoài, chậu trong, cạnh động mạch chủ bụng. Các ung thư nội mạc tử cung ở vị trí đáy tử cung có thể di căn trực tiếp đến hạch cạnh động mạch chủ bụng mà không qua di căn hạch chậu.

*Di căn xa:* ít gặp có thể lan đến phổi, gan, xương, não.

Nhìn chung, ung thư nội mạc tử cung diễn tiến chủ yếu tại chỗ vì lớp cơ tử cung rất dày là rào cản tự nhiên chống lại sự xâm nhiễm của ung thư nội mạc tử cung trong một thời gian dài. Di căn hạch và di căn xa ít gặp.

## 4. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

### 4.1. Các tình huống lâm sàng:

#### 4.1.1. Tình huống điển hình:

Xuất huyết âm đạo bất thường, thường nhất là xuất huyết âm đạo sau mãn kinh. Xuất huyết điển hình có lượng ít, rỉ rả, máu đỏ đậm, không đông (do thường là máu cũ có thời gian bị đọng lại trong lòng tử cung). Thỉnh thoảng có trường hợp xuất huyết nhiều máu đỏ tươi và máu đông.

Các triệu chứng kèm theo có thể là ra dịch âm đạo (huyết trắng). Đau hạ vị hay đau lưng là do thân tử cung bị xơ hoá hay do thâm nhiễm các vùng thần kinh quanh tử cung.

#### 4.1.2. Tình huống trẻ: tử cung lớn, gồ ghề, có thể kèm theo ứ dịch, ứ mủ lòng tử cung.

*4.1.3. Phát hiện sớm:* chưa có chương trình tầm soát rộng rãi cho toàn bộ dân số của ung thư nội mạc tử cung. Tuy nhiên, những người béo phì, cao huyết áp, tiểu đường đã mãn kinh, những người dùng estrogen ngoại sinh kéo dài, những người có tiền căn gia đình bị ung thư nội mạc tử cung, đại tràng, vú, buồng trứng và những người mãn kinh trễ hay có chu kỳ kinh không rụng trứng kéo dài nên được siêu âm định kỳ đánh giá độ dày nội mạc tử cung và nạo sinh thiết nội mạc tử cung kiểm tra khi có nghi ngờ trên siêu âm.

#### **4.2. Lâm sàng:**

Hội bệnh sử ký, đầy đủ, lưu ý các yếu tố nguy cơ: chu kỳ kinh nguyệt, dùng thuốc ngừa thai, các bệnh lý nội khoa: tiểu đường, cao huyết áp.

*Khám thực thể:*

Tổng trạng

Khám phụ khoa

Khám phụ khoa bằng mỏ vịt và bằng tay, lưu ý tất cả các bất thường. Giai đoạn sớm đa phần không thấy bất thường. Khi thấy tử cung lớn ra hay bớt di động thì đã ở giai đoạn trễ. Khám phụ khoa còn đánh giá độ xâm lấn của tổn thương trong vùng chậu.

Khám hạch bụng và hạch trên đòn.

Khám toàn thân để phát hiện các bệnh lý khác kèm theo hay di căn xa.

#### **4.3. Phương tiện chẩn đoán**

##### *4.3.1. Các xét nghiệm hình ảnh*

Siêu âm: siêu âm bụng giúp đánh giá khá chính xác vùng chậu: xem kích thước tử cung, bờ dày nội mạc tử cung, có ứ dịch lòng tử cung hay không có bướu vùng chậu không (nhiều trường hợp bướu buồng trứng có thể gây xuất huyết âm đạo bất thường). Siêu âm còn giúp đánh giá có di căn gan hay chèn ép gây thận ú nước, dãn niệu quản.

Siêu âm với đầu dò qua ngả âm đạo có thể giúp đánh giá chính xác hơn sự xâm lấn ra xung quanh của ung thư nội mạc tử cung.

X quang cắt lớp điện toán (CT scan) và cộng hưởng từ (MRI): khi bệnh đã tiến xa, xâm lấn xung quanh nhiều, X quang cắt lớp điện toán và chụp cộng hưởng từ bụng chậu là xét nghiệm rất tốt để đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương vào bàng quang, trực tràng, hạch chậu, hạch cảnh động mạch chủ bụng. Hiện nay, chụp cộng hưởng từ được xem là phương tiện tốt nhất để đánh giá mức độ xâm lấn tại chỗ và vùng chậu của ung thư nội mạc tử cung.

Soi bàng quang, soi trực tràng trong trường hợp có nghi ngờ xâm lấn bàng quang, trực tràng.

Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh khác có thể thực hiện nếu nghi ngờ di căn xa đến các cơ quan này: X quang phổi, xạ hình xương, PET/CT scan.

#### 4.3.2. Giải phẫu bệnh

Xét nghiệm quan trọng nhất quyết định chẩn đoán là nạo sinh thiết lòng tử cung. Đầu tiên, nong cổ tử cung và nạo sinh thiết kênh tử cung. Sau đó nạo lên lòng tử cung, đo lòng tử cung và nạo sinh thiết ở tất cả các vị trí của lòng tử cung. Nếu nạo sinh thiết nghi ngờ thì có thể nạo lại. Đây là thủ thuật gây đau nhiều phải giảm đau đúng mức.

#### 4.3.3. Các xét nghiệm sinh hoá

CA 125: có thể tăng trong một số trường hợp ung thư nội mạc tử cung nhưng không giúp ích chẩn đoán, có thể dùng để theo dõi.

Các xét nghiệm khác: công thức máu, chức năng gan, thận, đường huyết,...

### 5. XẾP GIAI ĐOẠN VÀ PHÂN LOẠI NGUY CƠ

**5.1. Xếp giai đoạn phẫu thuật theo FIGO 2018: đánh giá giai đoạn chính xác nhất sau khi đã phẫu thuật và thực hiện đầy đủ các bước xếp giai đoạn.**

Giai đoạn I: bướu khu trú thân tử cung

IA: bướu khu trú ở nội mạc tử cung hay bướu đã xâm lấn nhưng không quá  $\frac{1}{2}$  bì dày lớp cơ tử cung

IB: bướu xâm lấn quá  $\frac{1}{2}$  bì dày cơ tử cung.

II: bướu lan đến mô đệm của cổ tử cung nhưng chưa vượt quá tử cung (nếu bướu chỉ lan tới các tuyến cổ trong thì vẫn được xếp là giai đoạn I).

III: bướu lan tại vùng

IIIA: bướu xâm lấn thanh mạc và/hoặc xâm lấn các phần phụ.

IIIB: bướu xâm lấn âm đạo và/hoặc chu cung

IIIC: di căn hạch chậu và/hoặc hạch cạnh động mạch chủ bụng.

IIIC1: di căn hạch chậu.

IIIC2: di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng có hay không kèm di căn hạch chậu.

IV: bướu xâm lấn niêm mạc bằng quang hay trực tràng, hay di căn xa

IVA: bướu xâm lấn niêm mạc bằng quang hay trực tràng

IVB: di căn xa, gồm cả di căn hạch trong ổ bụng hay hạch bẹn hay cả hai

(Ghi chú: Tế bào học dịch ổ bụng dương tính được ghi nhận riêng không thay đổi giai đoạn)

#### 5.2. Xếp theo hệ thống TNM của AJCC

Bướu nguyên phát: T

T0: không có dấu hiệu của bướu nguyên phát trong lòng tử cung.

Tx: không thể đánh giá được bướu nguyên phát

Tis : carcinom tại chỗ

T1: bướu khu trú ở thân tử cung, có thể lan đến niêm mạc tuyến cổ trong cổ tử cung

T1a: bướu khu trú ở nội mạc tử cung hay bướu đã xâm lấn nhưng không quá ½ bề dày lớp cơ tử cung.

T1b: bướu xâm lấn quá ½ bề dày cơ tử cung.

T2: bướu lan đến mô đệm của cổ tử cung nhưng chưa vượt quá tử cung.

T3: bướu lan khỏi tử cung nhưng chưa xâm lấn tới niêm mạc bàng quang, trực tràng.

T3a: bướu xâm lấn thanh mạc và/hoặc xâm lấn các phần phụ

T3b: bướu xâm lấn âm đạo và/ hoặc chu cung

T4: bướu lan ra niêm mạc bàng quang hay trực tràng.

Di căn hạch: N

Nx: không đánh giá được di căn hạch vùng

N0: không có di căn hạch vùng

N1: di căn hạch chậu

N2: di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng có hay không kèm di căn hạch chậu

Di căn xa: M

Mx: không đánh giá được di căn xa

M0: không di căn xa

M1: có di căn xa tới các hạch xa hơn, tầng trên ổ bụng (mạc nối, phúc mạc) hay các cơ quan xa (gan, phổi, xương,...)

Giai đoạn

Giai đoạn 0: TisN0M0

Giai đoạn I: IA: T1a N0M0

IB: T1b N0M0

Giai đoạn II: T2N0M0

Giai đoạn III: IIIA: T3a, N0, M0

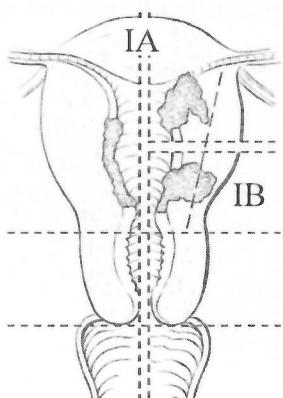
IIIB: T3bN0M0

IIIC1: T1-3, N1M0

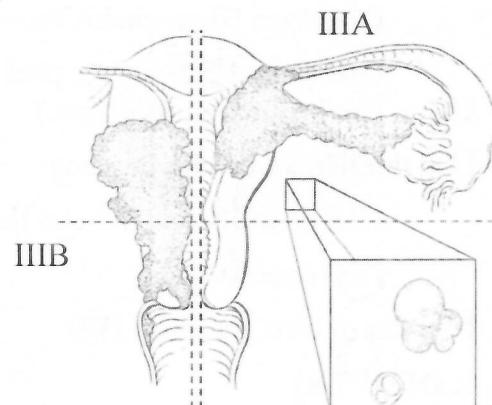
IIIC2: T1-3, N2M0

Giai đoạn IV: IVA: T4, N0-2 M0

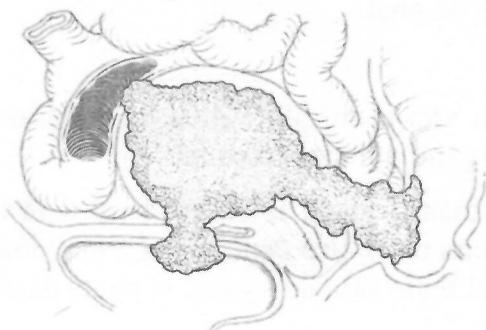
IVB: T bất kỳ, N bất kỳ, M1



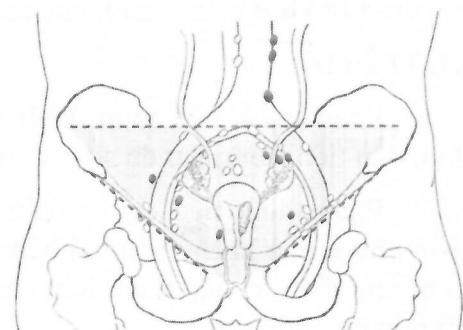
Hình 1: Ung thư nội mạc tử cung  
giai đoạn IA, IB



Hình 2: Ung thư nội mạc tử cung  
giai đoạn III



Hình 3: Ung thư nội mạc tử cung  
giai đoạn IV



Hình 4: Ung thư nội mạc tử cung di căn hạch  
(giai đoạn IIIC1 hay IIIC2)

### 5.3. Phân loại nguy cơ

Nguy cơ thấp: Giai đoạn I, carcinom tuyến dạng nội mạc grad 1-2, xâm lấn không quá 1/2 lớp cơ, không xâm lấn mạch máu- bạch huyết.

Nguy cơ trung bình: Giai đoạn I, carcinom tuyến dạng nội mạc grad 1-2, xâm lấn quá 1/2 lớp cơ, không xâm lấn mạch máu- bạch huyết.

Nguy cơ trung bình-cao: 1 trong các tình huống sau:

Giai đoạn I, carcinom tuyến dạng nội mạc grad 3, xâm lấn không quá 1/2 lớp cơ, bất kể tình trạng xâm lấn mạch máu- bạch huyết hoặc

Giai đoạn I, carcinom tuyến dạng nội mạc grad 1-2, có xâm lấn mạch máu- bạch huyết, bất kể độ xâm lấn sâu.

Nguy cơ cao: 1 trong các tình huống sau:

Giai đoạn I, carcinôm tuyến dạng nội mạc grad 3, xâm lấn quá 1/2 lớp cơ, bất kể tình trạng không xâm lấn mạch máu- bạch huyết hoặc

Giai đoạn II hoặc

Giai đoạn III carcinôm tuyến dạng nội mạc, sau phẫu trị không còn mô bướu hoặc

Giai phẫu bệnh không phải dạng nội mạc (nhú thanh dịch, tế bào sáng, carcinôm không biệt hóa, carcinosarcoma)

Ung thư tiến xa tại chỗ tại vùng

Giai đoạn III, sau mô còn bướu hoặc

Giai đoạn IV A

Ung thư di căn: giai đoạn IV B

## 6. ĐIỀU TRỊ

Ung thư nội mạc tử cung đa phần được chẩn đoán ở giai đoạn còn khu trú chưa lan ra khỏi thân tử cung nên điều trị chủ yếu là phẫu thuật và xạ trị. Liệu pháp nội tiết và hoá trị cũng có vai trò nhất định trong điều trị ung thư giai đoạn tiến xa tại chỗ (giai đoạn III) hay vượt ra khỏi vùng chậu, hay các trường hợp tái phát.

### 6.1. Phẫu trị

Phẫu thuật vừa giúp đánh giá giai đoạn vừa là mô thức điều trị chính được lựa chọn đầu tiên trong đại đa số các trường hợp ung thư nội mạc tử cung.

Phẫu thuật tiêu chuẩn điều trị ung thư thân tử cung là cắt tử cung toàn bộ+ hai phần phụ ± nạo hạch chậu hai bên. Phẫu thuật còn có vai trò đánh giá xếp giai đoạn từ đó có hướng điều trị tiếp theo. Khi vào ổ bụng phải thám sát thật kỹ các vị trí để đánh giá sự lan tràn của ung thư.

### 6.2. Xạ trị:

Xạ trị có thể dùng đơn thuần trong điều trị ung thư nội mạc tử cung các giai đoạn còn khu trú tại chỗ-tại vùng: giai đoạn I,II,III. Xạ trị đơn thuần trong ung thư nội mạc tử cung là phối hợp xạ trị ngoài với xạ trị áp sát (xạ trị trong).

Xạ trị còn có thể sử dụng điều trị bô túc sau mổ hay dùng bô túc sau mổ đối với các bệnh nhân đánh giá phẫu trị đơn thuần không đủ. Trong các trường hợp này, xạ trị sau mổ giúp giảm tỉ lệ tái phát và tăng sống còn.

### 6.3. Hoá trị

Hoá trị cũng có vai trò trong điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn tiến xa không có thụ thể nội tiết. Đa hoá trị dựa trên các phác đồ có Adriamycin và Cisplatin.

### 6.4. Nội tiết

Khoảng 33% bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung diễn tiến xa hay tái phát có đáp ứng với liệu pháp nội tiết. Những bệnh nhân này có bướu biệt hoá cao và có thụ thể nội

tiết. Các progestin thường được dùng nhất là: Medroxyprogesteron acetate, hydroxyprogesteron caproate và megestrol acetate. Các tác nhân kháng estrogen, tamoxifen cũng có tỉ lệ đáp ứng 20-30%.

### 6.5. Chỉ định điều trị theo giai đoạn

Khuyến cáo của Hội Ung Bướu Nội khoa châu Âu (ESMO), Hội Ung Bướu Phụ khoa Châu Âu (ESGO), và Hội Xạ trị và Ung Bướu châu Âu (ESTRO) về điều trị bổ túc ung thư nội mạc tử cung.

**Bảng 1: Chỉ định điều trị bổ túc theo ESMO- ESGO- ESTRO**

Nguy cơ	Khuyến cáo
Nguy cơ thấp	Không điều trị gì thêm
Nguy cơ trung bình	Xạ trị áp sát vào diện cắt âm đạo hoặc Không điều trị gì thêm (<60 tuổi)
Nguy cơ trung bình – cao - Khi mô có nạo hạch - Khi mô không nạo hạch	- Khi mô có nạo hạch và hạch không bị di căn + Xạ trị áp sát vào diện cắt âm đạo hoặc + Không điều trị gì thêm - Khi mô không nạo hạch + Xạ trị ngoài nếu có xâm lấn mạch máu-bạch huyết. + Xạ trị áp sát vào diện cắt âm đạo nếu không có xâm lấn mạch máu-bạch huyết
Nguy cơ cao - Giai đoạn I, dạng nội mạc grad 3, xâm lấn >1/2 lớp cơ Giai đoạn I, dạng nội mạc grad 3, hoặc xâm lấn mạch máu-bạch huyết	- Khi mô có nạo hạch và hạch không bị di căn + Xạ trị ngoài hoặc có thể + Xạ trị áp sát vào diện cắt âm đạo là liệu pháp thay thế - Khi mô không nạo hạch + Xạ trị ngoài hoặc + Hóa xạ trị đồng thời
Giai đoạn II: + Grad 1-2, không xâm lấn mạch máu- bạch huyết + Grad 3 hoặc có xâm lấn mạch máu-bạch huyết	- Khi mô có nạo hạch và hạch không bị di căn + Xạ trị áp sát vào diện cắt âm đạo + Xạ trị ngoài trường chiếu nhỏ
Nguy cơ cao - Giai đoạn III, sau mô không còn	Phối hợp hóa trị + xạ trị tốt hơn hóa trị hay xạ trị đơn lẻ + IIIA: Hóa trị + Xạ trị ngoài

mô bướu	+ IIIB: Hóa trị + Xạ trị ngoài + IIC1: Hóa trị + Xạ trị ngoài + IIC2: Hóa trị + Xạ trị ngoài trường chiếu mở rộng
---------	---

Giai đoạn tiến xa: giai đoạn III, IV phẫu trị không lấy hết mô bướu: cố gắng phẫu trị nếu đánh giá có thể lấy hết được mô bướu trên đại thể, sau đó hóa trị và xạ trị. Nếu đánh giá không lấy được hết mô bướu trên đại thể (còn chừa mô bướu, hạch trên đại thể) thì hóa trị và xạ trị.

Giai đoạn di căn, lan ra khỏi vùng chậu: đánh giá tình trạng đáp ứng với nội tiết dựa vào thụ thể nội tiết (ER, PR) và grad mô học.

Thụ thể nội tiết dương tính, grad mô học thấp: điều trị nội tiết.

Thụ thể nội tiết âm tính, grad mô học cao: hoá trị.

## 7. TIỀN LƯỢNG – THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

### 7.1. Theo dõi sau điều trị

Tái khám mỗi 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu; mỗi 6 tháng/ lần trong 3 năm theo; sau đó mỗi năm/ lần sau 5 năm.

### 7.2. Nguy cơ tái phát

Đa số các tái phát trong vòng 2 năm đầu nên cần theo dõi bệnh nhân sát trong thời gian này.

Tái phát có thể:

Chỉ ở vùng chậu: 50%

Chỉ di căn xa: 28%

Vừa tái phát vùng chậu vừa di căn xa: 22%.

Các giai đoạn I-II nguy cơ tái phát chủ yếu tại chỗ tại vùng chậu.

Giai đoạn tiến III-IV nguy cơ tái phát chủ yếu là ngoài vùng chậu và di căn xa.

### 7.3. Tỉ lệ sống còn 5 năm

Nhìn chung ung thư nội mạc tử cung có tiên lượng tốt nhất là ở giai đoạn sớm.

Bảng 2: Tỉ lệ sống còn 5 năm theo giai đoạn của FIGO

Giai đoạn	Tỉ lệ sống còn 5 năm (%)
0	90%
IA	88%
IB	75%
II	69%
IIIA	58%

IIIB	50%
IIIC	47%
IVA	17%
IVB	15%

## 8. KẾT LUẬN

Ung thư nội mạc tử cung là ung thư có liên quan đến tăng kích thích estrogen, đặc biệt kèm với giảm đối kháng progestin, tần suất hiện đang gia tăng. Bệnh có 2 kiểu chính là kiểu phụ thuộc nội tiết thường biệt hóa tốt và kiểu không phụ thuộc nội tiết, thường biệt hóa kém. Diễn tiến tự nhiên tại chỗ tại vùng lâu nhở lớp cơ tử cung dày là rào cản tự nhiên.

Khám lâm sàng ít ghi nhận bất thường, xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh nhất là siêu âm bụng và MRI phát hiện bất thường nội mạc tử cung, nạo sinh thiết nội mạc giúp chẩn đoán.

Phẫu trị đóng vai trò quan trọng trong xếp giai đoạn và điều trị ban đầu. Điều trị bô túc sau mô tùy theo giai đoạn và nguy cơ, chủ yếu là xạ trị cho giai đoạn sớm (I,II), nguy cơ trung bình đến cao và hóa trị kết hợp xạ trị bô túc cho giai đoạn muộn (III) nguy cơ cao hay giai đoạn tiến xa.

Tiêu lượng tốt, nhất là các trường hợp ở giai đoạn sớm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amant F., Mirza M.R., Koskas M., Creutzberg C.L. Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2018; 43(suppl 2): 37-50.
2. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.
3. Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 6th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia 2015.
4. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150.
5. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1999; 72:138.
6. IARC (International Agency for Research on Cancer). Globocan: [www.gco.iarc.fr](http://www.gco.iarc.fr)
7. Lindemann K, Vatten LJ, Ellström-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98:1582.

8. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.
9. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298:147.
10. Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cộng sự. Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2016. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* 2019, số 5: 23-29.
11. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756.
12. Powell M.A., Olawaiye A.B., Bermudez A et al. Corpus Uteri-Carcinoma and Carcinosarcoma in *AJCC Cancer staging manual*, 8th edition 2017: 661-670.
13. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1131.