

## XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG

(Abnormal uterine bleeding – AUB)

### THUẬT NGỮ

Khi mô tả kinh nguyệt của phụ nữ, cần quan tâm tới 5 yếu tố chính: Lượng máu mất, thời gian ra máu, khoảng cách giữa 2 chu kỳ kinh (tần suất), sự chênh lệch giữa khoảng cách các chu kỳ kinh với nhau (sự đều đặn), và các yếu tố kèm theo.

#### Lượng máu mất

Heavy menstrual bleeding (HMB): lượng máu kinh mất nhiều, ảnh hưởng đến thể chất, tinh thần, xã hội, chất lượng cuộc sống của người phụ nữ; trước đây, **được định nghĩa là > 80 ml mỗi chu kỳ (per cycle)**. Nghiên cứu được tiến hành bằng cách chiết Hb từ băng vệ sinh bằng NaOH 5%, sản phẩm là hematin kiềm có màu. Mốc 80 ml được lấy do nghiên cứu thấy phụ nữ mất > 80 ml hàng tháng có sự giảm đáng kể các chỉ số sätt trong máu.

Để hỏi về lượng máu mất, nên hỏi 7 câu hỏi sau:

- Số lượng sản phẩm vệ sinh (băng vệ sinh, tampon) sử dụng mỗi chu kỳ, thay đổi ra sao.
- Có sử dụng cùng lúc 2 sản phẩm vệ sinh hay không, cả ban ngày và ban đêm?
- Sử dụng *incontinence pads* (không biết dịch sao, mà cái này có nghĩa như ra nhiều quá mấy băng vệ sinh bình thường không đủ, nên dùng loại băng khác, to hơn).
- Tần suất thay băng vệ sinh lúc mà máu ra nhiều nhất.
- Số lượng và kích thước của các cục máu đông.
- Máu ra ướt luôn quần áo không, dính lên bàn ghế, đồ đạc? Cần thay quần áo mà không phải ở nhà.
- Tần suất thay băng vệ sinh vào buổi tối.

**Cần chú ý hỏi về ảnh hưởng lên đời sống hàng ngày như:** giảm chất lượng làm việc lúc có kinh, không muốn đi làm khi có kinh vì ngại ngùng, vì khó chịu, hủy bỏ các hoạt động lúc tới tháng, sợ người khác khó chịu về mùi của mình khi tới tháng...

#### PBAC – Pictorial Bleeding Assessment Chart

Bệnh nhân đánh bảng điểm theo dõi, sau đó tính điểm theo công thức sau:

(1) **Dùng BVS:** số BVS nhân với số điểm tương ứng:

- Nhẹ (<1/2 BVS): x1
- Trung bình (khoảng ½ - gần đẫm băng): x5
- Nặng (ướt đẫm băng): x20

(2) **Tampon:** Số tampon nhân với số điểm tương ứng (giống như BVS).

(3) **Xuất huyết điểm:** Dựa vào kích thước:

- Điểm < 2.5 cm: x1.
- Điểm ≥ 2.5 cm: x5

(4) Néu chảy máu tràn băng ướt đồ (flooding): x5.

Tổng số điểm trên sẽ gợi ý HMB, tùy theo nơi mà chọn lựa mốc tương ứng:

- Trong William 3<sup>rd</sup> ed, nghiên cứu của Higham 1990 cho thấy PBAC  $\geq 100$  tương ứng với lượng máu mất  $\geq 80$  ml.
- Uptodate: PBAC  $\geq 100$  là HMB.
- YDS: **PBAC  $\geq 150$  là HMB.**

Mô tả các tính chất của chu kỳ kinh theo FIGO 2018		
<i>Tần suất kinh</i>	Thường xuyên	$> 38$ ngày
	Bình thường	24-38 ngày
	Không thường xuyên (thura)	$< 24$ ngày
<i>Thời gian</i>	Bình thường	$\leq 8$ ngày
	Kéo dài	$> 8$ ngày
<i>Variation</i> Chênh lệch giữa các chu kỳ kinh	Đều	$\leq 7$ ngày: 26-41 tuổi $\leq 9$ ngày: < 26, > 41 tuổi.
	Không đều	$> 7$ ngày từ 26-41 tuổi $> 9$ ngày.
<i>Thể tích</i>	Ít	
	Bình thường	
	Nặng	Định nghĩa HMB

### Một vài tình huống tiếp cận AUB:

Khi BN đi khám vì cường kinh hay rong kinh, thì các nguyên nhân có thể gặp là:

- **U xơ cơ tử cung:** Thường đi kèm tử cung to không đều, khám thấy khối u ở tử cung, ít khi kèm thống kinh => siêu âm vùng chậu đầu tay.
- **Adenomyosis:** Thường có rong huyết, khám thấy tử cung to đều, đau, thống kinh => siêu âm thang xám, Doppler.
- **Rối loạn đông máu:** Tiền căn gia đình, có sử dụng thuốc kháng đông, chảy máu kéo dài.
- **Ung thư nội mạc tử cung (ít gặp):** Có yếu tố nguy cơ của ung thư

Kinh đều, lượng kinh bình thường, không có thống kinh, nhưng lại có xuất huyết giữa 2 kì kinh, có thể:

- **Polyps nội mạc tử cung (thường).**
- **Ung thư nội mạc tử cung.**
- **Viêm nội mạc tử cung sau thủ thuật.**

Kinh không đều, tần suất không thường xuyên hoặc thường xuyên, lượng và số ngày kinh thay đổi, có thể là:

- Buồng trứng đa nang (PCOS). Thực hiện testosterone và free testosterone.
- Rối loạn phóng noãn do tăng Prolactin máu:
  - Có dấu hiệu tiết sữa,
  - Định lượng Prolactin, nếu > 100 ng/mL => gọi ý microadenoma tuyến yên.
- Bệnh lí tuyến giáp (nhược giáp hay cường giáp).
- Ung thư nội mạc tử cung.

### Vô kinh thứ phát:

- Dinh dưỡng kém hay tập luyện thể dục thể thao, stress:
  - XN: FSH, LH, estrogen
- Suy buồng trứng: Bốc hỏa.
  - FSH, LH.
- Chít hẹp cổ tử cung, lòng tử cung: Mới sanh, mới thực hiện thủ thuật
  - Nội soi buồng tử cung

Ngoài ra, cần chú ý tới việc sử dụng IUD và các thuốc tránh thai sử dụng hormone ngoại sinh như tránh thai khẩn cấp.

### TIẾP CẬN AUB THEO FIGO 2018

Bước đầu tiên là phải loại trừ có thai => quickstick.

AUB-N gồm có ateriovenous malformations (AVMs), khuyết sẹo mô cũ.

### Điều trị AUB-P

Polyps có thể gia tăng nguy cơ ung thư hóa khi hiện diện các yếu tố sau: AUB, lớn tuổi, hậu mãn kinh, béo phì, đái tháo đường, kích thước polyps tăng, dùng tamoxifen. Tham khảo: [Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding \(AUB-P\): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? - ScienceDirect](#)

#### Chẩn đoán

Nội soi buồng tử cung (hysteroscopy) là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán polyp nội mạc tử cung  
Sinh thiết thì tỉ lệ bỏ sót cao

#### Điều trị

**TABLE 1** Summary of changes to FIGO System 1 (normal and abnormal uterine bleeding).

Parameter	Change
Frequency	Amenorrhea is now part of the frequency category
Regularity	Refined definition of regularity Normal variation (shortest to longest) 7-9 d Slight variance depends on age
Duration	Now only two categories for duration Normal: ≤8 d Prolonged: >8 d
Volume	Definition of the symptom of HMB NICE definition <sup>5,28</sup> Bleeding volume sufficient to interfere with the woman's quality of life
Intermenstrual bleeding	Definition of the symptom of inter-menstrual bleeding Spontaneous bleeding occurring between menstrual periods Can be either cyclical, or random

Abbreviations: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HMB, heavy menstrual bleeding; NICE, National Institute of Care Excellence.

**Table 4 Screening for Disorders of Coagulation in Women with Heavy Menstrual Bleeding**

1. Heavy menstrual bleeding since menarche
  2. One of the following:
    - a. Postpartum hemorrhage
    - b. Surgical-related bleeding
    - c. Bleeding associated with dental work
- OR
3. Two or more of the following symptoms:
    - a. Bruising >5 cm 1–2 times/month
    - b. Epistaxis 1–2 times/month
    - c. Frequent gum bleeding
    - d. Family history of bleeding symptoms

Table based on Kadir et al<sup>43</sup> and Kouides et al.<sup>44</sup>

Theo FIGO 2018, thì u xo cơ tử cung L3 vẫn có khả năng gây ra AUB.

**TABLE 2 Summary of changes to FIGO AUB System 2 Causes or Contributors to AUB in the Reproductive Years (PALM-COEIN).**

System 2 category	Change
AUB-A	Refined sonographic diagnostic criteria
AUB-L	Inclusion of Type 3 as a submucous leiomyoma Type definitions and distinctions Distinction between Types 0 and 1; 6 and 7 Distinction between Types 2 and 3; 4 and 5
AUB-C	No longer includes AUB associated with pharmacologic agents that impair blood coagulation which are now included in AUB-I
AUB-I	Now includes AUB associated with all iatrogenic processes including the <b>use of pharmacological agents used for anticoagulation and those thought to interfere with ovulation</b>
AUB-O	Diagnostic threshold changes based upon the revisions of System 1, described above No longer includes ovulatory disorders associated with drugs known or suspected to interfere with ovulation
AUB-N	The name of the category has been changed from "Not Yet Classified" to Not Otherwise Classified There is a brief discussion of a potential new cause of AUB the so-called uterine "niche" or isthmocele following lower segment cesarean section

Abbreviations: AUB, abnormal uterine bleeding; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

## QUẢN LÍ AUB

**Table 2.** Medical Treatment Regimens ↴

<b>Drug</b>	<b>Source</b>	<b>Suggested Dose</b>	<b>Dose Schedule</b>	<b>Potential Contraindications and Precautions According to FDA Labeling*</b>
Conjugated equine estrogen	DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding—a double-blind randomized control study. <i>Obstet Gynecol</i> 1982;59: 285–91.	25 mg IV	Every 4–6 hours for 24 hours	Contraindications include, but are not limited to, breast cancer, active or past venous thrombosis or arterial thromboembolic disease, and liver dysfunction or disease. The agent should be used with caution in patients with cardiovascular or thromboembolic risk factors.
Combined oral contraceptives <sup>†</sup>	Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. <i>Obstet Gynecol</i> 2006;108:924–9.	Monophasic combined oral contraceptive that contains 35 micrograms of ethinyl estradiol	Three times per day for 7 days	Contraindications include, but are not limited to, cigarette smoking (in women aged 35 years or older), hypertension, history of deep vein thrombosis or pulmonary embolism, known thromboembolic disorders, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, migraine with aura, current or past breast cancer, severe liver disease, diabetes with vascular involvement, valvular heart disease with complications, and major surgery with prolonged immobilization.
Medroxyprogesterone acetate <sup>‡</sup>	Munro MG, Mainor N, Basu R, Brisinger M, Barreda L. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. <i>Obstet Gynecol</i> 2006;108:924–9.	20 mg orally	Three times per day for 7 days	Contraindications include, but are not limited to, active or past deep vein thrombosis or pulmonary embolism, active or recent arterial thromboembolic disease, current or past breast cancer, and impaired liver function or liver disease.
Tranexamic acid	James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB, et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2011;158:124–34.	1.3 g orally <sup>§</sup> or 10 mg/kg IV (maximum 600 mg/dose)	Three times per day for 5 days (every 8 hours)	Contraindications include, but are not limited to, acquired impaired color vision and current thrombotic or thromboembolic disease. The agent should be used with caution in patients with a history of thrombosis (because of uncertain thrombotic risks), and concomitant administration of combined oral contraceptives needs to be carefully considered.

Abbreviations: FDA indicates U.S. Food and Drug Administration; IV, intravenously.

\*The U.S. Food and Drug Administration's labeling contains exhaustive lists of contraindications for each of these therapies. In treating women with acute abnormal uterine bleeding, physicians often must weigh the relative risks of treatment against the risk of continued bleeding in the context of the patient's medical history and risk factors. These decisions must be made on a case-by-case basis by the treating clinician.

<sup>†</sup>Other combined oral contraceptive formulations, dosages, and schedules also may be effective.

<sup>‡</sup>Other progestins (such as norethindrone acetate), dosages, and schedules also may be effective.

<sup>§</sup>Other dosages and schedules also may be effective.

Trong AUB, việc điều trị ban đầu là cần thiết:

### (1) **Bệnh nhân có tình trạng cấp cứu không?**

- Nếu bệnh nhân xuất huyết nặng, có dấu hiệu mất máu cấp, cần nhập viện và truyền máu, theo dõi sinh hiệu chặt chẽ.

- Nếu bệnh nhân không có tình trạng gọi ý đang mất máu cấp, nhưng CBC có Hb quá thấp, < 7-8 g/dL thì nên cho bệnh nhân nhập viện để truyền máu.

### (2) Xử trí cầm máu cấp cứu cho bệnh nhân:

- **Tranexamic acid:** 1.3 g uống hoặc 10 mg/kg IV (max 600 mg) mỗi 8 giờ trong 5 ngày.
- **Desmopressin, VIII factor, FFP** nếu nguyên nhân là rối loạn đông máu.
- Nếu không có chống chỉ định của estrogen, thì:
  - o **Ưu tiên:** conjugated estrogen 25 mg IV mỗi 4-6 giờ đến khi ngừng chảy máu (ở Tử Dữ không có).
  - o **Lựa chọn khác:** COCs có **chứa 35 mcg EE** x 3 lần/ngày trong 7 ngày.
  - o **Nếu chống chỉ định estrogen:** lựa chọn **medroxyprogesterone** 20 mg uống 3 lần mỗi ngày trong 7 ngày.
  - o Thời gian giảm chảy máu đối với **conjugated estrogen trong khoảng 8 giờ**, đối với **COCs hay POPs là trung bình 3 ngày**.
- Nếu chảy máu nặng, cần kết quả sinh thiết nội mạc tử cung như nội mạc tử cung dày ở lứa tuổi phù hợp, có thể lựa chọn D&C luôn:
  - o **Lưu ý:** nếu nghi ngờ AUB-L S0, S1, S2 thì không làm D&C vì chảy máu nặng thêm thôi.
  - o Đặt sonde Foley trong buồng tử cung có thể được lựa chọn.

### (3) Điều trị sau đó:

- Tầm soát nguyên nhân và tùy nguyên nhân điều trị cho bệnh nhân.
- **Lưu ý:** BN AUB mà có **bệnh thận mạn** thì **chỉ sử dụng LNG-IUD hoặc cắt tử cung, chống chỉ định với COCs và NSAIDs.**

**TABLE 8-3.** Medical Treatment of Acute Heavy Abnormal Uterine Bleeding<sup>a,b</sup>

CEE <sup>c,d</sup>	25 mg IV every 4 hr, up to 3 doses
CEE <sup>d,e</sup>	2.5 mg every 6 hr
COCs <sup>d,e</sup> 30–50 µg	1 pill every 6 or 8 hr, up to 7 d
MPA <sup>e</sup>	10 mg every 4 hr
NETA <sup>e</sup>	5–10 mg every 4 hr
TXA <sup>c</sup>	10 mg/kg IV every 8 hr
TXA	1.3 g every 8 hr for 5 d

<sup>a</sup>Agents given orally except where noted as IV.

<sup>b</sup>For anemic patients, initiate oral iron supplements.

<sup>c</sup>If IV forms required, transition patients to oral agents once bleeding is improved.

<sup>d</sup>Antiemetics may aid nausea.

<sup>e</sup>Oral hormonal agent dosages are tapered by extending dosing from every 4–6 hr, to every 8 hr, to every 12 hr, and finally to daily. Each new dosing lasts 2 to 7 days depending on the level of concern for rebleeding.

CEE = conjugated equine estrogen (Premarin); COCs = combination oral contraceptive pills; d = day; hr = hour; IV = intravenous; MPA = medroxyprogesterone acetate; NETA = norethindrone acetate; TXA = tranexamic acid.

Data from DeVore, 1982; Munro, 2006; James, 2011.

## XUẤT HUYẾT TỬ CUNG DO NGUYÊN NHÂN ÁC TÍNH

Ba nguyên nhân AUB ác tính quan trọng nhất là:

- (1) Ung thư nội mạc tử cung
- (2) Sarcoma thân tử cung.
- (3) Tăng sản nội mạc tử cung.

### **Tăng sinh nội mạc tử cung**

Đây là một tổn thương tiền ung thư nhưng có nguy cơ diễn tiến thành ung thư nội mạc cổ tử cung tùy vào giai đoạn giải phẫu bệnh.

Điển hình khi nhân tế bào bình thường, không điển hình thì nhân tế bào bị thay đổi.

Phức tạp hay đơn giản dựa vào mức độ tăng sinh, tỉ lệ giữa mô đệm và mô tuyến; **nếu tuyến chiếm > 50% thì gọi là phức tạp**. Mức độ điển hình quan trọng hơn mức độ phức tạp.

Loại GPB	Đơn giản điển hình	Phức tạp điển hình	Đơn giản không điển hình	Phức tạp không điển hình
<b>Đặc điểm GPB</b>	Tăng sinh biểu mô tuyến mức độ nhẹ, nhân tế bào bình thường	Tăng sinh biểu mô tuyến nhiều, tỉ lệ mô tuyến:mô đệm tăng cao, <b>mô tuyến chiếm &gt;50%</b> . Nhân tế bào bình thường.	Tăng sinh nhẹ. Nhân tế bào bất thường, to, dị dạng, tăng sắc.	Tăng sinh nhiều, tuyến sắp xếp lộn xộn. Nhân tế bào to, dị dạng, tăng sắc.
<b>Nguy cơ ung thư</b>	1%	3%	8%	<b>29%</b>
<b>Cơ chế</b>	Kích thích với estrogen quá đáng			
<b>Yếu tố thuận lợi</b>	Béo phì, PCOS, estrogen ngoại sinh, các tình trạng cường estrogen khác.			

### **Yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung**

(hầu hết là tình trạng có việc tăng phơi bày nội mạc tử cung với estrogen)

- (1) Tuổi ≥ 45 tuổi.
- (2) BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>
- (3) PCOS
- (4) Đái tháo đường, Tăng huyết áp.
- (5) Chưa từng có thai.
- (6) Ung thư đại trực tràng không phải dạng polyp có di truyền, hội chứng Lynch type II.

### **Mô bệnh học ung thư nội mạc tử cung**

Ung thư nội mạc tử cung gồm **hai tuýp**:

- Tuýp 1: chiếm 80%, là ung thư nội mạc tử cung dạng nội mạc, phụ thuộc estrogen, với tổn thương tiền ung thư là tăng sinh nội mạc tử cung.
- Tuýp 2: Chiếm 20%, là **nhóm nguy cơ cao**, gồm carcinoma *tế bào sáng và carcinoma tế bào nhầy*, hiện diện cả khi nội mạc tử cung không dày (<4 mm), không phụ thuộc estrogen và tiên lượng xấu.

Ung thư nội mạc tử cung được chia thành **nhóm nguy cơ cao** để điều trị, gồm có: ung thư tuýp 2 và tuýp 1 giai đoạn III.

### **Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng *lâm sàng thường gặp nhất là AUB, ở 90% bệnh nhân*. Phụ thuộc vào giai đoạn bệnh mà có triệu chứng khác nhau, có thể có di căn.

Hiện tại **KHÔNG CÓ CẬN LÂM SÀNG NÀO TÀM SOÁT UNG THƯ NMTC**.

### **Các phương pháp khảo sát nội mạc tử cung**

(1) Nong nạo buồng tử cung từng phần D&C:

- Thứ tự: Nạo kênh cổ tử cung, Nong cổ tử cung, Nạo nội mạc.
- Kĩ thuật mù, tăng nguy cơ nhiễm trùng, thủng.
- Đã từng là tiêu chuẩn vàng, giờ không phải là đầu tay.

(2) Sinh thiết nội mạc tử cung bằng Pipelle.

- Có hiệu quả tương đương D&C. Đây cũng là kĩ thuật mù, tuy nhiên, đơn giản hơn, áp dụng được ở bệnh nhân ngoại trú, không cần giảm đau/gây mê.

(3) Nội soi buồng tử cung và D&C

- Cho phép khảo sát toàn diện buồng tử cung. Sự kết hợp này là bước cuối cùng để chẩn đoán các tổn thương tiền ung thư.
- Được chỉ định khi có bất thường cấu trúc trong lòng tử cung, nội mạc tử cung dày không đều, hay các kết quả cận lâm sàng khác không phù hợp với lâm sàng.

### **Các phương pháp khảo sát nội mạc tử cung không xâm lấn**

(1) Siêu âm qua ngã âm đạo

- Khảo sát sơ cấp.
- Bè dày nội mạc tử cung là mốc để thực hiện các khảo sát tiếp theo

(2) Siêu âm buồng tử cung có bơm nước

(3) Khác: MRI...

- MRI được xài với mục đích đánh giá xâm lấn bè dày cơ tử cung, mức độ xâm lấn của ung thư NMTC trước phẫu thuật để lựa chọn phương pháp phẫu thuật

### **Các chỉ định lấy mẫu nội mạc tử cung để khảo sát**

(1) Xuất huyết tử cung bất thường hậu mãn kinh bất kể tính chất ( $\geq 45$  tuổi).

*ACOG khuyến cáo mọi phụ nữ AUB  $\geq 35$  tuổi đều cần phải sinh thiết nội mạc tử cung.*

(2) Xuất huyết tử cung bất thường ở đối tượng nguy cơ cao.

(3) Phụ nữ hậu mãn kinh có nội mạc dày  $\geq 11$  mm hoặc có các hình ảnh nghi ngờ ác tính như dày không đều, ứ dịch lòng tử cung, tăng sinh mạch máu. Nếu độ dày nội mạc  $> 4$  mm thì không phải chỉ định để lấy mẫu thường quy.

(4) Nguy cơ cao của ung thư nội mạc tử cung (dùng tamoxifen, hội chứng Lynch, Cowden).

(5) Tăng sinh nội mạc tử cung ở người không phóng noãn và có kèm vô kinh  $> 6$  tháng.

(6) Theo dõi điều trị tăng sinh nội mạc tử cung.

(7) Bất thường tế bào học cổ tử cung: **AGS**.

Ngoài ra, ở tuổi hậu mãn kinh, nội mạc tử cung  $< 4$  mm, nhưng xuất huyết tử cung bất thường kéo dài hay tái phát cũng cần phải sinh thiết NMTC vì nguy cơ mắc ung thư NMTC typ 2 hiện diện.

**(TBL vs GV)** Ở lứa tuổi sinh sản, bất kì giai đoạn nào, **NMTC  $> 14$  mm nên được xem là dày và cần khảo sát mô học.** Ngoài ra, trong William 3<sup>rd</sup> ed, ở lứa tuổi này, NMTC không vượt quá 4 mm, 8 mm lần lượt vào ngày 4 và 8 của chu kỳ kinh, nhưng mức độ dao động trong chu kỳ rất lớn, **từ 4 – 16 mm.**

#### **Điều trị tăng sinh nội mạc tử cung**

*Bốn nguyên tắc chính:*

(1) Dựa vào giải phẫu bệnh lí

(2) **Progestins phải kháng estrogenic cực mạnh.**

(3) Ngoại khoa là triệt đẻ, khi không có nhu cầu cần thêm con.

(4) Theo dõi điều trị bằng D&C.

*Điều trị cụ thể*

Progestins kháng estrogen cực mạnh bao gồm: LNG, MPA. Chúng hoạt hóa thụ thể progesterone trên tế bào NMTC, tăng chuyển estradiol thành estrone.

**MPA có 2 dạng dùng:**

- *Uống:* 10 mg uống mỗi ngày liên tục trong 3 tháng, hoặc 10 mg uống mỗi ngày, 12-14 ngày mỗi tháng, trong 3 tháng. Dạng ngắn quãng chỉ nên cho tăng sinh điển hình.
- *Tiêm bắp:* 1 lần mỗi 3 tháng

**LNG-IUD được lựa chọn.**

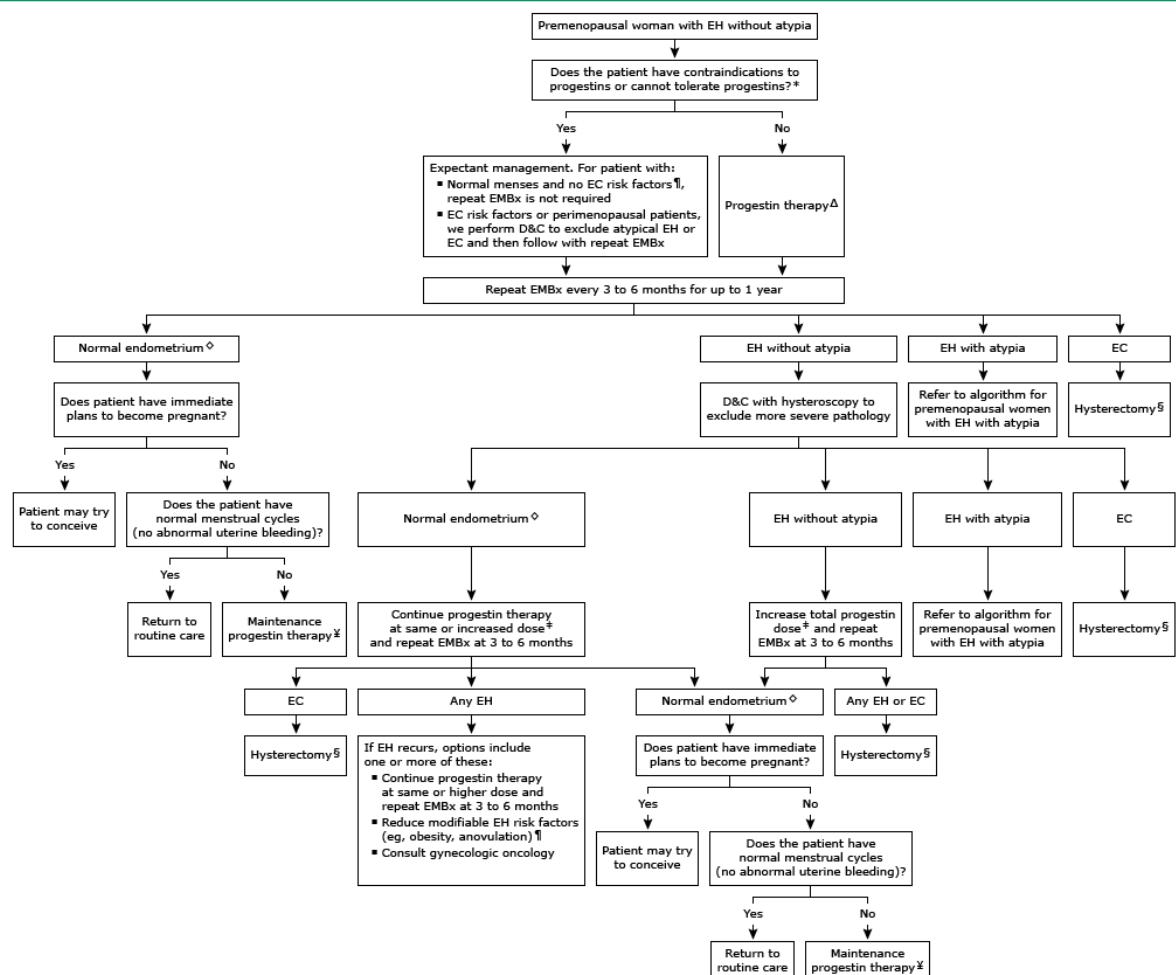
Có thể có Micronized progesterone 100-200 mg đặt âm đạo, 14 ngày mỗi tháng trong 3 tháng.

Progestins là lựa chọn chính cho cả tăng sinh NMCT điển hình hay không điển hình. Tuy nhiên, trong tăng sinh NMTC không điển hình, cần xem xét ngoại khoa ưu tiên cân nhắc khi phụ nữ đã mãn kinh, đủ con và không còn nguyện vọng sinh thêm (điều đó với tăng sinh điển hình thì chọn cắt cũng được).

*Theo dõi*

D&C lại mỗi 3 – 6 tháng cho tới khi về lại bình thường.

Tuy nhiên, tùy kết quả mà có sự hiệu chỉnh phù hợp, sau đây tham khảo của Uptodate 2021.

**Management of premenopausal women with endometrial hyperplasia without atypia**

EH: endometrial hyperplasia; EC: endometrial carcinoma; D&C: dilation and curettage; EMBx: endometrial biopsy; LNG: levonorgestrel.

\* Progestin therapy is contraindicated in women trying to conceive a pregnancy and may be contraindicated in women with thrombotic and/or hepatic disorders or with progesterone receptor-positive breast cancer. In addition, some women decline therapy because they cannot tolerate progestins or they prefer to avoid hormonal therapy.

† Risk factors for EC include chronic ovulatory dysfunction, obesity, early menarche, late menopause, increasing age, tamoxifen therapy, and Lynch syndrome. These vary in degree of risk, and the clinician must counsel the patient regarding whether a particular factor is clinically significant and should impact management.

‡ The LNG-releasing intrauterine device, 52 mg with a release rate of 20 mcg/day over 5 years (Mirena or Liletta; LNG 52), appears to be the most effective progestin treatment, is easy to comply with, well-tolerated, and provides contraception. Other options include oral progestins or estrogen-progestin oral contraceptives.

◊ If the patient has risk factors for EC, a history of recurrent or persistent EH, or EH with atypia, confirm normal endometrium with 1 to 2 more EMBx performed every 3 to 6 months.

§ Progestin therapy may be continued in select women who are strongly motivated to preserve fertility, in whom physicians deem this an acceptable degree of risk, and who are willing to accept the risk of early or advanced EC.

¶ The options for progestin regimens for maintenance therapy are the same as for initial treatment. The duration of maintenance therapy may be indefinite and is typically at least 2 years. Decisions about discontinuing therapy are based upon whether abnormal uterine bleeding is present and the risk of recurrent or progressive disease.

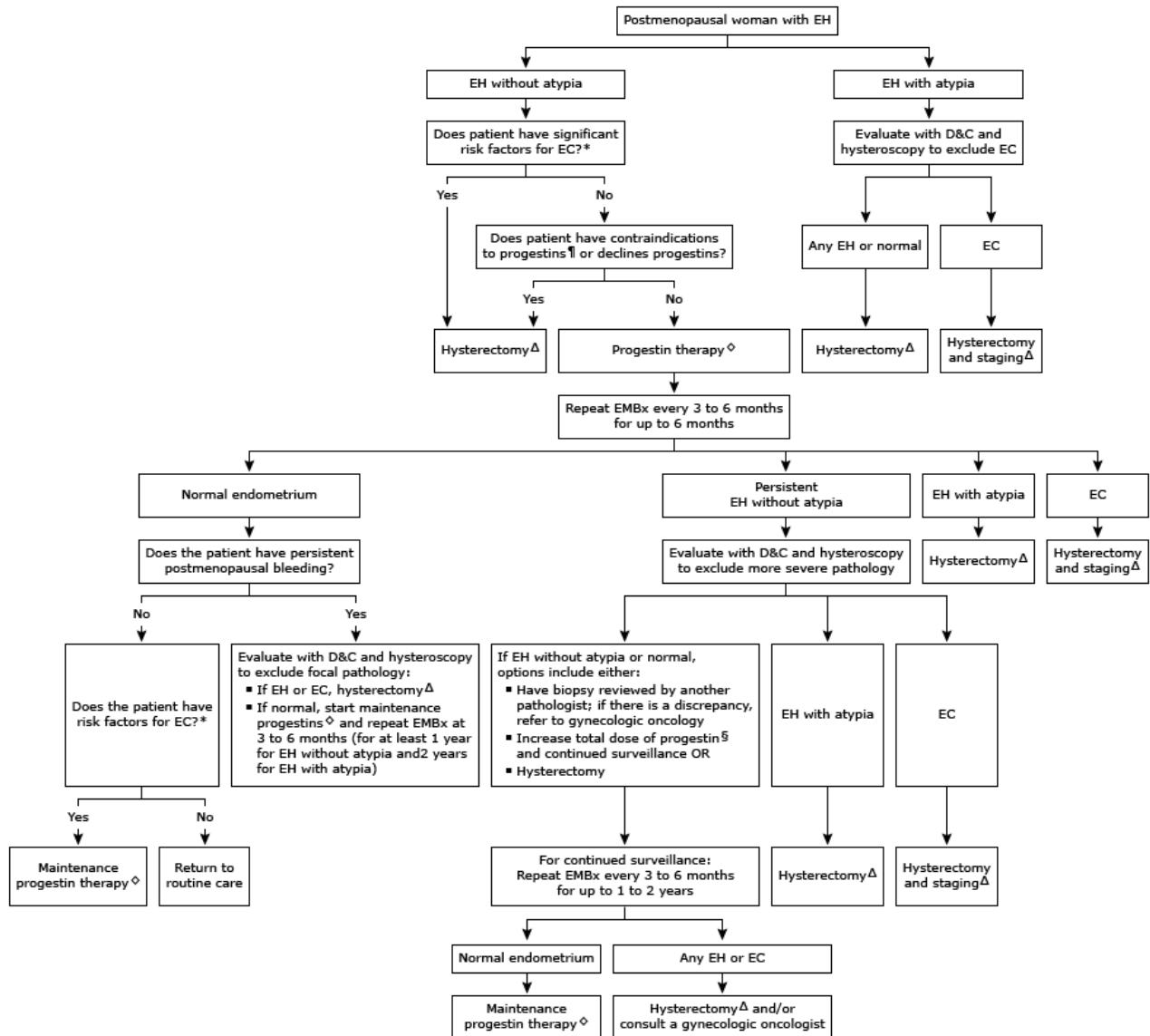
† If on LNG 52, add oral progestin. If on oral progestin, change to LNG 52, add LNG 52, increase oral dose, or use more potent agent.

UpToDate®

*Theo dõi tăng sinh NMCT điển hình ở tuổi sinh sản:*

- Nếu ra huyết bình thường trở lại, thì không cần phải sinh thiết nội mạc tử cung trở lại. Nhưng nếu không cải thiện AUB, thì thực hiện D&C sau 6 tháng. Thời gian theo dõi là 1 năm.
- Nếu **bất thường kéo dài qua 1 năm**, thì thực hiện **nội soi buồng tử cung và sinh thiết**, nếu vẫn là tăng sinh điển hình thì **tăng liều progestins**.

- Nếu điều trị khỏi, sau đó, nếu kinh nguyệt bình thường thì ngưng progestin, nếu kinh nguyệt bất thường thì tiếp tục dùng progestins, thời gian thường trong ít nhất 2 năm.
- Thời gian tăng sinh điển hình về lại bình thường khi điều trị progestin là **khoảng 6 tháng**.



*Theo dõi tăng sinh nội mạc tử cung điển hình ở hậu mãn kinh:*

- Thực hiện sinh thiết NMCT lại sau 3-6 tháng. Thời gian theo dõi là **6 tháng**.
- Sau khi điều trị xong, mà BN còn chảy máu, thì duy trì progestins, thực hiện sinh thiết NMTC lại sau 3-6 tháng; nếu BN hết chảy máu, ngưng progestin chấp nhận, theo dõi.

*Đối với tăng sinh không điển hình, ở lứa tuổi mãn kinh, nếu được thì cắt tử cung, nếu không lựa chọn cắt tử cung, thì có lẽ theo dõi như lứa tuổi sinh sản khi dùng progestins.*

- **Thời gian về bình thường trung bình khi xài progestins là khoảng 6 – 9 tháng.**
- LNG-IUD là lựa chọn mạnh nhất > DMPA > MPA uống.
- Nhịp độ sinh thiết: **Mỗi 3 tháng.** Thời gian theo dõi tối đa: **6 tháng đến 1 năm.**
  - Trong vòng 12 tháng, về bình thường, sinh thiết thêm 1 – 2 mẫu để chắc chắn. Sau đó, nếu kinh nguyệt đều trở lại, không cần theo dõi nữa.

- Sau 6 - 12 tháng (tùy lựa chọn can thiệp lúc nào), giảm còn tăng sinh điển hình, theo dõi giống trường hợp tăng sinh điển hình.
- Sau 6 – 12 tháng, vẫn còn là không điển hình, tăng liều progestins, theo dõi mỗi 3 tháng, trong 6 tháng tiếp.

*Tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình ở lứa tuổi trước mãn kinh*

Lựa chọn D&C và nội soi tử cung là cần thiết để loại trừ ung thư nội mạc tử cung (EC) và để xác lập lại chẩn đoán, vì các bất thường khác nhau sẽ có các chiến lược điều trị khác nhau.

**Điều trị phụ thuộc vào:**

- (1) Mức độ tổn thương.
- (2) Lứa tuổi của bệnh nhân.
- (3) Nhu cầu mang thai của bệnh nhân.

- Tóm lại, **trong 6-12 tháng đầu tiên**, dù là tăng sinh điển hình hay không điển hình, sinh thiết nội mạc tử cung **không thay đổi** thì **tăng liều progestins**:

- Nếu đang xài LNG-IUD thì thêm MPA uống.
- Nếu đang dùng MPA uống, đặt thêm LNG-IUD.
- Nếu đang DMPA, thêm LNG-IUD.
- Nếu đang xài micronized progesterone, đổi sang MPA và LNG.

**TABLE 8-4.** Chronic Medical Treatment of Abnormal Uterine Bleeding due to Primary Endometrial Dysfunction<sup>a,b</sup>

Agent	Brand	Dosage	Study
LNG-IUS	Mirena	5-yr intrauterine use	Shaaban, 2011
COCs	Table 5-7 <sup>c</sup>	One pill daily	Fraser, 2011
DMPA	Depo-Provera	150 mg IM every 3 mo	Küçük, 2008
NETA	Aygestin	5 mg, 3 times daily, days 5–26 of cycle	Irvine, 1998
TXA <sup>d</sup>	Lysteda	1.3 g, 3 times daily × 5 d	Lukes, 2010
NSAID <sup>d</sup>			
Mefenamic acid	Ponstel	500 mg, 3 times daily × 5 d	Bonnar, 1996
Naproxen	Naprosyn	550 mg on first day, then 275 mg daily	Hall, 1987
Ibuprofen	Motrin	600 mg, daily throughout menses	Makarainen, 1986
Flurbiprofen	Ansaid	100 mg, 2 times daily × 5 d	Andersch, 1988
Danocrine	Danazol	100 mg or 200 mg, daily throughout cycle	Chimbira, 1980b
GnRH agonists	Lupron	3.75 mg, IM each month (up to 6 mo)	Thomas, 1991

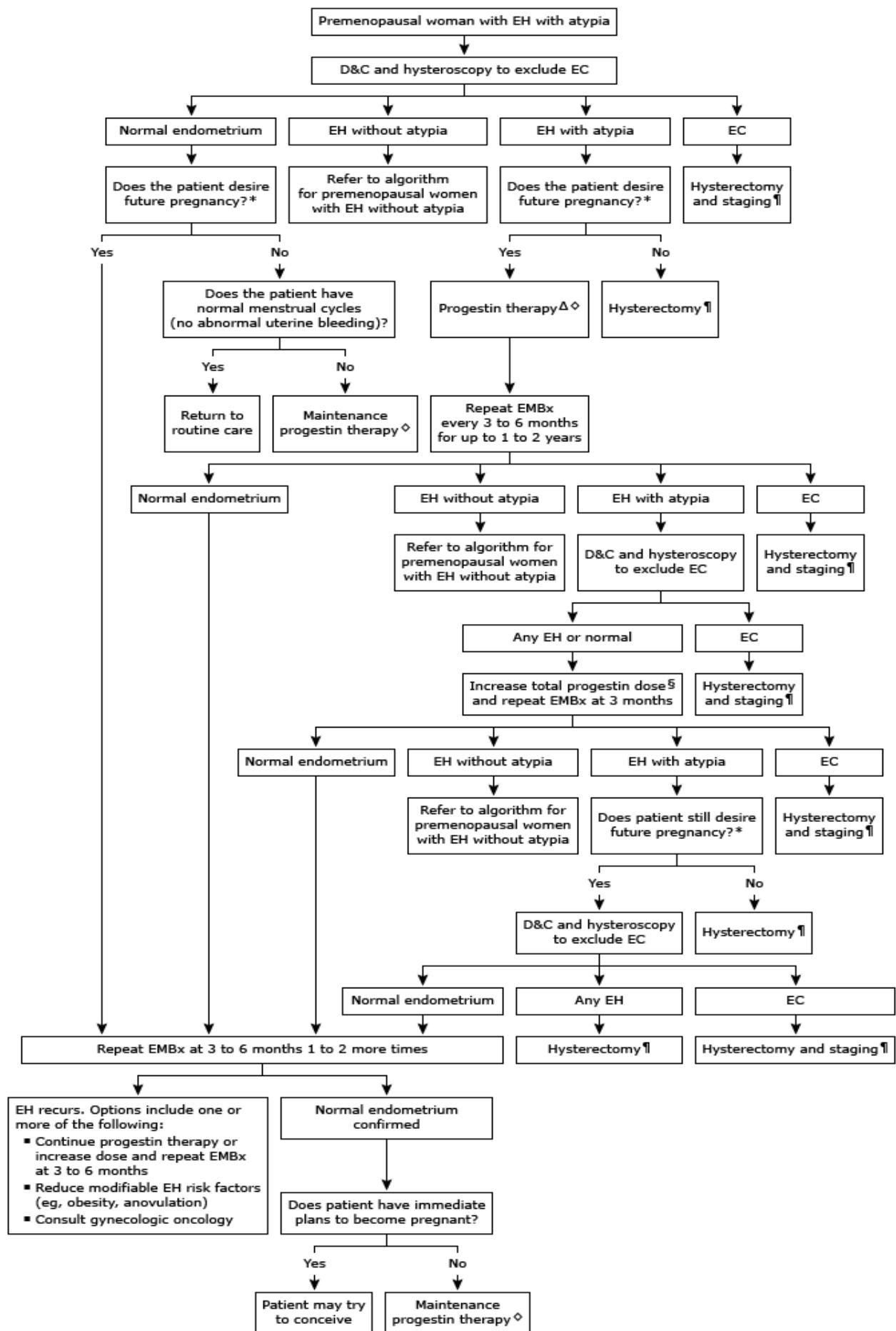
<sup>a</sup>All agents are administered orally except GnRH agonists, DMPA, and LNG-IUS.

<sup>b</sup>For anemic patients, also initiate oral iron supplementation.

<sup>c</sup>See Table 5-7, p. 120.

<sup>d</sup>Begin treatment with menses onset.

COCs = combination oral contraceptive pills; DMPA = depot medroxyprogesterone acetate; GnRH = gonadotropin-releasing hormone; IM = intramuscularly; LNG-IUS = levonorgestrel-releasing intrauterine system; NETA = norethindrone acetate; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; TXA = tranexamic acid.



## XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG THAI KÌ

### Chia các nhóm nguyên nhân:

(1) Ba tháng đầu thai kì

- Thường gấp, 20-40%.
- Bốn nguyên nhân:
  - o (1) Sảy thai: *Thường gấp nhất, 15-20%*.
  - o (2) Thai ngoài tử cung: *Hiếm gấp ~ 2%*.
  - o (3) Bệnh nguyên bào nuôi: *Tỉ suất 1:200 ~ 0.5% ở VN.*
  - o (4) Xuất huyết do sự làm tổ của phôi.
  - o Và nguyên nhân không liên quan đến thai.

(2) Ba tháng giữa và ba tháng cuối:

- Chuyển dạ do hở eo CTC: sau tuần thứ 20.
- Sảy thai muộn: Sau 3 tháng đầu, trước tuần thứ 20.
- Nhau tiền đạo
- Nhau bong non
- Dọa sanh non
- Vỡ tử cung
- Vỡ mạch máu tiền đạo

**Dọa sảy thai** là tình trạng xuất huyết tử cung nhưng cổ tử cung còn đóng, do vỡ một mạch máu màng rụng chỗ tiếp giáp mẹ - thai nhi. Siêu âm có thể thấy khói máu tụ dưới màng đệm. Điều trị chỉ có theo dõi và chờ xuất huyết tự giới hạn.

### Hở eo cổ tử cung:

## XUẤT HUYẾT TỦ CUNG BÁT THƯỜNG TUỔI DẬY THÌ

### Điều trị

#### *Xuất huyết cơ nặng*

Chỉ điều trị khi xuất huyết nặng, gây ảnh hưởng đến học tập và sinh học của bé gái.

Lựa chọn điều trị: Tùy thuộc vào lượng máu mất và tình trạng cấp cứu.

*Nền táng:* Progestogen ngoại sinh có hoạt tính **anti-estrogenic** đủ mạnh, nhưng khả năng ức chế hạ đồi yếu.

*Phương pháp sử dụng:* Dùng ngắt quãng, để tạo sự sụp đổ nội mạc.

*Loại:*

(1) Dydrogesterone là lựa chọn tốt nhất,

(2) Dẫn xuất của nor-19-progesterone (*Promegestone, Normegestrol*).

Phương pháp dùng estrogen phối hợp progesterone:

- Chỉ ứng dụng khi xuất huyết là nặng, nội mạc “loang lỗ da beo”, mạch máu lớn bị hở, chảy máu nhiều.
- Loại estrogen nào cũng có thể sử dụng, với liều đủ cao để gây tác động genomic.
- Thuốc tránh thai: COCs, ưu tiên estradiol + norgestrel/levonorgestrel nếu quá nặng.
- Cơ chế: Cung cấp estrogen để phát triển tiếp nội mạc, tránh sự sụp đổ từng vùng, nên đây không phải là cầm máu có tác dụng tức thì.

### Đánh giá AUB ở trẻ vị thanh niên (ACOG 2019)

(1) Có phải là HMB không?

- Là dấu hiệu cảnh báo của bệnh lý rối loạn đông máu.
- Cần được đánh giá huyết động: mạch, huyết áp, huyết áp tư thế.
- Khám mò vịt thường không cần thiết. Siêu âm không cần thiết trừ khi không đáp ứng với điều trị ban đầu.
- Các đánh giá: (1) thiếu máu – ferritin, (2) bệnh lí nội tiết, (3) bệnh lí rối loạn đông máu.
- Điều trị HMB: (1) First-line: *medical management*, (2) second-line: surgery.

(2) Xử trí HMB?

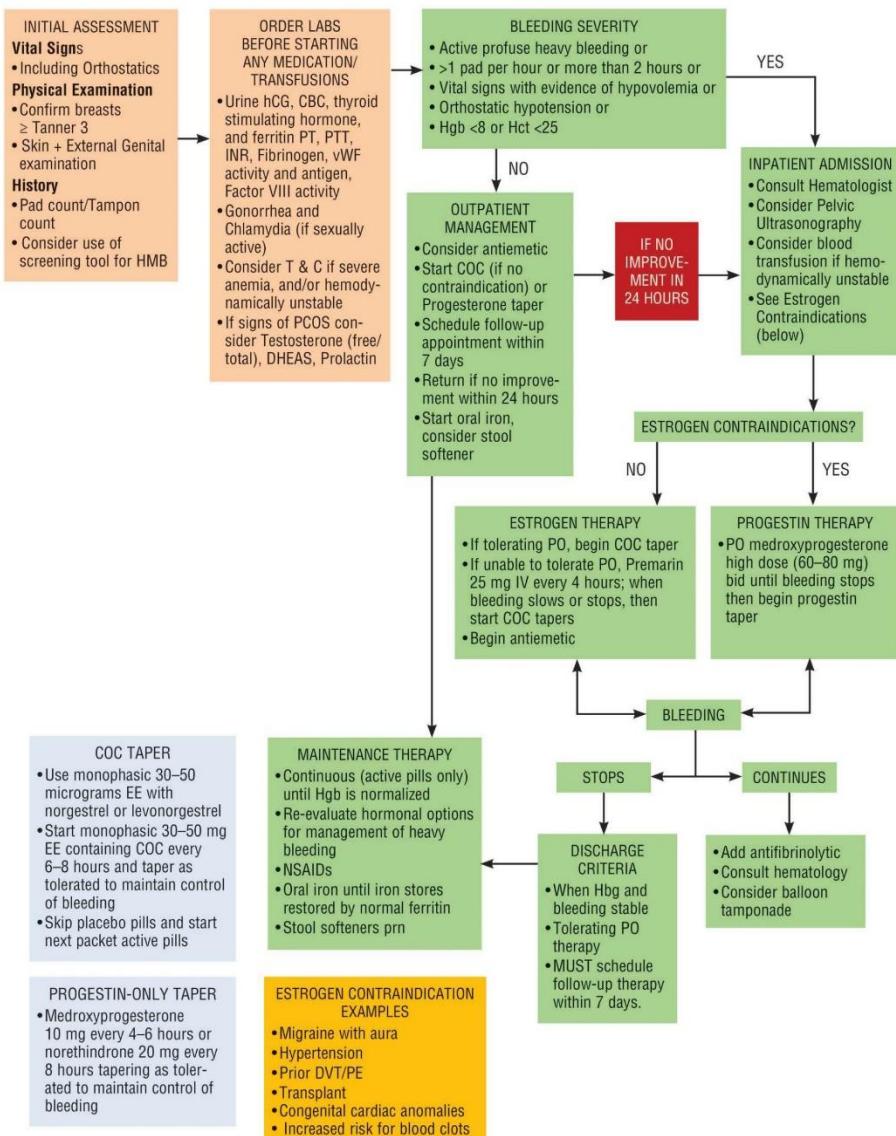
- Nội khoa: COCs là đầu tay nếu không có chống chỉ định, ngược lại thì dùng **MPA (Medroxyprogesterone acetate)**
  - Khi hết chảy máu, duy trì bằng COCs, hoặc Progesterone.
  - Truyền máu:
    - Khi **Hb ≤ 7 g/dL**.
- Ngoại khoa:

- Điều trị khác:
  - o D&C khi chảy máu không cầm, siêu âm nội mạc tử cung dày thấy clot/decidual cast.
  - o Chèn bóng: Khi đã QHTD, đặt sonde Foley 30cc vào buồng tử cung, sau đó bơm lên tới khi cảm nhận được áp lực.
    - Duy trì trong 12-24h để chờ đợi các biện pháp nội khoa khác đạt yêu cầu.

(3) Nguyên nhân rối loạn đông máu thường gặp:

- Tỉ lệ rối loạn đông máu ở thanh niên có HMB cao gấp 10 lần dân số chung (20% vs 2%).
- Các bệnh lí: (1) von Willebrand disease, (2) rối loạn chức năng tiểu cầu, giảm tiểu cầu (*bẩm sinh hoặc mắc phải*), và thiếu các yếu tố đông máu (bẩm sinh, mắc phải).

*Premarin 25 mg IV mỗi 4h*: conjugated estrogen, hiện tại Việt Nam không có.



**Figure 2.** Approaches to Testing and Management. (Adapted from Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. J Am Board Fam Med 2006;19:590–602.). Abbreviations: bid, two times a day; CBC, complete blood cell count; COC, combined oral contraceptive; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; DVT, deep vein thrombosis; EE, ethinyl estradiol; hCG, human chorionic gonadotropin; Hct, hematocrit; Hgb, hemoglobin; HMB, heavy menstrual bleeding; INR, international normalized ratio; IV, intravenously; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs; PCOS, polycystic ovary syndrome; PE, pulmonary embolism; PO, orally; prn, as needed; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; T & C, type and cross; vWF, von Willebrand factor.

## QUẢN LÍ AUB QUANH MÃN KINH

*The role of TVUS in Evaluating the Endometrium of Women with Postmenopausal Bleeding (ACOG 2018)*

? Như thế nào là inadequately evaluating the endometrium?

Nghiên cứu ở phụ nữ hậu mãn kinh cho thấy, nếu **nội mạc ≤ 6mm và không có chảy máu**, thì giá trị tiên đoán âm gần 99.94% đối với một ung thư nội mạc tử cung và tăng sinh phức tạp.

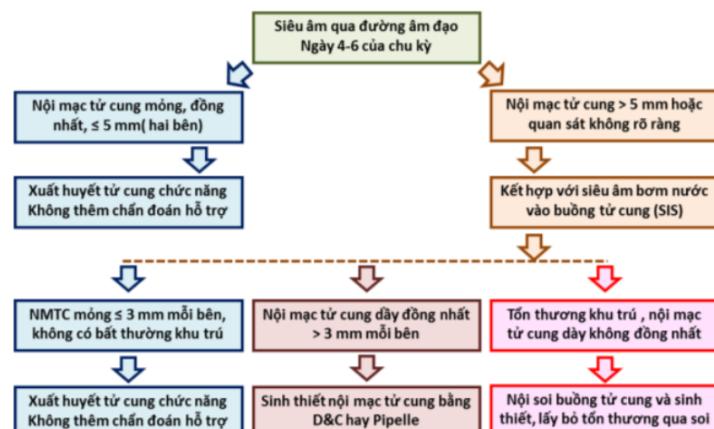
Ung thư nội mạc tử cung *type II* (*rất hiếm, nhưng ác tính cao*) vẫn có thể xảy ra đối với nội mạc *tử cung có độ dày ≤ 4 mm*, do đó, nếu BN hậu mãn kinh *xuất huyết âm đạo kéo dài* (không đáp ứng điều trị), **hoặc tái phát**, thì các CLS chẩn đoán khác (SIS, D&C, hysteroscopy) cần phải thực hiện chứ không chỉ giới hạn ở TVUS.

**AUB ở tuổi hậu mãn kinh** có nguyên nhân *viêm teo nội mạc tử cung là thường gặp nhất, nguyên nhân thứ hai là ác tính*. Vì vậy, luôn cần siêu âm và sinh thiết để chẩn đoán.

Đối với viêm teo nội mạc tử cung, và đã loại trừ được các nguyên nhân thực thể, thì điều trị cầm máu là mục tiêu chủ yếu. Có vẻ như chỉ cần tranxenamic acid là điều trị cầm máu hiệu quả, sau đó xem xét sử dụng estrogen đặt âm đạo nếu xuất huyết tái phát?

Nếu AUB do **rối loạn nội mạc tử cung**, thì cầm máu chủ yếu dựa vào progestin, hoặc estrogen nếu chảy máu quá nhiều, thậm chí có thể nạo lòng tử cung để cầm máu.

**Tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh  
trên cơ sở sử dụng siêu âm như phương tiện tiếp cận sơ cấp**



**Lưu ý:** Lưu đồ tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh trên cơ sở sử dụng siêu âm như phương tiện tiếp cận sơ cấp. Trong lưu đồ, **độ dày nội mạc tử cung qua siêu âm thực hiện qua đường âm đạo vào N4-6** của chu kỳ là thông tin sơ cấp, giúp định hướng các thăm dò thứ cấp, có thể là D&C hay soi buồng tử cung.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TPHM

## RỐI LOẠN PHÓNG NOÃN

### Vô kinh

Vô kinh (*amenorrhea*) gồm có vô kinh nguyên phát và vô kinh thứ phát:

- **Vô kinh nguyên phát** là phụ nữ chưa bao giờ có kinh trước đây, định nghĩa là **sau 3 năm khi có đặc điểm sinh dục thứ phát** (tuyên vú phát triển), hoặc **không có kinh sau 15 tuổi**.
  - Dậy thì muộn khi chưa có dấu hiệu dậy thì ở nữ >13 tuổi, nam > 14 tuổi.
  - Dậy thì sớm khi có dấu hiệu dậy thì ở nữ < 8 tuổi, nam < 9 tuổi.
- **Vô kinh thứ phát** là tình trạng vô kinh/thiểu kinh ở bệnh nhân đã có kinh trước đây, được định nghĩa là **có < 9 chu kỳ kinh trong vòng 1 năm**; hoặc **không có kinh ≥ 3 tháng**.

### Hội chứng buồng trứng đa nang

The Rotterdam criteria, considered to have sufficient specificity and sensitivity to define PCOM, include the presence of **≥ 12 follicles** in either ovary measuring **2 to 9 mm in diameter** and/or **increased ovarian volume (>10 mL)**; calculated using the formula  $0.5 \times \text{length} \times \text{width} \times \text{thickness}$ ).

**Two out of three** of the following criteria are required to make the diagnosis:

- Oligo- and/or anovulation
- Clinical and/or biochemical signs of hyperandrogenism
- Polycystic ovaries (by ultrasound)

Trong điều trị vô sinh, thì **sử dụng SERMs (như Clomiphene Citrate)** hoặc **Aromatase Inhibitors để kích trứng**. Cả hai đều làm **ức chế feedback âm của estrogen lên tuyến yên và hạ đồi**, vì vậy làm tăng nồng độ FSH kích thích buồng trứng. Hiệu quả nhất là dùng **AI**s (*leutropazole*) hoặc kết hợp **chломiphene với metformin**. RAT2021, thầy giảng *leutropazole* là điều trị đầu tay để phóng noãn.

Nếu do rối loạn dung nạp đường huyết, **thì sử dụng meformin**. Điều trị cường androgen thì sử dụng Danazol, **Cryproterone acetate (có hoạt tính anti-androgen mạnh nhất trong nhóm progestins)**. Còn nếu điều hòa kinh nguyệt thì dùng COCs.

### Rối loạn phóng noãn theo WHO – WHO Ovulation Disorders.

Gồm 3 kiểu, dựa trên hoạt động của hạ đồi-tuyến yên, buồng trứng, và định lượng nồng độ FSH, estrogen máu.

#### (1) WHO type 1: Hypogonadotropic hypogonadism.

- Là các nguyên nhân giảm tiết FSH, LH trung ương, vì vậy, giảm phát triển và giảm estrogen sản xuất từ buồng trứng.
- Các **nguyên nhân thường gặp** là:
  - Bẩm sinh: Hội chứng Kallman
    - Di truyền trội trên NSTX.

- **Tế bào tiết GnRH bình thường** nhưng nằm sai vị trí nên không tác động lên tuyến yên được.

- **Mắc phải:**

- Dinh dưỡng kém: rối loạn ăn uống, sụt cân nhiều
- Tập thể dục quá mức: Tam chứng nữ vận động viên: Vô kinh/thiểu kinh, mật độ xương thấp, năng lượng dự trữ thấp.
- Stress: tăng beta-endorphin máu.
- U tuyến yên: tăng tiết prolactin
- **SHEEHAN syndrome:** tuyến yên bị phá hủy nên không thể tiết FSH.

**(2) WHO type 2: Eugonadotropic hypogonadism**

- Nguyên nhân thường gặp nhất, chiếm khoảng 80%.
- **PCOS là hội chứng thường gặp nhất.**
- Ngoài ra còn có:
  - **Tăng prolactin máu** ( $> 20 \text{ ng/mL}$ ): U tuyến yên, hoặc dùng các thuốc như TCAs, ức chế H<sub>2</sub>, PPIs, MAOIs, SSRIs...
    - Cơ chế **do prolactin tăng**, điều hòa ngược lên hạ đồi, tăng tiết PIRH chính là **dopamine**. **Mà Dopamine lại ức chế GnRH neuron** nên làm giảm GnRH.
    - Nếu prolactin máu  $> 100 \text{ ng/ml}$  cần phải MRI não để phát hiện u tuyến yên.
    - Lâm sàng: vô kinh, vú tiết sữa,...
  - **Quá sản thượng thận bẩm sinh:**
    - Hạn chế sự trưởng thành của nang trứng, và feedback bình thường trên trực tiếp.
  - **Suy giáp:** kích thích tăng TSH, dẫn đến **tăng prolactin thứ phát**.
  - Cường giáp cũng có thể gây ra, nhưng mối liên hệ chưa rõ ràng.

**(3) WHO type 3: Hypergonadotropic hypogonadism**

- Vấn đề nằm ở buồng trứng: do sản xuất estrogen thấp, hay estrogen không có feedback âm dẫn đến tăng FSH ( $>40 \text{ mUI/mL}$ ) như trong suy buồng trứng sớm (2 lần cách nhau 1 tháng).
- Nguyên nhân có thể ở **thiểu sản buồng trứng, tăng galactose máu** (ngộ độc trực tiếp tế bào buồng trứng), giảm trữ lượng buồng trứng sau phẫu thuật, xạ trị.

Trong ba dạng ở trên, khi điều trị vô sinh, thì dạng **WHO I và II có thể kích trứng**, thụ tinh trong óng nghiệm được. Nhưng WHO III thì nếu nguyên nhân không phải do giảm trữ lượng buồng trứng đáng kể (vẫn kích được), thì chỉ còn cách là xin trứng.

Lưu ý, chẩn đoán rối loạn phóng noãn ở bệnh nhân nữ trẻ, vô kinh nguyên phát, sau khi đã loại trừ chẩn đoán dị tật bẩm sinh Muller khiến không có kinh rồi.

## VIÊM VÙNG CHẬU – PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

### Định nghĩa

Viêm vùng chậu là viêm đường sinh dục trên của phụ nữ (dĩ nhiên trừ âm đạo) từ tử cung cho đến phúc mạc chậu: Viêm nội mạc tử cung, viêm tai vòi buồng trứng, abscess tai vòi buồng trứng, viêm phúc mạc chậu...

Tác nhân gây bệnh lây qua giao hợp, như *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, Gram âm, vi khuẩn kị khí.

**Tất cả phụ nữ được chẩn đoán viêm vùng chậu nên được xét nghiệm với HIV, lậu và *Chlamydia trachomatis*.**

Triệu chứng không đặc hiệu, trong đó:

- **Đau bụng thường gặp nhất**, 94%.
- 50% có lắc cổ tử cung đau, chạm phần phụ nè - đau.
- 1/3 (30%) trường hợp có AUB, sốt trên 38°C.
- 20% có tiêu đau, tiêu mủ.

### Chẩn đoán

**Bắt buộc:** (1) Lắc cổ tử cung đau, (2) Án đau tử cung, (3) Đau khi khám 2 phần phụ.

**Một trong các tiêu chuẩn sau:** (1) Nhiệt độ  $> 38^{\circ}\text{C}$ , (2) Dịch tiết tử cung nhày mủ hay viêm mủ cổ tử cung. (3) Nhiều bạch cầu trong soi tươi dịch tiết âm đạo, (4) CRP tăng hoặc ES  $> 15-20 \text{ mm/h}$ , (5) **Lậu cầu và *Chlamydia trachomatis* dương tính.**

- Cần lưu ý rằng xét nghiệm trên dịch âm đạo có thể không phản ánh chính xác tác nhân gây bệnh trong PID, do đó, dựa vào dịch tế lâm sàng để lựa chọn kháng sinh trên PID.

**Đặc hiệu trong chẩn đoán viêm vùng chậu, không cần các công cụ khác:**

- Sinh thiết nội mạc tử cung thấy viêm nội mạc,
- **Siêu âm, MRI thấy:** Tai vòi phù nề ú dịch  $\pm$  dịch vùng chậu, khối hỗn hợp tai vòi – buồng trứng, hoặc siêu âm màu gọi ý viêm vùng chậu (như tai vòi sung huyết).
- **Nội soi ổ bụng:** là chính xác nhất, cả về vi khuẩn học, nhưng không chẩn đoán được viêm nội mạc tử cung và viêm tai vòi tiềm ẩn.

Tăng bạch cầu tỉ thuận với mức độ nặng của bệnh.

### Điều trị

Mục tiêu điều trị sẽ tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Đối với giai đoạn chưa biến chứng, mục tiêu là ngăn ngừa vô sinh, TNTC, abscess, hay **diễn tiến nặng**. Khi có biến chứng, mục tiêu là bảo vệ tính mạng, ngăn ngừa NTH.

**Nhập viện khi:**

- (1) Chưa loại trừ bệnh cấp cứu: Viêm ruột thừa.
- (2) Abscess phần phụ.
- (3) Có thai
- (4) Tình trạng nặng, buồn nôn – ói, sốt cao (nghi ngờ nhiễm trùng huyết).
- (5) Không dung nạp thuốc/không đáp ứng thuốc điều trị.

**Ngưỡng điều trị:** Ngay khi nghi ngờ viêm phần phụ, vì liên quan đến nguy cơ biến chứng sinh sản (hiếm muộn, thai ngoài tử cung) sau này tăng lên nhiều nếu khởi động điều trị trễ.

### Nội khoa

#### Đối với điều trị nội trú

Kháng sinh phô rộng, kết hợp 2 loại kháng sinh, càng sớm, ngay sau khi có chẩn đoán, phủ được lâu và *C. trachomatis*. Sau đó, **đánh giá lại 48 giờ**.

Kháng sinh phải đánh được **cầu khuẩn gram (-)** và **vi khuẩn không điển hình, cân nhắc kị khí**. Các nghiên cứu thấy có hiệu quả như nhau.

**Thuốc:** C2 (cefoxitin, cefotetan), Doxycyclin, hoặc **Clindamycin + Gentamycin**. Đường dùng tĩnh mạch. Doxycline đường tĩnh mạch gây đau, đường uống có hiệu quả tương đương đường tĩnh mạch.

**Thất bại với điều trị nội khoa khi sau 48-72 giờ mà:**

- Sốt kéo dài hoặc tái phát lại.
- Tenderness vùng bụng chậu dai dẳng và tăng dần.
- CRP tăng ( $> 49.3 \text{ mg/L}$  có độ nhạy 85%, đặc hiệu 93%) dự báo thất bại và có abscess.
- **Khỏi u to lên.**

Điều trị viêm vùng chậu bằng thuốc tiêm tĩnh mạch
Các phác đồ khuyến cáo
Cefotetan 2 g tĩnh mạch mỗi 12 giờ và Doxycycline 100 mg uống hoặc tĩnh mạch mỗi 12 giờ <sup>1</sup>
Hoặc
Cefoxitin 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 12 giờ và Doxycycline 100 mg uống hoặc tĩnh mạch mỗi 12 giờ <sup>1</sup>
Hoặc
Clindamycin 900 mg tĩnh mạch mỗi 8 giờ và Gentamicin tấn công tĩnh mạch hay tiêm bắp (2 mg/kg), sau đó liều duy trì (1.5 mg/kg) mỗi 8 giờ. Có thể dùng liều duy nhất mỗi ngày (3-5 mg/kg).

Nên chuyển sang kháng sinh uống sau khi có đáp ứng với điều trị 24-48 giờ.

Điều trị viêm vùng chậu bằng thuốc tiêm bắp hay uống
Các phác đồ khuyến cáo
Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp 1 liều duy nhất và Doxycycline 100 mg uống 2 lần trong 14 ngày
Có hay không kèm theo
Metronidazole 500 mg uống 2 lần trong 14 ngày
Hoặc

Cefoxitin 2 g tiêm bắp 1 liều duy nhất và Probenecid 1 g uống cùng lúc 1 liều duy nhất và Doxycycline 100 mg uống 2 lần trong 14 ngày
Có hay không kèm theo
Metronidazole 500 mg uống 2 lần trong 14 ngày
Hoặc
Cephalosporin thế hệ III khác: ceftizoxime hay cefotaxime và Doxycycline 100 mg uống 2 lần trong 14 ngày
Có hay không kèm theo
Metronidazole 500 mg uống 2 lần trong 14 ngày

- Bạch cầu tăng kéo dài hoặc tăng cao hơn nữa.
- Nghi ngờ nhiễm trùng huyết.

### **Đối với điều trị ngoại trú**

Sử dụng đường tiêm bắp và uống được ưu tiên hơn trong các trường hợp nhẹ - trung bình. Với các kháng sinh sử dụng là **ceftriaxone với doxycycline**, hoặc cefoxitin IM kết hợp doxycyclin, hoặc C3 uống + doxycycline. Cả 3 lựa chọn trên có thể kết hợp với Metrinidazole 500 mg uống 2 lần 1 ngày trong 14 ngày, nhằm mục đích điều trị loạn khuẩn âm đạo (thường hay đi kèm với PID). Cần lưu ý trong trường hợp này Cephalosporin chỉ dùng 1 liều duy nhất.

**Phẫu thuật** – Chỉ định hạn chế, khi bệnh nhân **viêm vùng chậu nặng, hoặc abscess vùng chậu mà không đáp ứng với điều trị nội khoa sau 72 giờ**. Ngoài ra, áp dụng với tình trạng nghi ngờ bệnh nhân sốc nhiễm trùng.

Phương pháp: (1) cắt, (2) dẫn lưu mủ qua ổ bụng/âm đạo, (3) chọc hút mủ qua siêu âm.

**IUD** – Có liên quan mạnh đến viêm vùng chậu trong **3 tuần đầu đặt**, tuy nhiên, khuyến cáo là **chỉ lấy IUD ra khi bệnh nhân có viêm vùng chậu và không đáp ứng sau 72 giờ điều trị**.

- Các nghiên cứu chỉ mới thực hiện trên Cu-IUD, chưa có nghiên cứu thực hiện trên LNG-IUD (hay IUD nội tiết).
- Trừ trường hợp có bằng chứng nhiễm *Actinomyces*: nếu nhiễm cái này thì phải lấy IUD ra ngay, vì *Actinomyces* phát triển rất mạnh trên dị vật.

### **Abscess buồng trứng**

Xem xét can thiệp ngoại khoa khi abscess vỡ, có các dấu hiệu không thể loại trừ ác tính, biến chứng hệ thống (sepsis), kích thước quá lớn ( $\geq 7\text{cm}$  – theo William là  $\geq 8\text{ cm}$ ), thất bại điều trị nội khoa, hay ở độ tuổi **hậu mãn kinh**.

#### **Khi nào khối abscess có dấu hiệu vỡ?**

- Vỡ ở đây có thể chỉ là rò rỉ mủ qua một lỗ nhỏ trên khối abscess thôi. Abscess vỡ gấp ở khoảng 15% bệnh nhân TOA.
- **Dấu hiệu gợi ý vỡ:** dấu hiệu **viêm phúc mạc**, nhiễm trùng huyết, tụt huyết áp, nhịp tim nhanh, thở nhanh, hoặc toan máu, vân vân và vân vân.

**Chọc hút – dẫn lưu:** Thường ở khối abscess đơn thùy, kích thước nhỏ thì tỉ lệ thành công cao hơn. Vị trí và đường dẫn lưu/hút phụ thuộc vào vị trí của ổ abscess.

#### **Phẫu thuật**

- Là chỉ định trong trường hợp khối abscess vỡ. Tuy nhiên, chỉ ở những bệnh viện lớn và tay nghề cao.
- Chỉ Phương: **Ở bệnh viện tĩnh, quận thì có thể chỉ chọc hút và dẫn lưu được rồi.** Hoặc bệnh nhân còn hi vọng có con thì có thể xem xét chọc hút và dẫn lưu cho bệnh nhân.

- Cắt hết hay bảo tồn thì cần phải cân nhắc, dựa trên nguyên tắc là loại bỏ càng nhiều ổ chứa mủ càng tốt, và dựa vào đánh giá của bác sĩ trong lúc phẫu thuật. Nếu cắt hết, phụ nữ sẽ vô mãn kinh và chịu gánh nặng bệnh tật lớn.
  - Nếu bảo tồn, thì nguy cơ để lại ổ mủ cho bệnh nhân thì liệu pháp sau này như thế nào => thì rửa sạch mủ, đánh kháng sinh mạnh sau này.
  - Có vẻ như đánh giá trong phẫu thuật nữa, nếu khôi mủ nó đã bao hết cả buồng trứng rồi thì bảo tồn liệu có hiệu quả nữa không?

#### **Dự phòng tái phát sau này**

Xét nghiệm theo dõi.

Điều trị bạn tình.

Các biện pháp ngăn ngừa lây truyền STDs.

Tác nhân	Recommendation	Alternative Therapies	Follow-up	Partners
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azithromycin 1 g uống 1 liều duy nhất, hoặc  <b>Doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days</b>	<b>Erythromycin 500/800 mg orally four times a day for 7 days</b>  <b>Levofloxacin 500 mg orally daily for 7 days</b>  <b>Oxofloxacin 300 mg orally twice a day for 7 days</b>	<b>No need to retest after completing therapy</b> unless therapeutic adherence is in question, symptoms persist, or reinfection is suspect.  Sau < 3 tuần điều trị, NAAT vẫn có thể (+) vì vẫn còn phát hiện được.  <b>Retesting at 3 months after treatment is recommended</b>	Within 60 days preceding the onset of symptoms.  <b>Khi nào QHTD lại?</b>  Không nên QHTD sau 7 ngày sau phác đồ 1 liều, hay hoàn thành điều trị, xong phác đồ 7 ngày, và các triệu chứng đã hết.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<b>Uncomplicated:</b> Ceftriaxone 500 mg IM as a single dose	<b>Uncomplicated:</b> Gentamycin 240 mg IM as a single dose, or Cefixime 800 mg orally as a single dose.	Any person with <b>pharyngeal gonorrhea</b> who is treated with any regimen should	Điều trị cho partner, khuyến cáo nên xét nghiệm trước

	(Có thể phối hợp Doxycycline như trên nếu không loại trừ được <i>C.trachomatis</i> ).		<b>return 7–14 days after treatment for a test-of cure using either culture or NAAT.</b> <b>Bị chẩn khác thì không cần retest.</b>	
<b>Pelvic Inflammatory Diseases</b>	- Cefotetan 2 g IV every 12h /Cefoxitin 2 g IV every 6h plus Doxycycline 100 g IV/oral twice daily. - Clindamycin 900 mg IV every 8 h plus gentamicin	Ampicillin/Sulbactam 3 g IV every 6 hours PLUS Doxycycline 100 mg orally or IV every 12 hours	Tái khám sau 3 ngày. Retesting sau 3 tháng.	Điều trị bạn tình trong vòng 60 ngày.
<b>Thai kì – pregnancy</b>	<b>Azithromycin</b> is safe and effective.	Doxycycline chống chỉ định trong TCN2 và 3. Levo và oxo không khuyến cáo xài. <b>Amoxicillin</b> 500 mg three times a day for 7 days. <b>Erythromycin</b> 500 mg four times a day for 7 days.	Test-of-cure (preferably by NAAT) <b>3–4 weeks after completion of therapy is recommended</b> because severe sequelae can occur in mothers and neonates if the infection persists. And <b>retested 3 months after treatment.</b>	

**Lưu ý:**

- Trong PID, C2 khác và C3 chưa chứng minh được hiệu quả nên không được sử dụng.
- Doxycycline dùng đường tĩnh mạch có thể gây đau, sau 24-48h khi triệu chứng cải thiện là chuyển được, **tới khi đủ 14 ngày thuốc.**

- Phác đồ PID với clindamycin/gentamicin thì có thể chuyển sang doxycycline uống thay clindamycin cũng được.
- **Khi có abscess phần phụ**, bên cạnh doxycycline và cefotetan/cefoxitin, thì nên dung thêm *clindamycin 450 mg x 4 or metronidazole 500 mg x 2* (nghĩa là dùng 3 thuốc) đủ 14 ngày.
- Khi điều trị PID cần đánh giá độ nặng trước khi lựa chọn đường điều trị, vì “*Intramuscular/oral therapy can be considered for women with mild-to-moderately severe acute PID*”. Lúc này thì có thể có sử dụng ceftriaxone.

**Note:**

- **Vì sao doxycyclin khởi đầu sau cefoxitin 24-48 giờ?** Ở mình không xài doxycyclin đường tĩnh mạch? Thời gian sử dụng cefotetan/cefotitin là bao lâu?
  - Thời gian sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch là sau khi BN hết sốt 24-48 giờ (William tốt hơn là 48-72h), sau đó chuyển sang đường uống là Doxycyclin đơn độc.
  - Lý do: Nhiều nghiên cứu đã cho thấy dùng cephalosporin TM đơn độc có hiệu quả giống như kết hợp với doxycyclin. Đồng thời, doxycyclin đường TM gây đau nên để dành Doxycyclin sau này.
  - Sử dụng Doxycyclin sau liều cuối cũng phải **nên 24h** để chờ đợi *C.trachomatis* thải sai tro về thê hoạt động (nếu có nhiễm), nhằm có hiệu quả tốt nhất.
- **Cây mủ và làm NAAT trước khi điều trị có vai trò gì?**
  - Không cần thiết vì tác nhân nhiễm nhiều, có thể thực hiện miễn không làm chậm trễ điều trị. (đối với PID thôi).

*Salpingitis Isthmica Nodosa* là viêm phần phụ dạng nốt.

Viêm phúc mạc chậu có phản ứng thành bụng, còn viêm cơ tử cung thì không có.

## BỆNH LÂY TRUYỀN QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC

Các bệnh lây truyền qua đường tình dục thường gặp nhất là: (1) HPV, (2) *Chlamydia trachomatis*, (3) lậu cầu, (4) Herpes sinh dục (bao gồm HSV-2 thường nhất, HSV-1), (5) HIV, (6) Giang mai.

Trong đó, *C.trachomatis* và lậu cầu có tỉ lệ những người nhiễm trong **độ tuổi 15-24 tuổi** chiếm đa số. *Chlamydia* là vi khuẩn thường gây bệnh nhất, lậu cầu là đứng hàng hai.

### Phòng ngừa STDs

Phòng ngừa STDs bao gồm cách hành động giảm thiểu lây truyền, phát hiện sớm, và điều trị tốt các bệnh nhân STDs.

Vaccine giúp ngăn ngừa bao gồm: HPV, HBV, HAV.

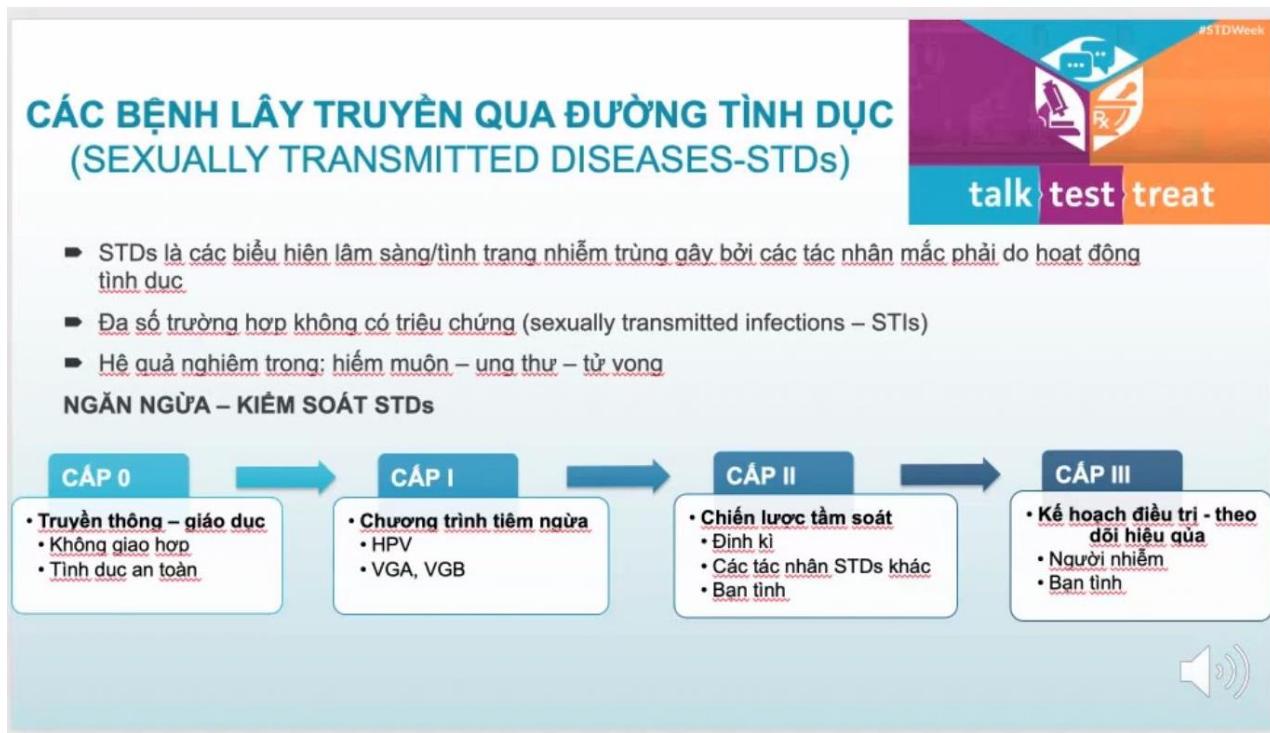
PrEP và PEP có thể giúp ngăn ngừa lây truyền HIV.

**Bao cao su** giúp:

- **Ngăn ngừa lây truyền:** HIV, lậu cầu, *C.trachomatis*, và *Trichomonas vaginalis*
- **Giảm thiểu lây truyền:** HBV, HPV, HSV, giang mai và hạ cam mềm (do *Hemophilus ducreyi*, loét bờ gò cao, đau, nổi hạch bạch huyết đau).

Tầm soát STDs		
Lứa tuổi	Tác nhân	Sau điều trị
<25 tuổi ± có thai	<b>Chlamydia</b> <b>Gonorrhea</b>	<b>Retest 3 tháng sau điều trị</b> <b>12 tháng sau điều trị nếu 3 tháng không làm được</b>
≥ 25 tuổi và có YTNC ( <i>Mới đổi bạn tình, có nhiều hơn 1 bạn tình, bạn tình có bạn tình khác hoặc có STDs</i> ) ± có thai	<b>Chlamydia</b> <b>Gonorrhea</b>	<b>Retest 3 tháng sau điều trị</b> <b>12 tháng sau điều trị nếu 3 tháng không làm được.</b>
Phụ nữ có thai TCN 1 và 3 Nam MSM <i>hằng năm</i> HIV và có QHTD <i>hằng năm</i> YTNC cao	<b>Syphilis</b>	<b>Không có tầm soát thường quy ở độ tuổi bình thường</b>
Ở những vùng có tần suất mắc cao, hoặc <i>có yếu tố nguy cơ cao</i>	<b>Trichomonas</b>	<b>Không khuyến cáo tầm soát</b>
<b>13-64: ít nhất 1 lần trong đời</b> Mỗi khi có thai Hoặc có yếu tố nguy cơ	<b>HIV</b>	
<b>Theo ACOG, đối với những người đã bị PID thì <b>mỗi 6 tháng sẽ kiểm tra <i>C.trachomatis</i> và lậu cầu 1 lần.</b></b>		

Tham khảo: [2015 STD Treatment Guidelines \(cdc.gov\)](#)



### Phòng ngừa

Phòng ngừa cấp 1, cấp 2 và cấp 3 tương tự với các chương trình khác. Phòng ngừa cấp 0 nghĩa là **kiêng giao hợp**, quan hệ tình dục an toàn ngay từ đầu (sử dụng bao cao su, chung thủy 1 vợ, 1 chồng).

### Triệu chứng lâm sàng

Đa số nhiễm *Trichomonas*, *Chlamydia*, và *Neisseria* là **nhiễm không triệu chứng**.

## NHIỄM CHLAMYDIA TRACHOMATIS

### Sơ lược về *Chlamydia trachomatis*

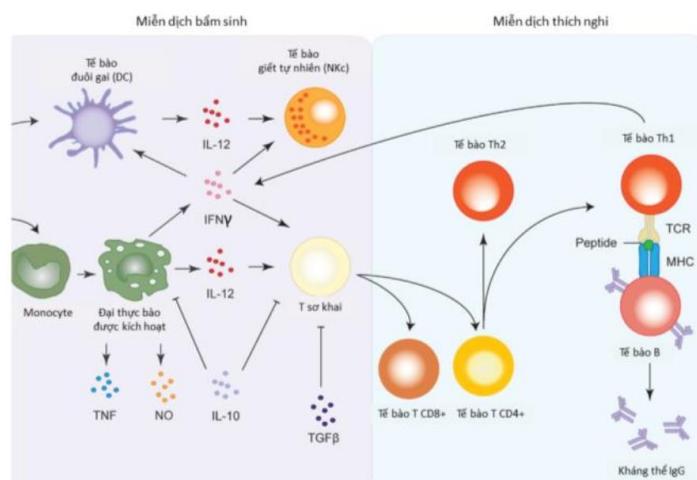
- Vi khuẩn Gram **âm** sống bắt buộc trong tế bào,  $\frac{1}{2}$  cá thể sẽ tự thanh thải được, còn lại  $\frac{1}{2}$  không thể do thất bại của miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng. *C.trachomatis* không tự tổng hợp được ATP và NADPH được.
- Mục tiêu tấn công: Tế bào biểu mô trụ tuyênn phân cực của đường sinh dục trên.
- Các dạng tồn tại của *C.trachomatis*:
  - **Thể nhiễm căn bản (EB):** Là thể lây nhiễm giữa các tế bào và không nhân đôi.
  - **Thể lười (RB):** Được tạo ra ở lười nội sinh chất, sau khi phân chia trong 48-72 giờ, thì các thể lười cô đặc nhân, tạo ra thể nhiễm căn bản, phá vỡ tế bào để lây truyền cho các tế bào khác.
  - **Dạng tồn tại/ngủ (persistent form):** Khi gặp điều kiện không thuận lợi như hiện diện IFN- $\gamma$ , penicillin (beta-lactam), thiếu sáu, EB/RB sẽ phát triển thành dạng tồn tại, hay thể sai (AB).
    - Không thể phát hiện qua nuôi cấy.
    - Được xem là nguyên chính của viêm vùng chậu mạn và tổn thương mô tế bào.

- Khả năng gây bệnh tùy thuộc với **Biến thể sinh học (biovars)** và các thể huyết thanh khác nhau.
  - Ở đường sinh dục nữ, thường là **D-I-E**, tải lượng gây bệnh là như nhau đối với các thể khác nhau.
  - Ở đường sinh dục nam, tải lượng gây bệnh thấp hơn ở nữ với các thể huyết thanh (serovar) **F và J**.
  - Đặc điểm gây bệnh của *C.trachomatis* liên quan đến **kháng nguyên màng protein**, cụ thể là **phức bô màng ngoài B** (Outer membrane complex B – OmcB) – kháng nguyên chủ lực của *C.trachomatis*, giúp phân biệt 2 biến thể sinh học: Trachoma và genital biovars.

### - Cơ chế miễn dịch:

[Ovarian steroid hormones: effects on immune responses and Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract | Mucosal Immunology \(nature.com\)](https://www.nature.com/articles/nature13627)

- *Giai đoạn đầu* là sự tham gia của MD bẩm sinh, nhưng không đủ để giải quyết thẳng này. **INF- $\gamma$  đóng vai trò cốt**



**Hình 4:** Quan hệ giữa miễn dịch thích nghi và miễn dịch bẩm sinh. Miễn dịch thích nghi và quan hệ ngược lại với miễn dịch bẩm sinh. IgG là kết quả của miễn dịch thích nghi. Thời gian tồn tại và hiệu quả bảo vệ của *Chlamydia trachomatis* IgG rất bất định.

*lõi* trong giải quyết vấn đề nhiễm *C. trachomatis*. Các NK cell thúc đẩy biệt hóa của T-H<sub>1</sub>.

- **Đáp ứng MD thích ứng:** Đóng vai trò quan trọng trong *thanh thải Chlamydia trachomatis*: IgA, IgG. MD thích ứng gồm MD tế bào và MD dịch thê
- **Đáp ứng MD tế bào: thành phần chủ lực.**
  - T CD4+ là tế bào đóng vai trò trung tâm, chỉ huy các đáp ứng khác.
    - Tiết ra INF- $\gamma$ .
    - Thúc đẩy chuyển dạng TH1 và TH2, trong đó, TH1 sẽ tiết ra INF- $\gamma$  và thúc đẩy biệt hóa Lympho B, tiết ra IgG.
    - Đáp ứng của IgG với thải trừ và bảo vệ là không hằng định.
  - T CD8+ và T CD4+ đều tiết ra được INF- $\gamma$ .
- **DC mời đầu, để cuối cùng T CD4+, CD8+ và B-lympho xuất kích tấn công tế bào nhiễm EB.**
  - Dạng thức của *C. trachomatis* tiếp xúc lần đầu với DC có thể ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng miễn dịch về sau.
  - Nội tiết, estrogen và progesterone, cũng tác động lên hoạt động của lympho T trực tiếp hay gián tiếp thông qua DC hay tế bào biểu mô. Tuy nhiên, hiện tại chưa rõ ràng rằng tác động của estrogen và progesterone sẽ theo chiều hướng nào.

#### - Các xét nghiệm dự báo tồn thương vòi trứng:

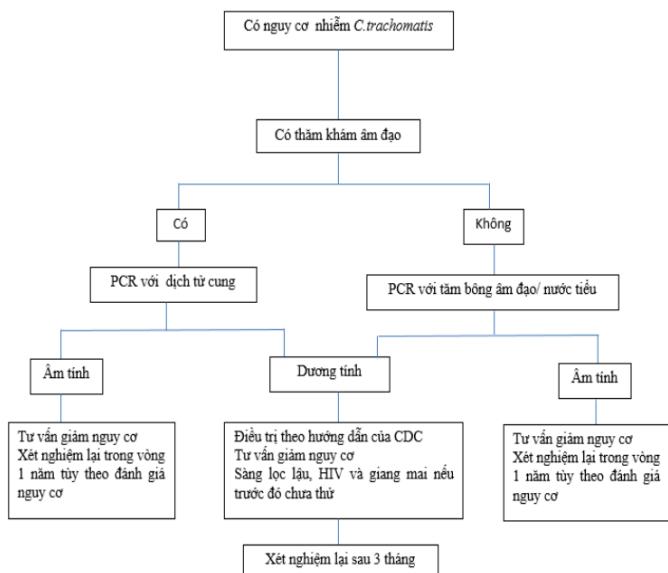
- Tỉ lệ tồn thương vòi trứng trên bệnh nhân nhiễm *C. trachomatis* < 15%, do **hệ miễn dịch của cơ thể tự làm tổn thương vòi trứng**.
  - Vai trò của TNF- $\alpha$ , và đáp ứng thiên lệch TH2.
- Có vẻ như sự tồn tại của thể tồn tại sẽ gợi ý việc có vô sinh hay không. Sự hình thành IgG sẽ liên quan đến sự xuất hiện của dạng tồn tại. Do đó, nếu NAATs dương tính, mà IgG âm tính, có ý nghĩa là hiện tại không có dạng tồn tại, nên khả năng hiếm muộn liên quan đến vòi Fallope rất thấp. **IgG trong vai trò của T-H<sub>1</sub> quan trọng**. Vì vậy, nếu NAAT (+) và IgG(+) thì nhiều khả năng đang hiện diện AB.
- **T-H<sub>2</sub>** liên quan đến đáp ứng miễn dịch tế bào: Nếu thiên lệch về phía phia T-H<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$  sẽ tăng lên, có thể gây tổn thương mô tế bào và tổn hại chức năng vòi Fallope.
- **Chlamydia Heat Shock Protein 60 IgG (HSP-60)**
  - Là sản phẩm của tế bào bị xâm nhập bởi *C. trachomatis* khi có dạng tồn tại. HSP60 kích thích cơ thể tạo ra HSP60 IgG, quay lại làm tổn thương các tế bào biểu mô.

- **Kích hoạt miễn dịch đích thể và tế bào**, gây ra các phản ứng viêm gây tổn hại đến mô của vòi trứng. Ngoài ra, còn HSP-60 kích hoạt dạng ngũ thành dạng hoạt động.
- **Độ nhạy thấp (51%), đặc hiệu cao (85%)**, còn cao hơn nếu kết hợp với *C.trachomatis* IgG (Spe 95%), tuy nhiên, kết hợp này làm giảm độ nhạy trong **dự báo tổn thương đoạn xa vòi Fallope**.

- Trong bài của cô Hoa, biến chứng của *C.trachomatis* có ở cả hai giai đoạn cấp và mạn: Ở giai đoạn cấp, chiếm thứ yếu, do **đáp ứng quá thiên lệch về hướng TH1 và INF-γ gây ra tổn thương quá mức biểu mô và tế bào**. Giai đoạn **kéo dài là chủ yếu**, với sự hiện diện của thể tồn tại, HSP60, gây ra tự miễn nhiễm, tự kháng thể.

#### - Khó khăn trong điều trị *C.trachomatis* trong một bệnh cảnh STDs:

- **Triệu chứng**: Viêm cổ tử cung cấp với cổ tử cung nhầy mủ, sung huyết, dễ chảy máu.
- Đầu tiên, *C.trachomatis* và *Gonorrhea* thường đi chung với nhau. Kháng sinh của lậu cầu là một beta-lactam (ceftriaxone), có khả năng chuyển RB thành AB (đảo ngược được nếu ngưng beta-lactam).
  - Ngoài ra, quá trình này còn có thể thúc đẩy khi thực hiện can thiệp trên kênh/buồng tử cung.
- Kháng sinh không ảnh hưởng **Sơ đồ 1.1. Sơ đồ sàng lọc Chlamydia bằng phản ứng PCR (theo CDC)**.
  - được tới AB, chỉ tác dụng lên RB.
  - Điều trị *C.trachomatis* khi đã gây ra di chứng có hiệu quả hay không vẫn còn nhiều tranh cãi.
    - **Thay Thương**: Nên điều trị sau khi nội soi (như điều trị thai ngoài tử cung) thấy dấu hiệu của viêm vòi trứng với **doxycycline 100 mg x 2 trong 7 ngày**. (Chị Mỹ Trinh cũng vậy)
    - TBL không thấy có điều trị không.
    - Mục đích: Giảm nguy cơ lây nhiễm, tái phát, chronic PID và abscess sau này.



- Việc điều trị không giải quyết được các di chứng của *C.trachomatis* trên đường sinh dục nữ.

Bảng I.1.

### **Chẩn đoán Chlamydia trachomatis**

NAAT bằng cách khuếch đại các acid nucleic, có độ nhạy và đặc hiệu lần lượt là 90-95% và 99%.

Bệnh phẩm: **Dịch kêt cỗ tử cung ở nữ, dịch tiết từ niệu đạo của nam, và dịch âm đạo.** Có thể dịch trực tràng, dịch phết họng, và nước tiểu, tinh dịch.

### **Điều trị**

#### **Firstline:**

- Azithromycin 1 g uống 1 liều duy nhất, hoặc
- Doxycyclin 100 mg x 2 uống trong 7 ngày
  - *So sánh giữa doxycyclin 200 mg thì hiệu quả tương đương*, ít tác dụng phụ hơn nhưng đắt hơn (CDC2021).
    - CDC 2021 khuyến cáo chỉ sử dụng doxycyclin đầu tay, vì nghiên cứu và phân tích góp cho thấy: Doxycyclin hiệu quả trong điều trị Chlamydia trực tràng ở nam và ở nữ tốt hơn hẳn azithromycin. Đồng thời, tuy chưa có nhiều bằng chứng, nhưng *doxycyclin có vẻ hiệu quả hơn azithromycin trong nhiễm hầu họng*.

#### **Secondline:**

- Levofloxacin 500 mg trong 7 ngày
- Oxofloxacin 300 mg x 2 trong 7 ngày
- Erythromycin 500-800 mg x 4 trong 7 ngày.
  - CDC2021 chỉ còn khuyến cáo secondline là: azithromycin và levofloxacin.
  - Erythromycin gây tác dụng phụ tiêu hóa nên đã không còn được khuyến cáo sử dụng.
- **Kiêng giao hợp trong vòng 7 ngày** nếu sử dụng đơn liều, hoặc sau khi hoàn thành khóa điều trị 7 ngày.

#### **Đối với bạn tình,**

- Trong vòng <60 ngày, khuyến cáo đưa bạn tình đi xét nghiệm trước khi điều trị.
- Trong vòng > 60 ngày, nếu quan hệ nhiều bạn tình, thì *đưa bạn tình gần nhất* đi xét nghiệm trước khi điều trị.
- Nếu không có điều kiện xét nghiệm, có thể lựa chọn điều trị luôn.

#### **Xét nghiệm:**

- Không khuyến cáo xét nghiệm lại để theo dõi vì NAATs dương tính lâu sau khi điều trị, < 4 tuần.

Bệnh phẩm	Độ nhạy (%)	Giá trị tiên lượng dương (%)
Dịch tiết cổ tử cung	86,4-95,8	88,5-100
Tâm bông âm đạo		
- Do bác sĩ lấy	93,3	92,1-100
- Do bệnh nhân tự lấy	90,7-98,0	87,3-99,4
Nước tiểu	84,0-96,1	92,7-99,0

- Xét nghiệm lại vào 3 tháng sau khi điều trị để xem còn mắc hay không.
- **Phụ nữ có thai:** Azithromycin 1 g 1 liều duy nhất là đầu tay, hoặc amoxicillin 500 mg x3 trong 7 ngày.
  - *Xét nghiệm lại sau 4 tuần điều trị để chắc chắn khỏi bệnh, và sau 3 tháng điều trị.*
  - Doxycyclin bị chống chỉ định ở TCN2 và 3 vì tăng nguy cơ sặc tó răng.

## LẬU CẦU – NEISSERIA GONORRHOEAE

### Sơ lược

Lậu cầu là song cầu gram âm, hình hạt cà phê, nằm ở trong tế bào. Là bệnh lây qua đường tình dục thường gặp thứ ba (sau HPV, *C.trachomatis*).

### Triệu chứng

Nhiễm lậu cầu **không triệu chứng thường gấp hơn là có triệu chứng.**

Ở nam giới, tiểu mủ từ niệu đạo hay giọt mủ buổi sáng.

Ở nữ, triệu chứng thường nhẹ, dễ bỏ sót.

### Chẩn đoán

#### NAAT

Bệnh phẩm từ **kênh cổ tử cung** đối với nữ, **niệu đạo** đối với nam, phết họng, dịch trực tràng. Không có giá trị nếu bệnh phẩm là dịch tiết âm đạo và tuyến tiền đình. Bộ kit xét nghiệm thường chung lậu cầu và *C.trachomatis*.

Áp dụng cho nữ, và cho nam không triệu chứng, hoặc có triệu chứng.

#### Nhuộm gram và soi

Bệnh phẩm là giọt mủ buổi sáng. Khi nhuộm gram, hình ảnh đặt trưng là song cầu Gram âm hình hạt cà phê ở trong/ngoài bạch cầu.

Áp dụng chỉ cho nam có triệu chứng.

#### Cấy

Mẫu từ họng và trực tràng.

### Điều trị

Theo CDC update 2020, điều trị lậu cầu không biến chứng, ngay cả trường hợp không có triệu chứng.

#### Áp dụng cho mọi vị trí bị lậu cầu:

- **Đầu tay:** Ceftriaxone 500 mg IM liều duy nhất, nếu bệnh nhân  $\geq 150$  kg thì sử dụng liều 1g.
- Nếu không loại trừ được nhiễm *Chlamydia trachomatis* hay NAAT (+) đối với nhiễm họng, thì thêm **doxycycline 100 mg 2 lần/ngày** trong 7 ngày. Nếu trong thai kì, **azithromycin 1 g uống 1 liều duy nhất thay thế cho doxycycline.**
- **Thay thế:**
  - **Gentamicin 240 mg IM 1 liều duy nhất và azithromycin 2 g uống 1 liều duy nhất**, hoặc
  - **Cefixime 800 mg uống 1 liều duy nhất.** Nếu không loại trừ được nhiễm *Chlamydia trachomatis* hay NAAT (+) đối với nhiễm họng, thì thêm

doxycycline 100 mg 2 lần/ngày trong 7 ngày. Nếu trong thai kì, azithromycin 1 g uống 1 liều duy nhất thay thế cho doxycycline.

- Đến CDC2021, điều trị thay thế là Gentamycin kết hợp với Doxycyclin 100 mg x 2 trong 7 ngày.
- CDC2020, Azithromycin không còn được khuyến cáo đầu tay vì nghiên cứu và phân tích góp cho thấy: Doxycyclin hiệu quả trong điều trị Chlamydia trực tràng ở nam và ở nữ tốt hơn hẳn azithromycin. Đồng thời, tuy chưa có nhiều bằng chứng, nhưng doxycyclin có vẻ hiệu quả hơn azithromycin trong nhiễm hậu họng.

**CDC2010** (TBL lấy theo cái này), **khuyến cáo phối hợp cephalosporin và azithromycin vì cơ chế tác dụng khác nhau, làm giảm nguy cơ kháng thuốc**, ngay cả khi NAAT *C.trachomatis* âm tính và lý do vì lúc này, tỉ lệ đề kháng cefixime (C3 uống) rất cao. Tuy nhiên, tới CDC2015, các nghiên cứu cho thấy *ceftriaxone* đạt hiệu quả đủ và đề kháng không cao, đồng thời, sử dụng 2 kháng sinh có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn thường trú cũng như các tác nhân khác, làm giảm lợi ích của việc sử dụng 2 kháng sinh. Vì vậy, từ 2015, CDC chỉ khuyến cáo sử dụng *ceftriaxone đơn độc*.

#### Theo dõi

Chỉ có nhiễm lậu cầu hậu họng là **cần tái khám lại sau 7-14 ngày** để làm lại NAAT, các trường hợp khác không cần xét nghiệm lại để đảm bảo khỏi bệnh vì tỉ lệ khỏi rất cao.

Do tỉ lệ tái nhiễm cao, **nên xét nghiệm lại sau 3 tháng được khuyến cáo**. Nếu không thể xét nghiệm lại sau 3 tháng, thì xét nghiệm lại sau 12 tháng.

Khuyến cáo của CDC tầm soát lâu cầu và *Chlamydia trachomatis* cho mọi đối tượng < 25 tuổi, hoặc từ 25 tuổi trở lên và có yếu tố nguy cơ.

Bạn tình trong vòng 60 ngày được **khuyến cáo nên được đánh giá, xét nghiệm**. Nếu không có điều kiện, có thể điều trị không cần xét nghiệm. Ngoài khoảng thời gian đó, nên cân nhắc điều trị.

Không quan hệ tình dục trong quá trình điều trị (7 ngày), và hết triệu chứng.

## VIÊM ÂM ĐẠO DO TRICHOMONAS VAGINALIS

### Sơ lược

*Trichomonas vaginalis* là ký sinh trùng, có roi.

Tăng nguy cơ nhiễm HIV, sinh non, kết cục xấu thai kì: ôi vỡ non, cân nặng con thấp.

Triệu chứng: **Huyết trắng nhiều, màu vàng xanh, có mùi hôi**, khám mổ vịt thấy cổ tử cung có hình quả dâu tây (các châm xuất huyết đỏ, trong, nhỏ, trên niêm mạc hồng cổ tử cung). Tuy nhiên, cần lưu ý là 70-85% không có triệu chứng. Do đó, nếu trên liquid-based cytology thấy trùng roi thì có chỉ định điều trị ngay (Update), tuy nhiên **CDC khuyến cáo thì cần làm lại NAAT**.

Không nên tầm soát thường quy, nên thực hiện ở nhóm có nguy cơ cao: nhiều bạn tình, mắc các STDs khác, nhiễm HIV.

### Chẩn đoán

BN khám vì tiết dịch âm đạo bất thường, nên được làm xét nghiệm *Trichomonas vaginalis*.

Soi tươi huyết trắng: Lấy từ cùng đồ sau.

- Được thực hiện đầu tay, vì rẻ.
- Thấy **trùng roi di chuyển, tuy nhiên độ nhạy thấp** (50-60%).

Cấy – đang là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán *Trichomonas*

- Độ đặc hiệu cao, tuy nhiên độ nhạy chỉ có 75%.

**Phương pháp miễn dịch học** – được thực hiện khi kết quả soi tươi âm tính

#### – Aptima:

- Độ nhạy cao nhất ~100%, độ đặc hiệu cao nhất ~100. Dùng dịch âm đạo hoặc nước tiểu (độ nhạy của dịch âm đạo cao hơn).
- Đây là một trong những phương pháp dùng NAAT để phát hiện RNA ribosome của *T.vaginalis*. Chỉ có test này được FDA khuyến cáo
- Trong bảng so sánh trong TBL chỉ có loại này chứ không có OSOM.

#### – OSOM:

- Xét nghiệm **bán định tính phát hiện nhanh kháng nguyên** của *T.vaginalis*.

### Điều trị

**Hàng đầu:**

- Metronidazole 2 g 1 liều duy nhất, hoặc
- Tinidazole 2 g 1 liều duy nhất.

**Thay thế:** Metronidazole 500 mg x 2 trong 7 ngày

Dặn dò:

- Không uống rượu trong vòng 24h sau khi uống Metronidazole, trong vòng 72h sau khi uống Tinidazole.
- Không quan hệ tình dục cho đến khi **kết thúc điều trị và hết triệu chứng**.

○ **Điều trị cho bạn tình mà không cần xét nghiệm.**

Nếu thất bại, có thể dùng metronidazole/tinidazole 2 g mỗi ngày, uống trong vòng 7 ngày. Nếu thất bại nữa, thì khuyến cáo nên cấy và kiểm tra độ nhạy với 2 kháng sinh trên. Có thể tăng liều tinidazole 2-3 g uống mỗi ngày, kết hợp với tinidazole đặt âm đạo trong 14 ngày, và hội chẩn với chuyên gia.

Tinidazole is generally more expensive, reaches higher levels in serum and the genitourinary tract, has a longer half-life than metronidazole (**12.5 hours versus 7.3 hours**), and has fewer gastrointestinal side effects. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tinidazole có hiệu quả tương đương hoặc cao hơn metronidazole trong điều trị bệnh.

Nhóm này là nhóm duy nhất hiện nay cho thấy hiệu quả với *Trichomonas*, với tỉ lệ kháng thấp (4-10% đối với metronidazole và khoảng 1% đối với Tinidazole).

**Các nhóm đặc biệt**

**Thai kì và cho con bú**

Vì *T.vaginalis* có liên quan đến các kết cục xấu của thai kì, nên việc điều trị là cần thiết. Khuyến cáo của CDC 2015 là **metronidazole 2 g một liều duy nhất**. Metronidazole đi qua nhau, nhưng bằng chứng hiện tại cho thấy nó **không gây dị tật bẩm sinh** hay đột biến ở thai nhi, do đó có thể sử dụng ở bất cứ giai đoạn nào của thai kì.

Metronidazole có thể qua được sữa mẹ, với nồng độ thấp hơn trong máu mẹ nhiều, tuy nhiên lại có các chất có hoạt tính. Chưa có bằng chứng rõ ràng là có độc cho trẻ hay không, nhưng một vài chuyên gia khuyến cáo nên bỏ qua sữa trong 12-24h sau khi uống metronidazole 2g (do thuốc đãng), sau đó cho uống lại.

Chưa có bằng chứng của tinidazole trên thai phụ, nhưng nó có nguy cơ gây hại trên động vật. Do đó, không sử dụng trong thai kì. Đối với phụ nữ cho con bú, nên ngưng cho bú trong vòng 72 giờ sau khi uống tinidazole 2g.

**Nhiễm HIV**

Khuyến cáo sử dụng phác đồ: **Metronidazole 500 mg 2 lần 1 ngày, trong 7 ngày.**

**Theo dõi**

**Làm lại sau 3 tháng với NAAT, cho dù phụ nữ đó có tin ra bạn tình đã được điều trị tốt, vì tỉ lệ tái nhiễm cao.** Không nên thực hiện NAAT trong vòng 3 tuần sau điều trị, vì lúc này có thể acid nucleic vẫn còn sót lại, làm dương tính giả. Nếu không làm được sau 3 tháng thì làm càng sớm trong vòng 12 tháng. Dữ liệu hiện nay không đủ để ủng hộ xét nghiệm lại cho nam.

***Trichomonas* tái phát**

Nguyên nhân có thể do thất bại điều trị (kháng thuốc hoặc yếu tố liên quan đến người bệnh), không tuân thủ điều trị, hoặc **tái nhiễm từ bạn tình**. Nếu tái phát, nguồn gốc của nhiễm trùng nên được đánh giá vì hầu hết các trường hợp tái phát là do tái nhiễm từ bạn tình. Nếu phân biệt rách rời,

thì tái nhiễm là do điều trị không đúng và không đủ cho bạn tình và bản thân. Còn tái phát thì thường do kháng thuốc, hoặc yếu tố liên quan đến người bệnh.

## NHIỄM GIANG MAI TREPONEMA PALLIDUM

### Sơ lược về xoắn khuẩn giang mai

- Vi khuẩn kị khí, và di chuyển, xoắn khuẩn, có động lực rất mạnh ở người bệnh. Vì di động được, nên giang mai có thể xâm nhập vào cơ thể qua **niêm mạc nguyên vẹn**.

#### - *Phản ứng Jarisch-Herxheimer:*

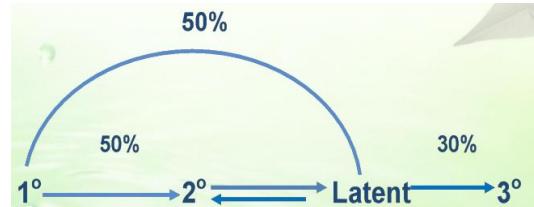
- Xảy ra ở 60-90% bệnh nhân, sau 24-48 giờ dùng penicillin liều đầu tiên, cấp tính, thường ở giang mai sớm.
- Triệu chứng: Sốt, ớn lạnh, đau cơ, đau đầu; thai phụ có nguy cơ sinh non, suy thai; sốt, tử cung co thắt, giảm cử động thai, có thể gây sảy thai

### Các giai đoạn của giang mai

Giang mai có thời kì ủ bệnh khoảng 3 tuần (21 ngày), từ 3-90 ngày.

Trên lâm sàng, giang mai có thể chia làm 4 thời kì:

- Giang mai nguyên phát, hay thời kì I (*Primary Syphilis*):
  - Đặc trưng bởi xuất hiện lâm sàng của nhiễm giang mai: **sang giang mai ở vị trí xâm nhập**. Lúc này, giang mai vào máu chưa nhiều, vì vậy, tỉ lệ lây truyền cho con chưa nhiều.
  - 50% chuyển sang giang mai thứ phát, 50% chuyển sang tiềm ẩn.
- Giang mai thứ phát, hay thời kì II (*Secondary Syphilis*):
  - Giang mai vào máu nhiều, lây truyền cho con tăng lên. Sau giang mai nguyên phát 4-6 tuần, biểu hiện toàn thân, đa dạng.
  - Có thể có biểu hiện viêm màng não...
- Giang mai tiềm ẩn (*Latent Syphilis*):
  - Không có triệu chứng lâm sàng, nhưng phản ứng huyết thanh dương tính. Được chia thành giang mai tiềm ẩn sớm/muộn dựa vào thời gian bệnh sử.
  - Tiềm ẩn sớm: **mắc ≤ 2 năm theo WHO**. Theo TBL thì 1 năm, nhưng áp dụng theo WHO là 2 năm.
  - Tiềm ẩn muộn/không biết rõ thời gian: Kéo dài > 2 năm.
- Giang mai thời kì 3 (*Tertiary/late Syphilis*):
  - Rất lâu sau khi xuất hiện sẹo.
  - Tổn thương đa cơ quan: **tim mạch, thần kinh...**
- Khả năng lây truyền từ mẹ sang con giảm dần theo giai đoạn (trừ giang mai thời kì 3):
  - Giang mai nguyên phát: 70-100%.
  - Giang mai thứ phát: 90%.



- Giang mai tiềm ẩn sớm: 10-30%.

	Ủ bệnh	GIANG MAI SỚM			GIANG MAI MUỘN	
		GMI	GM II	GM tiềm ẩn sớm ≤ 2 năm	GM tiềm ẩn muộn > 2 năm	GM III
	Im lặng	Sang ở da hoặc niêm mạc	Thương tổn ở da + niêm mạc + nội tạng	Không triệu chứng lâm sàng		Thương tổn da + niêm mạc + nội tạng Thương tổn tim mạch Tổn thương thần kinh
Kéo dài	3 tuần	6-8 tuần	4 tháng- 2 năm	3- 10 năm		Kéo dài vô hạn định
Phản ứng huyết thanh	(-)	(-) Giai đoạn tiền huyết thanh	(+) Giai đoạn huyết thanh	(+) 100%	(+) 100%	(+) 95%

## Chẩn đoán

### Vิ khuẩn học

Có thể lấy phết, dịch từ sẹo, hay sinh thiết thương tổn ở da:

- Soi dưới kính hiển vi nền đen: Thấy xoắn khuẩn di động là đủ chẩn đoán.
- Kháng thể huỳnh quang các chất tiết từ các sẹo thương nguyên phát hoặc sang thương giai đoạn 2, hút dịch từ hạch.
- Một trong hai dấu hiệu trên là đủ để chẩn đoán xác định.

### Các xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán

#### Các xét nghiệm không chứa Treponema:

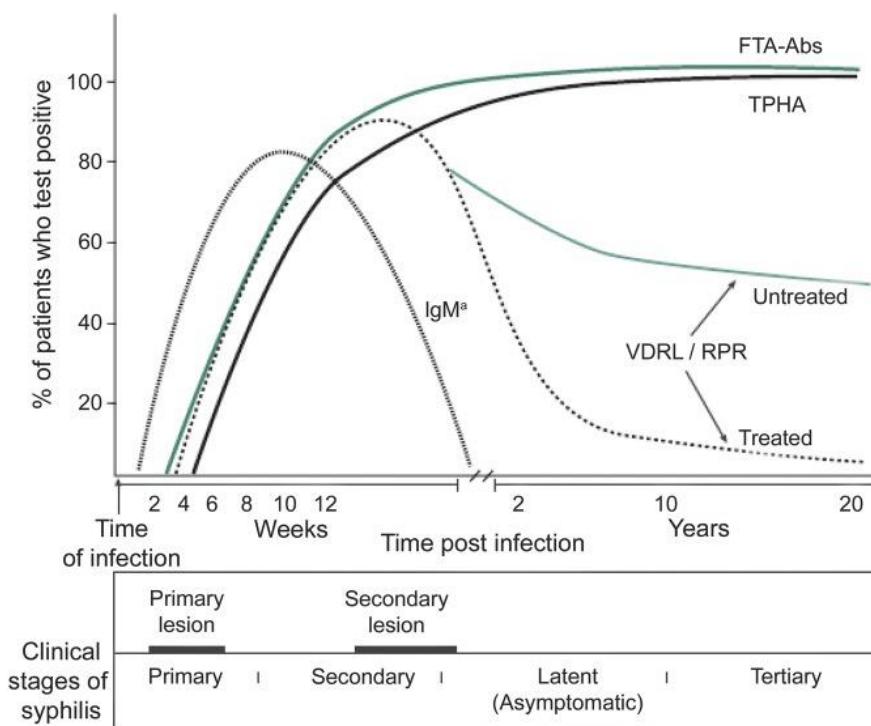
- Xuất hiện sớm nhất vào tuần thứ 3, nhưng có thể sau tuần thứ 6.
- VDRL/RPR: sử dụng *cardiolipin/reagin*, nhằm phát hiện ra kháng thể (IgM, IgG) của cơ thể chống lại giang mai. Tuy nhiên cardolipin/reagin không đặc hiệu của giang mai.
- Xét nghiệm **bán định lượng**, dùng để phát hiện tình trạng hiện nhiễm và theo dõi điều trị.
- Dương tính giả khi có nhiễm vi khuẩn/virus khác.

#### Các xét nghiệm đặc hiệu Treponema:

- FTA-Abs
- TPHA: ngưng kết hồng cầu với xoắn khuẩn giang mai
- TPI: Phản ứng bất động xoắn khuẩn giang mai.
- EIA IgG và IgM
- RST (Rapid serum test)** là test nhanh được WHO chấp thuận ở những nơi có nguồn lực thấp, khó tiếp cận về mặt địa lý.
- Phát hiện **kháng nguyên đặc hiệu của giang mai**.

Chuyển đổi huyết thanh của giang mai: Xuất hiện sớm nhất là **FTA-Abs vào tuần thứ 2**, sau đó là VDRL, sau là TPHA (trễ khoảng sau 4 tuần mới bắt đầu dương tính).

Nếu có sảng giang mai, thì phết sảng, soi dưới kính hiển vi nền đen để chẩn đoán.



## Điều trị

Penicillin là điều trị có hiệu quả, nếu dị ứng cần giải mẫn cảm.

Thời gian điều trị càng chậm trễ, tỉ lệ lây truyền cho thai nhi càng nhiều. Tuy nhiên, nếu có lâm sàng giống giang mai, huyết thanh học âm tính thì việc hẹn thực hiện lại huyết thanh học sau 2 tuần là cần thiết, cân nhắc giữa nguy cơ sảy thai và nguy cơ lây nhiễm cho con. Vì thời gian lây truyền cho thai ở giang mai kì I và giang mai kì II tính theo tuần. Ví dụ như mẹ mắc giang mai mà đợi tới giai đoạn tiềm ẩn mới điều trị thì lây cho thai nhi cao hơn (50 -> 67 -> 83%).

Dù phản ứng Janisch-Herxheimer có nguy cơ sảy thai, nhưng không nên trì hoãn việc điều trị.

Table 3 List of syphilis treatment options per disease stage

Disease stage	Primary treatment	Alternative treatment
<b>Primary syphilis</b>	Benz PCN 2.4 million units IM × 1 dose	Doxycycline 100 mg PO BID × 14 days
<b>Secondary syphilis</b>	Benz PCN 2.4 million units IM × 1 dose	Doxycycline 100 mg PO BID × 14 days
<b>Early latent syphilis</b>	Benz PCN 2.4 million units IM × 1 dose	Doxycycline 100 mg PO BID × 14 days
<b>Late latent syphilis</b>	Benz PCN 2.4 million units IM weekly × 3 doses	Doxycycline 100 mg PO BID × 28 days
<b>Cardiovascular and gummatous syphilis</b>	Benz PCN 2.4 million units IM weekly × 3 doses	Consult with infectious diseases physician recommended
<b>Neurosyphilis</b>	PCN G 18-24 million units IV daily × 10-14 days	Procaine PCN 2.4 million units IM daily + probenecid 500 mg PO QID for 10-14 days

Probenecid là một thuốc điều trị gout, tăng acid uric máu. Trong giang mai, **probenecid ức chế kẽm ở ống thận, giảm thải procaine penicilline G**, góp phần tăng nồng độ *procaine penicilline* trong máu và dịch não tủy.

### Theo dõi sau điều trị

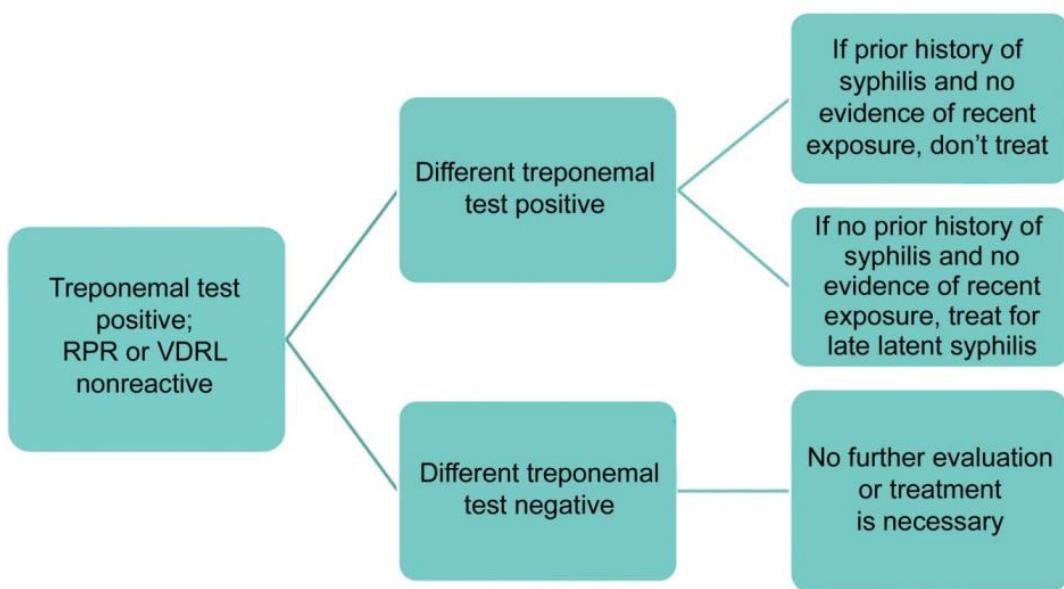
VDRL là xét nghiệm dùng để theo dõi điều trị, xét nghiệm **vào tháng 3, 6 và tháng 12**. Đáp ứng điều trị khi hiệu quả kháng thể giảm ≥ 4 lần giữa hai lần điều trị. Nếu lần nào đó giảm < 4 lần, thì thực hiện lại 1 liệu trình penicillin.

**Table 1 Interpretation of serologic tests in syphilis**

Treponemal test	Nontreponemal test	Possible interpretations
<b>Nonreactive</b>	Nonreactive <sup>a</sup>	1. Absence of syphilis 2. Very early syphilis before seroconversion
<b>Reactive<sup>b</sup></b>	Nonreactive	1. Prior treated syphilis 2. Untreated syphilis 3. False-positive treponemal test <sup>c</sup>
<b>Reactive</b>	Reactive with or without a measurable titer	1. Active syphilis 2. Recently treated syphilis with nontreponemal titers that have not yet become nonreactive 3. Treated syphilis with persistent titers <sup>d</sup>
<b>Nonreactive</b>	Reactive <sup>a</sup>	1. False-positive nontreponemal test

<sup>a</sup>Usually not performed if the initial treponemal test is negative.  
<sup>b</sup>By 2 different methods if the nontreponemal test is nonreactive.  
<sup>c</sup>Commonly seen among African immigrants with previous exposure to endemic treponematoses.  
<sup>d</sup>Successful treatment is usually considered with a fourfold decline in titers (e.g., from 1:32 to 1:8).

Figure 2 Algorithm for a positive treponemal test with a nonreactive nontreponemal test



Algorithm for the interpretation of treponemal tests in syphilis infection. RPR = rapid plasma reagin; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory.

## KHUẨN HỆ VÀ CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN

Khái niệm một khuẩn hệ “bình thường” và “lành mạnh” được xây dựng trên chức năng bảo vệ của khuẩn hệ hơn là chính bản thân cấu trúc và thành phần của khuẩn hệ.

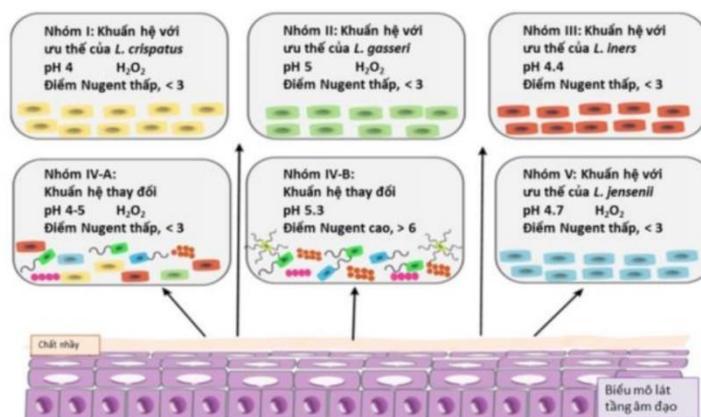
Dịch tiết âm đạo có nguồn gốc từ **3 thành phần chính** (1) dịch tiết cổ tử cung chiếm đa số, (2) dịch tiết từ nội mạc tử cung, (3) từ các tuyến phụ như Skene và Bartholin (cả hai tuyến đều ở thành ngoài âm đạo). Màu sắc của huyết trắng đến từ biểu mô lát tầng không sưng hóa của âm đạo bong tróc, có màu trắng đến không màu. Chức năng của dịch tiết âm đạo để bôi trơn sinh lí, ngăn ngừa triệu chứng khô và kích thích tại chỗ.

Lượng và tính chất của huyết trắng thay đổi trong chu kỳ kinh: *ở đầu chu kỳ kinh, huyết trắng ít, loãng, trong; ở giữa chu kỳ kinh thì nhiều, trong; cuối chu kỳ kinh thì huyết trắng đặc lại, nhầy.*

### Thành phần vi khuẩn của âm đạo (*Microbiome*)

Trong  $\frac{3}{4}$  trường hợp, *Lactobacillus* chiếm ưu thế, trong đó *L. crypastinus* và *L. inners* chiếm đa số. Có 5 nhóm khuẩn hệ, trong đó nhóm 4 không phải *Lactobacillus* chiếm ưu thế.

- Trực khuẩn gram dương, ky khí không bắt buộc, *Candida spp.*
- *L.inners* không thể tiêu  $H_2O_2$ .
- *L. cryspatus* là khuẩn hệ có pH thấp nhất (4.0).
- Cách nhớ thứ tự khuẩn hệ: I, II, III, V thì của *Lactobacillus* theo thứ tự ABC: C–G–I–J.
- Có 2 khuẩn hệ không tiêu  $H_2O_2$  là III và IVB (*nugent cao và pH cao*).



**Hình 2:** Các kiểu trạng thái khuẩn hệ âm đạo (Community State Type)

### Điểm Nugent:

- Phức tạp.
- Các tế bào que lớn (*lactobacillus*): 0 – 4 điểm, càng nhiều thì càng ít điểm.
- Các tế bào hình que nhỏ: 0 – 4 điểm.
- Các tế bào hình que nhỏ (*Mobiluncus spp.*): 0-2 điểm.
- Các khuẩn hệ *Lactobacillus* chiếm ưu thế có điểm Nugent thấp (< 3). Khuẩn hệ IVA có điểm Nugent < 3, còn khuẩn hệ IVB có điểm Nugent > 6.

### Chức năng bảo vệ:

- Acid lactic là thành phần bảo vệ chính:
  - Sản xuất từ glycogen, cụ thể là lactose. Chỉ có *Lactobacillus spp.* có khả năng này. Acid lactic là yếu tố giúp ức chế vi khuẩn, HIV, giảm lây truyền, chứ không phải pH.

- Giúp giữ pH âm đạo thấp.
- Bacteriocins.
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: vẫn đè là lượng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sản xuất ra ít, phải tích trữ đủ nồng độ mới gây độc được, nhưng nếu vậy thì lại tác động ngược lại lên *Lactobacillus spp*.
- **Chức năng bảo vệ của một khuẩn hệ âm đạo chính là yếu tố trung tâm để khống định khuẩn hệ này là bình thường hay bất thường.**
  - Cấu trúc khuẩn hệ có thể thay đổi tùy vào độ tuổi, sự tiếp nhận estrogen.
  - Khuẩn hệ âm đạo có **sự khác nhau giữa các chủng tộc**.
  - Sự sụp đổ của các yếu tố bình ổn là nguyên nhân dẫn đến tình trạng bệnh lí.

### Các yếu tố nguy cơ

GnRH agonist/antagonist ức chế vùng hạ đồi tiết GnRH, nên giảm LH, FSH, dẫn tới sự **giảm nồng độ estrogen trong máu**, vì vậy, làm niêm mạc âm đạo, nội mạc tử cung không phát triển. Môi trường âm đạo không còn duy trì, làm tăng nguy cơ **loạn khuẩn âm đạo**. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa giảm estrogen máu và nhiễm nấm ([Can Menopause Cause Yeast Infections? | Everyday Health](#)).

### PCOS

PCOS có sự gia tăng nồng độ estrogen, hoặc bất kì trường hợp nào gia tăng nồng độ estrogen đều có nguy cơ gia tăng nhiễm nấm âm đạo, do kích thích sự phát triển quá mức của *Candida albicans*.

Hệ thống phóng thích *progestogen* kéo dài?(Uptodate)

#### - Cả COCs và progestin only đều giảm tỉ lệ và tỉ suất mới mắc Bacterial Vaginosis.

- Dường như nguy cơ này rõ ràng hơn với COCs, khi đa phân nghiên cứu cho thấy làm **giảm nguy cơ của BV**, và làm tăng nguy cơ của **nhiễm nấm âm đạo và Trichomonas vaginalis**.
- Một nghiên cứu cho **thấy progestins kéo dài**, ở giai đoạn đầu đều làm tăng nguy cơ mắc cả 3 tình trạng trên.

## LOẠN KHUẨN ÂM ĐẠO

### Lâm sàng

Tiết dịch âm đạo nặng mùi, hay mùi cá thối, màu trắng xám, loãng, là triệu chứng thường gặp nhất. Trong khi kích ứng âm đạo chỉ gắp ở  $\frac{1}{4}$  trường hợp.

Đây là tình trạng mà sự cân bằng của môi trường âm đạo bình thường bị phá vỡ. Khuẩn hệ loại 4 cũng có thể bị phân vào nhóm này, nên việc cần thiết hơn là phải dựa vào các triệu chứng lâm sàng để chẩn đoán.

Loạn khuẩn âm đạo làm rối loạn chức năng bảo vệ ban đầu, nên là yếu tố nguy cơ của STDs, PID, và các biến chứng sản khoa như sinh non...

### Yếu tố nguy cơ

- (1) Có bạn tình mới/nhiều bạn tình
- (2) Thói quen thụt rửa âm đạo
- (3) Không sử dụng condom.
- (4) Oral sex khi đang hành kinh, tuổi quan hệ tình dục sớm, hút thuốc lá, đặt dụng cụ tử cung.

Trong đó, oral sex và HTL là 2 yếu tố nguy cơ độc lập.

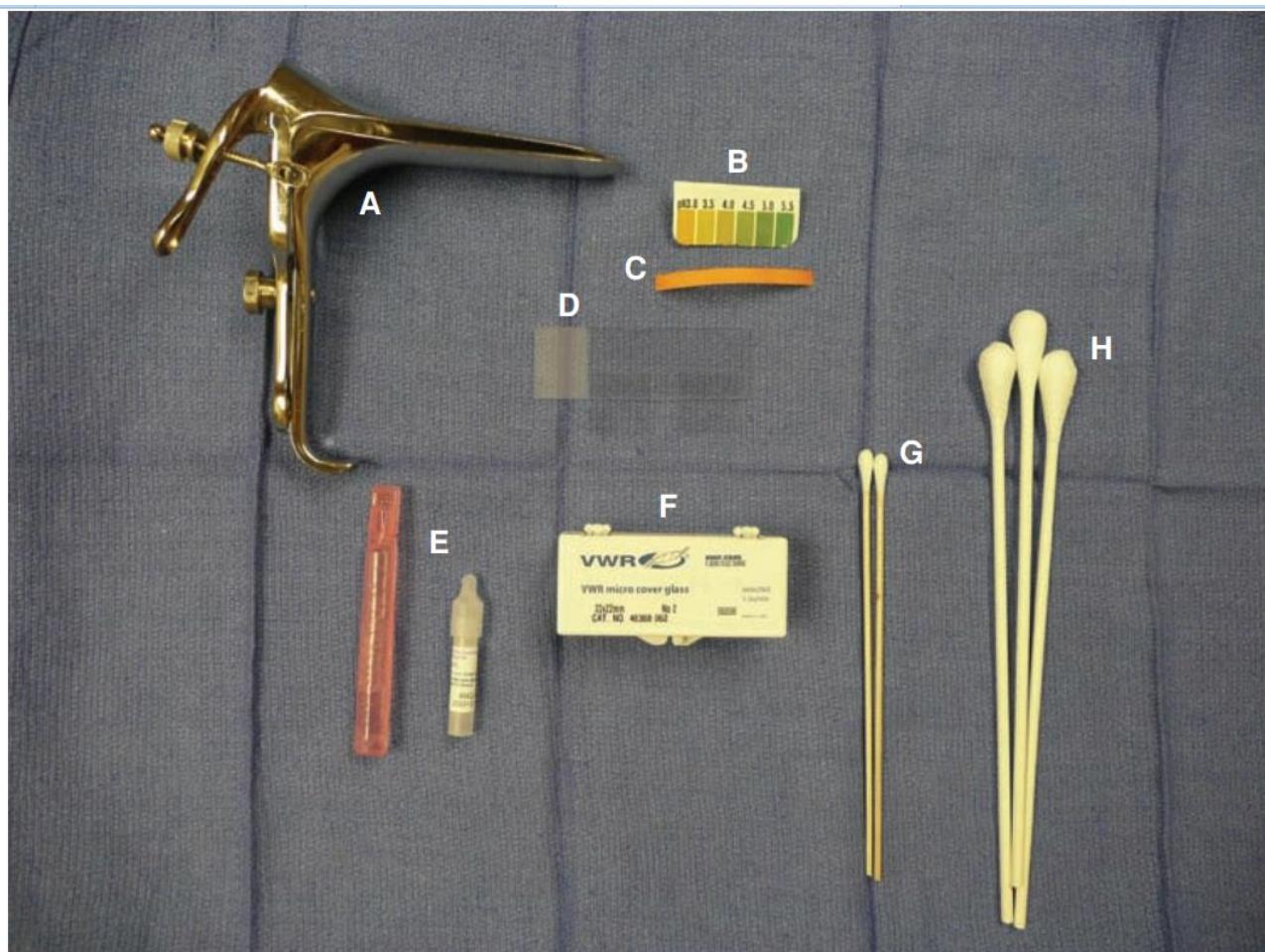
### Chẩn đoán

Dựa trên tiêu chuẩn Amsel là chủ yếu, với độ nhảy khoảng 70%, độ đặc hiệu 94%, có  $\frac{3}{4}$  tiêu chuẩn:

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Huyết trắng đồng chất, trắng xám, nặng mùi, không có dấu hiệu viêm.</li><li>(2) <b>Thấy clue cell</b>: các vi khuẩn hình cầu bám dính trên bề mặt tế bào.</li><li>(3) pH âm đạo <math>&gt; 4.5</math></li><li>(4) Dịch tiết mùi cá thối trước hay sau sử dụng KOH.</li></ol> |
|--|

Cách lấy huyết trắng làm xét nghiệm (tham khảo Berek)

- Mục tiêu: Lấy mẫu dịch cổ tử cung đi soi.
- Kỹ thuật: **Wet Prep và KOH prep (Whiff test)**
  - o BN nằm ở tư thế sản khoa, đặt mỏ vịt.
  - o **KOH chọn lọc thủy phân các tế bào biểu mô, bạch cầu và hồng cầu**, giúp dễ nhận biết hơn.
  - o **Vị trí lấy**: thường ở cùng đồ trước (anterior fornix) vì cùng đồ sau dễ bị vẩy bẩn bởi tinh trùng (sau giao hợp) hoặc đặt thuốc âm đạo.
  - o Đặt mỏ vịt:
    - (1) Đánh giá các cấu trúc và tính chất huyết trắng.
    - (2) Đặt giấy quỳ tím áp vào thành bên âm đạo, tránh cùng đồ sau vì có thể bị sai lệch kết quả do máu, tinh trùng, dịch cổ tử cung.



**FIGURE 7.2.1** ● Wet prep/mount tray. A: Graves or Pederson speculum, B: pH paper scale, C: pH tape, D: Frosted slide, E: Saline and KOH solution, F: Cover slips, G: Q-tip, and H: Procto swabs.

- (3) Nhỏ 2 giọt KOH vào một đầu lame kính, 2 giọt NaCl vào đầu còn lại. Có thể sử dụng 2 lame kính khác nhau.
- (4) Lấy dịch âm đạo bằng que bông gòn, sau đó chấm nó lên lame kính, ở vùng nhỏ NaCl trước, sau đó là vị trí nhỏ KOH.
- (5) Soi dưới kính hiển vi.

#### Cách lấy huyết trắng để soi (Berek)

Cần bộ kit tương ứng, ví dụ như kit cây nấm/PCR nấm. Kit NAAT, kit cây của trichomonas.

Kỹ thuật: Dùng que bông gòn lấy mẫu dịch, sau đó bỏ trực tiếp vào kit bệnh phẩm. Trong trường hợp nghi ngờ viêm cổ tử cung, thì lấy mẫu dịch đang hiện diện nghĩ chảy ra từ lỗ cổ tử cung, đồng thời lấy que tăm bông (size nhỏ) đưa vào kẽn cổ tử cung, xoay  $360^{\circ}$  2 lần, để trong đó đủ thời gian theo nhà sản xuất, sau đó lấy ra cho vào bệnh phẩm.

#### Điều trị

##### Đối với bệnh nhân có triệu chứng

Điều trị là tất yếu, nhằm mục đích giải quyết vấn đề chủ là tiết dịch âm đạo bất thường ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Kháng sinh sử dụng bao gồm Metronidazole (đường uống và bôi

âm đạo, có thể sử dụng trên phụ nữ có thai), Clindamycin (bôi/uống), Tinidazole (uống). Các kháng sinh này là kháng sinh điều trị kị khí.

Tên thuốc	Liều – thời gian
<b>Metronidazole</b>	500 mg x 2 uống trong 7 ngày
<b>Metronidazole gel 0.75%</b>	5 g bôi âm đạo x 1 <b>trong 5 ngày</b>
<b>Clindamycin cream 2%</b>	5 g bôi âm đạo x 1 trong 7 ngày
<b>Tinidazole</b>	300 mg một liều duy nhất uống
<b>Clindamycin uống</b>	300 mg x 2 trong 7 ngày.

\* Lưu ý: các thuốc trên sử dụng được trên phụ nữ có thai (trừ tinidazole) và cho con bú.

- Phác đồ thay thế theo CDC 2015:

- Tinidazole 2g mỗi ngày trong 2 ngày, hoặc 1g mỗi ngày trong 5 ngày, uống.

#### *Đối với trường hợp không triệu chứng*

Vấn đề đặt ra là  $\frac{1}{4}$  trường hợp phụ nữ có khuẩn hệ âm đạo khác bình thường (Loại IV-A và B) lại có chức năng bình thường khỏe mạnh. Khuẩn hệ cũng có khả năng tự điều chỉnh về bình thường. Do đó, đối với BN không có triệu chứng, nên điều trị khi bệnh nhân có các tình trạng nền mà loạn khuẩn âm đạo là yếu tố nguy cơ dẫn đến các biến chứng nặng hơn.

- (1) Phụ nữ có thai: Dùng *trước tuần thứ 20 của thai kì* mới có hiệu quả giảm khả năng sinh non.

Tuy nhiên, sau tuần 20 không có bằng chứng phản đối. Đường như *clindamycin* hiệu quả hơn *metronidazole*. **Clindamycin uống được lựa chọn.**

- (2) Phụ nữ chuẩn bị **có các can thiệp qua đường âm đạo**: cắt tử cung, đặt dụng cụ tử cung...

Lưu ý, loạn khuẩn âm đạo không gây ra tình trạng viêm, nên nếu trên kết quả soi dịch âm đạo, thấy **hiện diện WBC cần nghi bệnh nhân đang có nhiễm nấm**, trichomonas, hay viêm cổ tử cung.

#### **Dặn dò**

- Bệnh nhân không nên quan hệ tình dục cho đến khi điều trị xong, hoặc PHẢI sử dụng bao cao su đúng cách. Nếu dùng clindamycin đặt âm đạo, cần lưu ý bao cao su latex/tự nhiên có thể bị giảm tác dụng trong vòng 72 giờ sau dùng.
- Không uống rượu trong vòng 24 giờ sau dùng metronidazole, 72 giờ sau dùng tinidazole.
- Sử dụng được cho con bú, thay đổi vị sữa, không ảnh hưởng đến con dù hấp thu được, nên vắt bỏ sữa hoặc ngưng cho con bú 24 giờ với metronidazole, 72h đối với tinidazole.
- Không cần điều trị cho đối tác.

#### **Theo dõi và điều trị tái phát**

Tái khám là không cần thiết khi đã hết triệu chứng. Tuy nhiên, nếu triệu chứng kéo dài hoặc tái phát, cần đi khám lại để đánh giá. Sử dụng lại phác đồ trước đó để điều trị là chấp nhận được.

Nếu tái phát nhiều lần, sau khi điều trị có thể sử dụng:

## Võ Châu Hoàng Long – Y2015B – tò 10

- Metronidazole 0.75% **bôi âm đạo 2 lần/1 tuần, trong 4-6 tháng, giảm tỉ lệ tái phát.**  
Nhưng hiệu quả sẽ giảm khi ngưng thuốc.
- Hoặc **2 g metronidazole và 150 mg fluconazole mỗi tháng**, giảm tỉ lệ BV và giúp khôi phục lại hệ vi khuẩn bình thường.
- Dùng *probiotics* đặt âm đạo giúp giảm tỉ lệ tái phát BV.

## VIÊM ÂM HỘ ÂM ĐẠO DO CANDIDA SPP.

### Tác nhân

Viêm âm hộ âm đạo không do *Candida albicans* gấp trong 10-20% trường hợp.

Glucose và sucrose là điều kiện cần cho sự phát triển của *Candida albicans*. Sự phát triển của nấm do sự sụp đổ cân bằng giữa khuẩn hệ âm đạo và nấm hệ âm đạo, do *albicans* bình thường có hiện diện trong âm đạo.

### Triệu chứng

Bệnh nhân đến khám thường than phiền chính là **ngứa âm hộ**, sau đó có **nóng rát, tiểu khó, giao hợp đau**, có thể khai dịch tiết âm đạo **phô mai sữa, đặc, không mùi, dính**.

Khám thấy âm hộ âm đạo đỏ rực, viêm đỏ khô, niêm mạc có nhiều mảng trắng dày, thử dịch âm đạo thì pH 4-5.

**Triệu chứng nặng** khi: **Severe vulvovaginitis** (i.e., extensive vulvar erythema, edema, excoriation – trầy xước, and fissure formation).

Cần lưu ý có thể đến 20% bệnh nhân không có triệu chứng.

Sử dụng tamoxifen làm tăng nguy cơ của viêm âm đạo âm hộ do nấm.

Hậu mãn kinh hay sử dụng GnRH ảnh hưởng như thế nào đến nguy cơ mắc bệnh: tăng nguy cơ nhiễm nấm âm đạo.

### Yếu tố nguy cơ

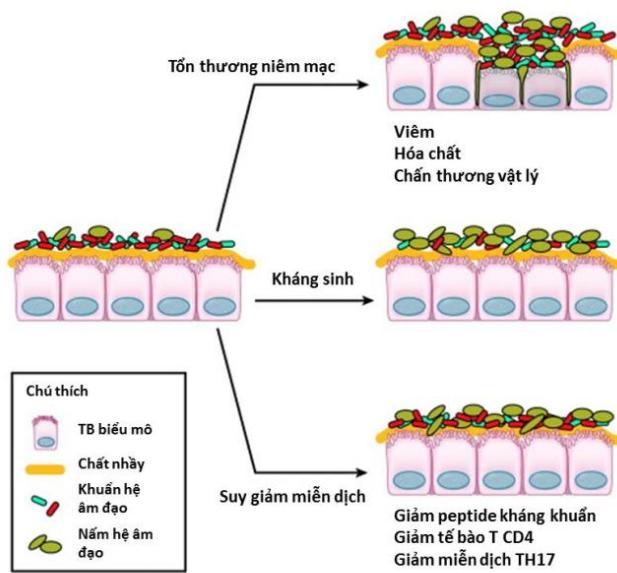
**Đái tháo đường:** kiểm soát không tốt

**Sử dụng kháng sinh:** ¼ - 1/3 phụ nữ xuất hiện bệnh sau khi sử dụng kháng sinh có ảnh hưởng đến vi khuẩn âm đạo, sử dụng lactobacillus 4 ngày sau khi dùng kháng sinh không ngăn cản được nguy cơ này.

**Nồng độ estrogen tăng làm tăng** nguy cơ nhiễm nấm âm đạo, như có thai, hậu mãn kinh có dùng liệu pháp estrogen, PCOS (vì làm tăng phát triển của *Candida* quá mức).

Sử dụng ức chế miễn dịch. Gene.

Tránh thai bằng COCs và các dụng cụ tránh thai (bao gồm cả IUD, nhưng trừ BCS) có mối liên quan không consistent với nhiễm nấm âm đạo (có nghiên cứu thì tăng, có nghiên cứu thì không thấy sự liên quan).



**Hình 1:** 3 yếu tố dẫn đến mất cân bằng giữa khuẩn hệ (microbiome) và nấm hệ (fungal microbiome) (mycobiome): tổn thương niêm mạc, kháng sinh và rối loạn miễn dịch.

## Chẩn đoán

Dựa trên không chỉ lâm sàng, mà còn dựa vào soi dịch tiết âm đạo sau khi pha loãng bởi NaCl 0.9%, cũng có thể nhuộm gram. Lấy bệnh phẩm từ thành bên âm đạo.

Hình ảnh soi: Thấy **sợi tơ nấm giả, hoặc bào tử nấm nảy chồi**; chỉ thấy tế bào hạt men thì không đủ điều kiện để chẩn đoán, vì khuẩn hệ bình thường vẫn có tế bào hạt men.

Tuy nhiên, lâm sàng là quan trọng nhất, nếu lâm sàng đặc hiệu, mà soi tươi huyết trắng không thấy, thì có thể điều trị thử với lâm sàng đặc hiệu, nếu đáp ứng tốt thì cũng có giá trị để chẩn đoán. Ở đây khó khăn nhất là ở trên những người đã có triệu chứng này nhiều lần, lúc này cần phải phân biệt được là có biến chứng, tái phát hay không, vì có thể nhiễm *non-albicans*. Xem xét điều trị và cấy nấm làm kháng sinh đồ.

Cấy nấm: Có thể thực hiện trên những trường hợp tái phát thường xuyên, hoặc thất bại với điều trị theo kinh nghiệm, hoặc những trường hợp viêm âm đạo do nấm phức tạp.

**Phân loại viêm âm đạo âm hộ do nấm** – Gồm 2 nhóm: Không phức tạp, và phức tạp (Uncomplicated, and complicated).

### *Viêm âm đạo do nấm không phức tạp:*

- (1) Không tái phát thường xuyên ( $\leq 3$  lần/năm),
- (2) Triệu chứng nhẹ đến trung bình.
- (3) Nghi ngờ nhiễm *Candida albicans*
- (4) Phụ nữ không suy giảm miễn dịch

### *Viêm âm đạo do nấm phức tạp:*

- (1) Tái phát thường xuyên ( $\geq 4$  lần/năm).
- (2) Triệu chứng nặng
- (3) Do loại nấm khác ngoài *C.albicans*: có yếu tố nguy cơ hoặc có bằng chứng.
- (4) Phụ nữ suy giảm miễn dịch, tiêu đường không kiểm soát, bệnh lý nội khoa nặng.

## [Vulvovaginal Candidiasis - 2015 STD Treatment Guidelines \(cdc.gov\)](#)

## Điều trị

### *Viêm âm đạo do nấm không phức tạp (90% thường hợp)*

- Sử dụng kháng sinh đường bôi hoặc viên đặt âm đạo, ngắn ngày (1-3 ngày). Đây là điều chính của của viêm âm đạo không phức tạp.
- Azole (Clotrimazole, Micomazole, Butoconazole, Terconazol) *bôi âm đạo hiệu quả hơn nystatin theo CDC 2015*.
- Khi điều trị viêm âm đạo – âm hộ do nấm, gồm 2 bước:
  - o **Bước 1: Điều trị triệt để**
    - Nhóm Azole: Trong đó, có thể dùng:

- Fluconazole 150 mg uống 1 liều duy nhất. Duy trì được nồng độ điều trị tại âm đạo trong 72h tiếp theo.
- Clotrimazole bôi âm đạo: 1% trong 7 ngày, 2% **trong 7 ngày**.
- Miconazole, Terconazole, Tioconazole, Econazole, Butoconazole.
- Nhóm nystatin: 100 000 IU trong 1 viên đặt âm đạo (*đây là lựa chọn tốt nhất trong 3 tháng đầu thai kì – nhóm A theo FDA*).
- **Bước 2: Điều trị giảm tái phát.**
  - Fluconazole 150 mg uống mỗi tuần 1 lần trong 6 tháng, giảm 50% tỉ lệ tái phát.
  - Hoặc Fluconazole đặt âm đạo 2 lần/1 tuần trong 6 tháng?

### **Viêm âm đạo do nấm phức tạp (10% trường hợp)**

- Trước những trường hợp tái phát, cần thiết phải hỏi lại bệnh sử và tầm soát các yếu tố nguy cơ như suy giảm miễn dịch, đái tháo đường, sử dụng corticoids...
- Nên cây nấm và kháng sinh đồ ở những trường hợp này vì khả năng măc non-albicans cao hơn.
- Điều trị nhìn chung có thể:
  - **Fluconazole 150 mg uống mỗi 72 giờ, 2 đến 3 liều tùy độ nặng**, hoặc
  - **Azoles bôi loại khác mỗi ngày trong 7-14 ngày**.
  - Nếu triệu chứng viêm âm hộ nặng, **có thể dùng corticosteroid bôi** kết hợp như clotrimazole-betamethasone, nystatin-triamcinolone trong 48h để chờ đợi kháng nấm có tác dụng.
- *Candida glabara* đè kháng với mọi -imidazoles.
  - Điều trị với **acid boric đặt âm đạo, 600 mg mỗi ngày trong 2 tuần**.
- Không nên điều trị đa giá: Không kết hợp kháng nấm với kháng sinh, hay kháng viêm do ảnh hưởng đến khuẩn hệ âm đạo.
- Hiệu quả của probiotics không được chứng minh. Tuy nhiên, hiện nay probiotics được điều trị theo kinh nghiệm với những trường hợp viêm âm đạo do nấm phức tạp.
- Không cần điều trị cho partners, trừ khi có dấu hiệu lâm sàng.
- Nếu do *non-albicans* thì **CDC khuyến cáo sử dụng non-fluconazole uống hoặc bôi dài ngày (7-14 ngày) là lựa chọn đầu tiên**. Nếu do nấm *non-albicans* tái phát thì bổ sung thêm **acid boric 600 g đặt âm đạo, 2 lần mỗi ngày, trong 2 tuần** (hoặc có thể *tím gentian 1%* bôi vào sang thương). Cần nhớ rằng viên boric mà nuốt thì có thể gây tử vong.

**Phụ nữ có thai** – (CDC 2015) chỉ có azoles thoa được khuyến cáo sử dụng, thời gian điều trị là 7 ngày.

- Vì viêm nấm âm đạo không có liên quan đến kết cục thai kì, nên điều trị viêm nấm âm đạo chỉ nhằm mục đích giảm bớt triệu chứng (Uptodate vs CDC).

=> Update nhóm: Nystatin dạng viên là Nhóm A viên đặt âm đạo theo FDA và TGA.

*Phụ nữ cho con bú:*

- **Nystatin không đi qua sữa mẹ** nên phù hợp để sử dụng.

- **Fluconazole có đi qua sữa mẹ**, nhưng hiện tại chưa có bằng chứng có ảnh hưởng xấu không, nên có thể sử dụng, ưu tiên dạng bôi.

- Các loại azoles khác chưa có thông tin.

*Phát hiện tình cờ trên Pap's smear nhưng không có triệu chứng thì không có chỉ định điều trị.*

**Tự điều trị:** Bệnh nhân có thể tự điều trị, và nếu triệu chứng không khỏi thì trước khi tái khám 3 ngày, bệnh nhân phải ngưng thuốc để có đánh giá chính xác. Chờ đợi thời gian thải trừ của vi khuẩn. Với những trường hợp tự điều trị nhưng không khỏi, vẫn bắt đầu điều trị với fluconazole được vì (1) có thể người ta điều trị sai thuốc, (2) không tuân thủ phác đồ điều trị. Lúc này, cần khai thác kĩ loại thuốc và cách sử dụng của bệnh nhân.

### **Dặn dò**

- Viêm âm đạo không phải chống chỉ định của giao hợp, vẫn có thể giao hợp bình thường, nhưng sẽ mang lại khó chịu. Nên sử dụng bao cao su để giao hợp.
- Không cần điều trị cho bạn tình.

### **Nấm và STDs**

Viêm âm đạo do nấm không được xem là STDs (lý do rõ ràng), nhưng **lại xuất hiện ở 10% đối tác nam**. Và nó cũng không thường tồn tại chung với các bệnh lí khác. Chỉ điều trị cho bạn tình khi bạn tình có triệu chứng, hoặc ở những trường hợp viêm âm đạo do nấm tái phát nhiều lần mà không phát hiện ra một nguyên nhân hay yếu tố nguy cơ nào khác.

## LỘ TUYẾN CỔ TỬ CUNG – CERVICAL ECTROPION

### Lộ tuyến cổ tử cung là một tình trạng sinh lý

Một SCJ nguyên thủy được thấy ở bé gái chưa dậy thì, ở tuổi dậy thì, đầu tuổi sinh sản và ở độ tuổi quanh mãn kinh.

Sự phát triển của lộ tuyến do sự gia tăng của nồng độ estrogen, các tế bào trụ tuyến của kênh cổ tử cung phát triển ra ngoài, đẩy vùng ranh giới giữa biểu mô trụ tuyến với biểu mô lát ra xa lỗ ngoài cổ tử cung (sự chênh lệch độ cao, màu sắc giúp nhận ra ranh giới này).

Ở tuổi 30, quá trình chuyển sản đã diễn ra và hình thành SCJ mới.

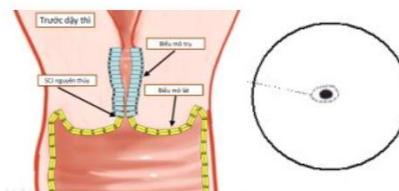
Quá trình chuyển sản là sự chuyển đổi hình thái và chức năng từ tế bào trụ sang tế bào lát tầng do sự kích thích của pH acid ở âm đạo. pH acid này ngăn cản sự phân bào của các tế bào trụ tuyến. Khởi đầu từ tế bào dự trữ cận trụ, và thường xuất phát từ SCJ nguyên thủy.

Các tế bào dự trữ cận trụ sẽ thay thế dần biểu mô trụ, tạo biểu mô lát non, chưa chẽ tiết được glycogen, cũng như không chẽ tiết được protein, và đặc trưng là không phân tầng. Sau đó, các tế bào biểu mô lát phân tầng và tạo nên biểu mô lát trưởng thành, hình thành SJC mới, nằm gần phía lỗ ngoài cổ tử cung hơn biểu mô nguyên thủy. Quá trình chuyển sản này có thể xảy ra đồng thời ở nhiều vị trí khác nhau trong vùng tử cung lộ tuyến.

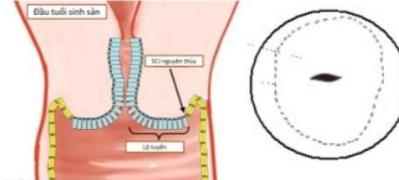
Đây cũng là vùng mà dễ bị tổn thương nhất khi nhiễm HPV, đặc biệt với các type nguy cơ cao như 16, 18.

Đôi khi, tế bào biểu mô trưởng thành phủ trên những tế bào trụ tuyến. Tế bào trụ tuyến này vẫn tiếp tục sản xuất nhầy, tạo ra một nang tuyến, gọi là nang Naboth, quan sát được qua soi cổ tử cung. Nếu có lỗ thông ra, thì được gọi nang có lỗ thông.

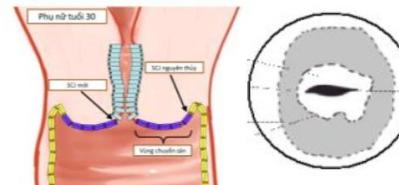
Đây là tiến trình sinh lý, không cần phải điều trị, trừ khi có biến chứng hay quá khó chịu. Lộ tuyến cổ tử cung tăng ở những phụ nữ đang độ tuổi mang thai, sinh sản, sử dụng hormone như thuốc ngừa thai uống.



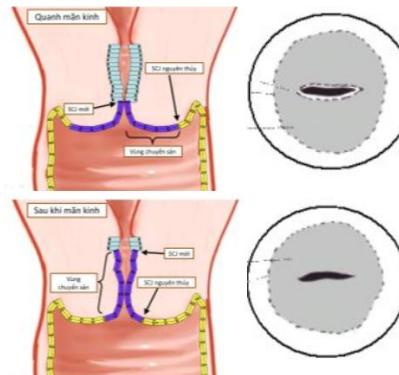
**Hình 4a:** Trước dậy thì SCJ nguyên thủy nằm sát lỗ ngoài cổ tử cung.



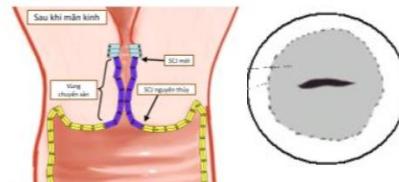
**Hình 4b:** Đầu tuổi sinh sản SCJ nguyên thủy nằm ở cổ ngoài cổ tử cung và cách xa lỗ ngoài cổ tử cung.



**Hình 4c:** Tuổi 30  
Hình thành SCJ mới do tiến trình chuyển sản.



**Hình 4d:** Quanh mãn kinh  
Bắt đầu tiến trình ngược lại với tuổi dậy thì. SCJ mới bị kéo vào trong



**Hình 4e:** Sau mãn kinh  
SCJ chạy ngược vào nằm trên lỗ ngoài cổ tử cung và cách biệt so với âm đạo. SCJ mới nằm hàn trong kênh

**Hình 4:** Dịch chuyển của SCJ nguyên thủy và của SCJ mới.

## HỆ THỐNG PHÂN LOẠI BETHESDA 2014

### ***Mục tiêu***

Nhằm thống nhất thuật ngữ mô tả tổn thương tế bào học.

Giúp việc quản lý trở nên đồng bộ hơn.

Trao đổi giữa bác sĩ giải phẫu bệnh với bác sĩ lâm sàng tốt hơn.

### ***Cách phân chia***

## TÀM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

*(Theo khuyến cáo của ACOG 2016, update 2020, USPSTF 2018, Uptodate)*

### **Chiến lược tầm soát**

Dự phòng cấp 1: chích ngừa HPV.

Dự phòng cấp 2: Tầm soát ung thư cổ tử cung.

Dự phòng cấp 3: Điều trị CIN.

**Đối với phụ nữ không có triệu chứng tử cung,** đã được chẩn đoán mô học tiền ung thư mức độ cao, chưa từng mắc ung thư cổ tử cung, chưa phơi nhiễm với diethylstilbestrol, không suy giảm miễn dịch.

Tuổi	Khuyến cáo	Ghi chú
<b>21 - 29</b>	Pap's test mỗi 3 năm	Mức độ A
<b>30 - 65</b>	<p><b>(ưu tiên)</b> Co-testing mỗi 5 năm  <i>(chấp nhận được)</i> Pap's test mỗi 3 năm.  <i>(thay thế)</i> HPV nhóm nguy cơ cao ban đầu (hrHPV) mỗi 5 năm</p>	Mức độ A
< 21 tuổi , > 65 tuổi đã tầm soát trước đó phù hợp, hay đã cắt tử cung	Không khuyến cáo thực hiện	Mức độ D <21 tuổi dù đã có quan hệ tình dục

- Tần suất ung thư cổ tử cung tăng dần và đạt đỉnh vào giữa độ tuổi sinh sản, bắt đầu giảm vào khoảng những năm 40 tuổi.
- Dưới 21 tuổi không tầm soát, **bất kể tình trạng QHTD**, vì:
  - Ung thư CTC hiếm ở < 21 tuổi.
  - Phơi nhiễm HPV genotype nguy cơ cao có thể dẫn tới sinh ung, nhưng quá trình này gồm nhiều giai đoạn, bao gồm cả thoái triển, mà tỉ lệ thoái triển cao ở nhóm này, nhờ đáp ứng miễn dịch mạnh.
  - Diễn tiến bệnh chậm.
  - Nếu có phát hiện CIN2, CIN3 mà điều trị, thì tăng nguy cơ biến chứng thai kì sau này.
- Đối với phụ nữ > 65 tuổi:
  - Tầm soát trước đó phù hợp: Trong 10 năm trước khi ngừng tầm soát, với test gần nhất được thực hiện trong vòng 5 năm trở lại, có:
    - 3 lần tế bào học liên tiếp âm tính; HOẶC
    - 2 lần cotesting liên tiếp âm tính

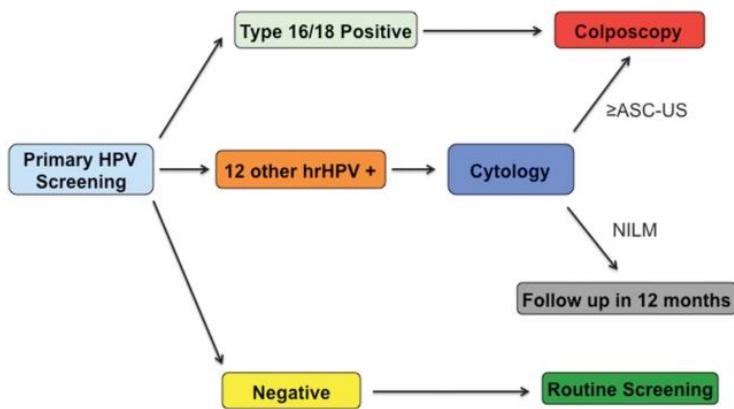
- Ví dụ: (1) BN đến lúc 66 tuổi, hỏi BS thì dùng co-testing hai lần trước đều âm tính, lần này tư vấn bệnh nhân không cần tầm soát nữa. (2) BN đến lúc 63 tuổi, tầm soát với tế bào học, 2 lần trước đã làm tế bào học đều âm tính, cần tư vấn nếu kết quả lần này âm tính, thì không cần tái khám để tầm soát ung thư CTC nữa.
- Nếu trước đó đã được chẩn đoán tiền ung thư (**CIN 2+**), được theo dõi và thoái lui, hoặc đã được điều trị, thì việc tầm soát theo dõi nên được thực hiện trong **vòng ít nhất 20 năm kể từ thời điểm kết quả dương tính cuối cùng, dù bệnh nhân có qua 65 tuổi.**
  - Ví dụ: BN nữ 55 tuổi phát hiện ra HSIL, CIN 2, được điều trị khoét chớp, thì theo dõi tới năm 75 tuổi luôn.
  - Nếu đã cắt tử cung toàn phần, **thì tầm soát bằng phết mỗm cựt.**
- Nếu **đã ngừng tầm soát thì không khởi động lại ở BN > 65 tuổi.**
  - Ví dụ: lần tầm soát cuối cùng là 62 tuổi, mà 67 tuổi không tầm soát thì sau đó không cần làm nữa.
  - Nếu phụ nữ chưa tầm soát đủ theo định nghĩa trên thì nên được tầm soát lâu hơn.

- Độ chính xác của các test:

- Theo USPSTF:
  - hrHPV và cotesting phát hiện nhiều ca CIN 3 hơn, tuy nhiên chúng có tỉ lệ dương tính giả cao hơn tế bào học đơn thuần, trong đó cotesting cao hơn.
  - Dương tính giả gấp nhiều ở phụ nữ < 30 tuổi hơn, vì có tỉ lệ HPV dương tính thoáng qua cao hơn. **Đó cũng là lí do không sử dụng cotesting cho phụ nữ < 30 tuổi.**
  - Có nghiên cứu so sánh tầm soát bằng hrHPV 3 năm và 5 năm thì thấy 2 chiến lược này có hiệu quả như nhau, mà mỗi 3 năm thì cần làm nhiều test hơn, nên **USPSTF khuyến cáo tầm soát hrHPV mỗi 5 năm.**
- Nguy cơ của tầm soát:
  - Dương tính giả khiến việc xử trí quá tay, tổn kém về kinh tế.
  - Phụ nữ nhận kết quả hrHPV dương tính lo lắng, giảm sút chức năng xã hội.
  - Chảy máu, đau, nhiễm trùng, thất bại trong chẩn đoán (vì lấy mẫu không đủ).

**Chiến lược tầm soát bằng hrHPV ban đầu theo ASCCP 2015 (Interim Guideline)**

- hrHPV test âm tính cho dự báo tốt hơn về không có CIN3+ so với tế bào học đơn thuần.
- Thời điểm bắt đầu tầm soát là 25 tuổi.



**Fig. 1.** Recommended primary HPV screening algorithm. HPV, human papillomavirus; hrHPV, high-risk human papillomavirus; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy.

Huh. Primary hrHPV Screening Interim Guidance. Obstet Gynecol 2015.

- Nếu kết quả âm tính thì thời gian làm lại hrHPV không sớm hơn 3 năm, có thể từ 3-5 năm.
- Nếu kết quả dương tính với HPV không phải type 16, 18, và kết quả té bào học sau đó âm tính, thì **theo dõi lại sau 12 tháng với hrHPV.**

### Các kỹ thuật xét nghiệm tầm soát

- Diethylstilbestrol: là một estrogen tổng hợp, nhằm bổ sung estrogen cho phụ nữ, đã bị FDA cấm bán từ năm 1971.

#### HPV tests used for cervical cancer screening and surveillance<sup>[1,2]</sup>

Approved indication	Commercial name	Assay target*	DNA/RNA
<b>Cotest</b> (use only in combination with cervical cytology)	Aptima <sup>¶</sup>	Pooled detection of 14 high-risk HPV subtypes <sup>Δ</sup>	RNA
	Aptima HPV 16 and 18/45 <sup>¶</sup>	Specifically reports on the presence or absence of HPV 16 and 18/45	
	Cervista HPV HR <sup>¶</sup>	Pooled detection of 14 high-risk HPV subtypes <sup>Δ</sup>	DNA
	Cervista HPV 16/18 <sup>¶</sup>	Pooled detection of 14 high-risk HPV subtypes <sup>Δ</sup> and specifically reports on the presence or absence of HPV 16 and 18	
	Hybrid Capture 2 (HC2) <sup>¶</sup>	Pooled detection of 13 high-risk HPV subtypes <sup>§</sup>	
<b>Primary test</b> (use without concurrent cervical cytology)	Cobas HPV <sup>¶</sup>	Pooled detection of 12 high-risk HPV subtypes <sup>¶</sup> and specifically reports on the presence or absence of HPV 16 and 18	DNA
	BD Onclarity <sup>¶</sup>	Specifically reports on the presence or absence of 14 high-risk HPV subtypes <sup>Δ</sup> (individual results for 6 HPV subtypes [16, 18, 31, 45, 51, and 52] and grouped results for the remaining subtypes [33/58, 35/39/68, and 56/59/66])	
	Cepheid Xpert HPV <sup>¶</sup>	Pooled detection of 11 high-risk HPV subtypes <sup>¶</sup> and specifically reports on the presence or absence of HPV 16 and 18/45	
	Qiagen careHPV <sup>¶</sup>	Pooled detection of 14 high-risk HPV subtypes <sup>¶</sup>	

HPV: human papillomavirus; HR: high-risk.

\* A positive pooled result indicates that at least one high-risk HPV subtype was detected. The test cannot identify the HPV subtype or whether one or more HPV subtypes are present, unless otherwise indicated.

¶ US Food and Drug Administration approval.

Δ The 14 high-risk HPV subtypes include 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

§ The 13 high-risk HPV subtypes include 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68.

¥ World Health Organization prequalified.

¶ The 11 high-risk HPV subtypes include 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

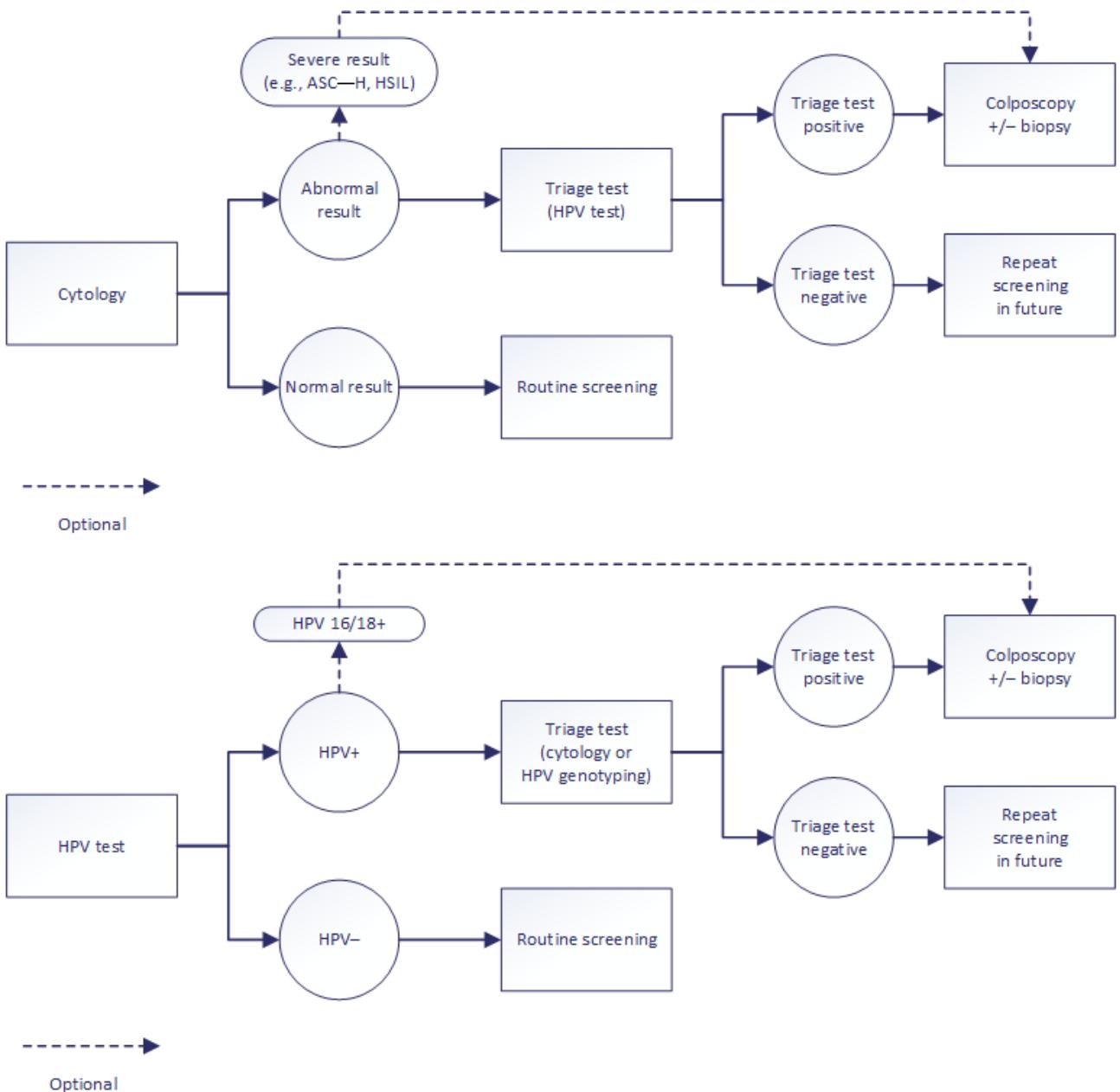
### Các điều kiện để thực hiện tầm soát té bào học

Để có kết quả té bào học tốt nhất, cần đảm bảo các yếu tố sau:

- (1) Hiện tại không có kinh, hay ra huyết âm đạo.
- (2) Không có tình trạng viêm âm đạo, cổ tử cung cấp tính.
- (3) Không thụt rửa âm đạo, giao hợp trong vòng 48 tiếng trước khi thực hiện.
- (4) Không đặt thuốc âm đạo trong vòng 3 ngày trước khám.
- (5) Không khám âm đạo bằng tay, không dùng dầu bôi trơn trước đó.
- (6) Phụ nữ mãn kinh nên dùng estrogen vài ngày trước khi khảo sát.

Bệnh nhân đến khám tầm soát, lỡ biết có thai, thì vẫn tầm soát cho bệnh nhân được, không cần hẹn tái khám sau, vì lợi ích lớn hơn hấn nguy cơ mất thai. Nếu kết quả HPV dương tính, thì cũng không cần phải lo lắng về việc lây nhiễm cho thai.

**Theo CADTH (Canadian)**



## Human Papillomas Virus (HPV)

### Sơ lược về HPV

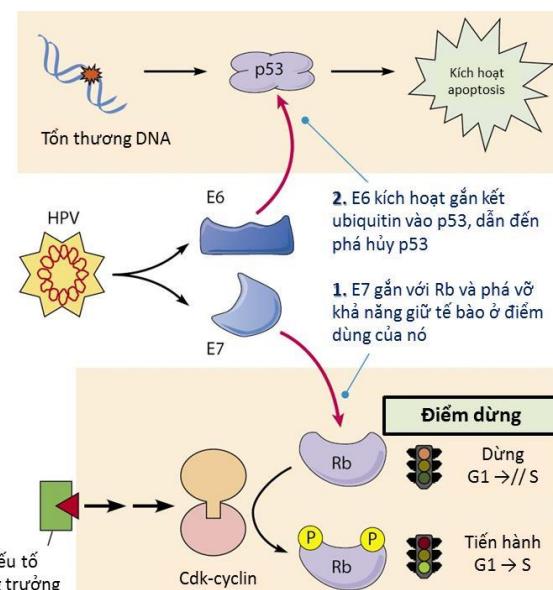
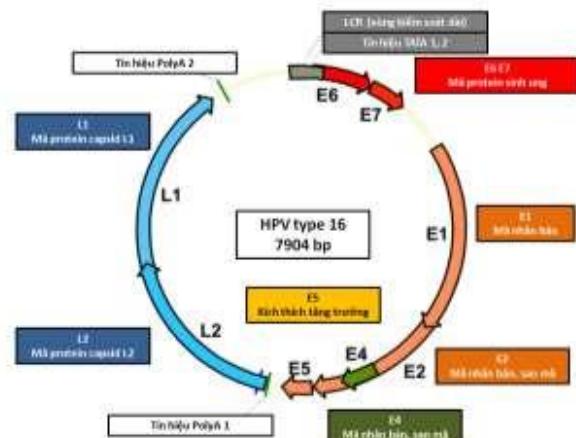
HPV là một virus có DNA vòng, cấu trúc vỏ Capsid khá bền với môi trường xung quanh. Bộ khung của nó có 72 capsome hình sao 5 cánh, bản chất là L1 là một pentamer giúp bám dính, L2 nâng đỡ L1. Được quy định bởi gene L1 và L2.

DNA có nhiều vùng lưu trữ thông tin, trong đó có 2 vùng mã hóa **protein E6 và E7**, có thể gắn với các gene **p53 (E6)** và **pRb (E7)** ở tế bào cổ tử cung, đóng vai trò quan trọng trong việc sinh ung, lần lượt trở thành tế bào bất tử, và kích hoạt tế bào tăng trưởng không kiểm soát.

HPV có thể chia làm 2 nhóm chính: (1) ái lực lên da bàn tay, bàn chân, (2) cơ quan đích là niêm mạc: môi, miệng, đường hô hấp, biểu mô sinh dục.

Ở nhóm ái lực với da, có thể gây ra: mụn cóc (keratin dày lên) ở bàn tay và bàn chân, tự thoái triển sau 1-5 năm. Ở nhóm niêm mạc, bệnh Heck do HPV13 gây ra, là tăng sinh cục bộ trong niêm mạc miệng; u nhú thanh quản ở trẻ em, khi sinh qua ngả âm đạo.

**HPV có liên quan** đến ung thư cổ tử cung và những tổn thương tiền ung thư được chia thành 2 nhóm, và được coi là **nguyên nhân ung thư cổ tử cung**.



(1) Nguy cơ thấp: **6, 11, 42, 43, 44**.

(2) **Nguy cơ cao**: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 và 70.

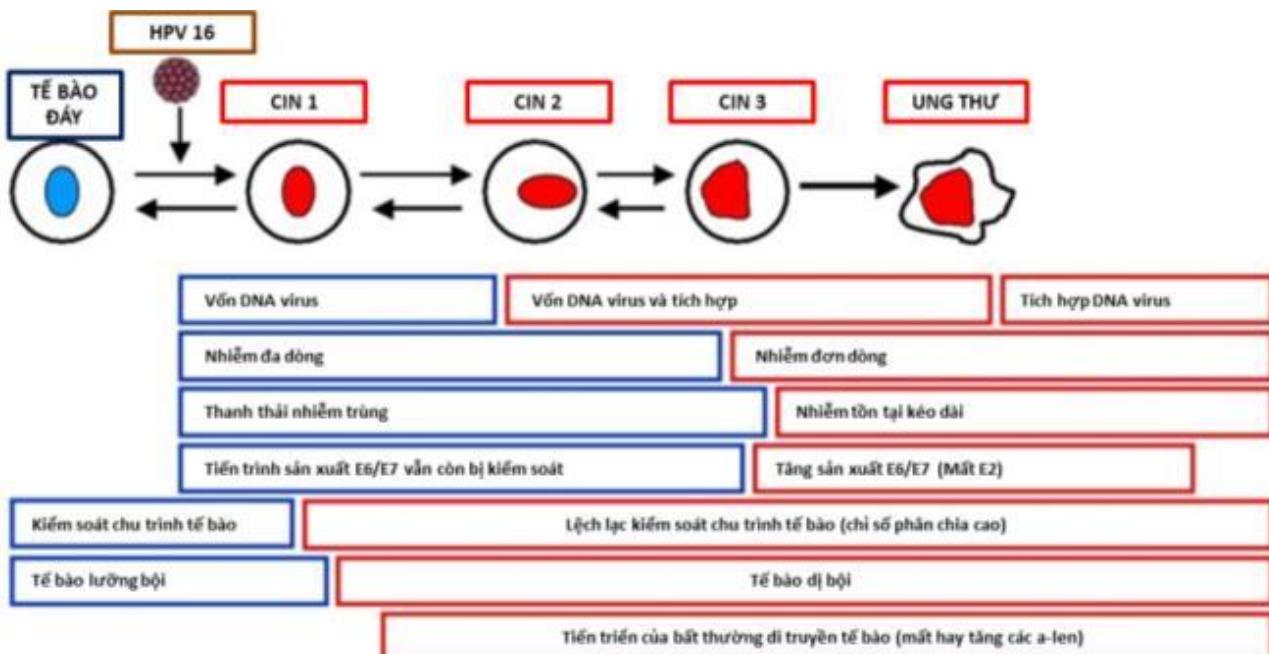
Do đó, nếu kết quả xét nghiệm trả là âm tính với các type nguy cơ cao, hay âm tính với 16, 18 thì vẫn còn các nhóm nguy cơ cao khác. Và nhớ rằng, **phần lớn nhiễm HPV là lành tính**.

HPV qua đường âm đạo có thể gây ra: (1) mụn cóc sinh dục, (2) HPV không hoạt động – tế bào học bình thường, (3) HPV dẫn đến sự thay đổi tế bào tân sinh.

**HPV nhiễm kéo dài khi nhiễm > 2 năm.**

HPV 16 là nguyên nhân sinh ung cao nhất, chiếm 55-60%. HPV 18 đứng hàng 2 với 10-15% ung thư cổ tử cung. Ngoài ra, HPV 31, 45 cũng gặp nhiều. **Đối với 1 triệu người mắc HPV bắt kி,**

10% sẽ có tế bào học cổ tử cung bất thường, trong nhóm đó, 8% sẽ diễn tiến CIN 3 và 1.6% sẽ diễn tiến thành ung thư cổ tử cung xâm lấn.



Thời gian nhiễm HPV có vai trò trong việc hình thành ung thư, với 1-2 năm sau khi nhiễm. Thời gian tồn tại tùy thuộc vào đáp ứng miễn dịch, với tỉ lệ thanh thải giảm dần theo tuổi, mạnh nhất là trước 21 tuổi với tỉ lệ 85-90% sau 8-24 tháng. E6 và E7 sẽ tích hợp vào gene của tế bào niêm mạc cổ tử cung, **E6 gây phân hủy protein p53**, và **E7 gắn vào làm bất hoạt protein Rb**. Cả p53 và Rb đều là 2 gate keeper, kiểm soát phát triển tế bào. Type 16 tồn tại lâu nhất, và 80% bị loại trừ hoàn toàn.

Lứa tuổi mắc HPV nhiều nhất là 20 tuổi, sau đó giảm dần theo tuổi. Trái ngược với đã nói ở trên, nếu mắc trên 30 tuổi, khả năng thanh thải miễn dịch thấp, dẫn đến tỉ lệ HSIL ở lứa tuổi này cao hơn bình thường.

Khả năng **tích hợp gene HPV vào genome của tế bào bắt đầu từ CIN2**, hoàn toàn ở **CIN3 và tỉ lệ đảo ngược rất thấp ở CIN3**. Gene E6 và E7 là điều kiện cần, còn điều kiện **đủ** là khiếm khuyết **đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào**.

### Xét nghiệm chẩn đoán HPV

#### Tế bào học cổ tử cung

*Conventional based cytology* có độ nhạy thấp, < 60%. Còn *liquid-based cytology* với HPV DNA PCR giúp cải thiện độ nhạy, trả kết quả với HPV nguy cơ thấp và nguy cơ cao (ở trên) (giải trình tự E6, E7). Độ nhạy của HPV-DNA PCR cao, với chỉ cần 10-200 copies là cho kết quả dương tính.

*Tế bào Koilocytes* là tế bào đặc trưng cho nhiễm HPV (sách ghi là LSIL luôn), nhưng phết không có thì không loại trừ được.

### Mụn cóc sinh dục – Condyloma acuminatum

Không triệu chứng, sẩn mụn màu hồng tươi, tự thoái triển sau 3-4 tháng. Do type 6, 11 gây ra.

Có thể điều trị bằng cắt bỏ, hoặc thoa thuốc tại chỗ với 0.5% podophyllin, 5% imiquimod.

Chẩn đoán phân biệt: Sẩn dạng Bowenoid do HPV 16, 18 (nếu sẩn nâu đỏ).

## Vaccine HPV

### *Cơ chế sản xuất*

#### Các loại vaccine

- Hiện tại có 3 loại vaccine là nhị giá – Cervarix (16, 18), tứ giá – Gardasil (16, 18, 6, 11), cửu giá – Gardasil 9 (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11) – **trong đó 6 với 11 là sùi mào gà.**

- o Dù khởi động bằng nhị giá hay tứ giá, nhưng kết thúc bằng cửu giá đều được và có hiệu quả miễn dịch tương đương.
  - o 31,33,25,52,58 chịu trách nhiệm trong 15% trường hợp, còn 16, 18 trong 66% trường hợp.

- *Cơ chế tạo thành vaccine*

- o Công nghệ tái tổ hợp cho ra **virus-like particles (VLPs) từ purified L1-protein**, do protein L1 là thành phần chính và tạo đáp ứng miễn dịch mạnh.
  - o Sau khi các monomer và pentamer tạo ra, chúng sẽ lắp ráp lại tạo thành bộ capsid hoàn chỉnh của HPV, nhưng không có lõi DNA virus.
  - o Sau đó được đưa vào *Saccharomyces cerevisiae* để sản xuất, sau đó các VLPs tinh khiết được ché tách ra, đưa vào dung dịch chứa nhôm để ổn định.

- **Đây là vaccine bất hoạt (*inactivated vaccine*) (theo CDC, mà không hiểu vì sao). Còn theo UK thì nó là vaccin tái tổ hợp.**

- Sau khi vào máu, VLPs sẽ được nhận diện bởi lympho B, và hỗ trợ bởi lympho T. Tạo miễn dịch dài hạn, chuyên biệt cho từng type HPV (không phản ứng chéo).

– Vaccine tứ giá Gardasil 4 đã được chứng minh hiệu quả trên CIN2+ do 18, CIN3 do 16 hoặc 18, tạo miễn dịch sau 6 năm, hay hiệu quả trên tân sinh biểu mô âm đạo/âm hộ, còn *nhi giá Cervarix* không được chứng minh.

So sánh vaccine HPV nhị giá và tứ giá		
Thông số	Vaccine HPV tứ giá	Vaccine HPV nhị giá
Thời gian theo dõi	36 tháng (nâng cao)	15 tháng (tạm thời)
Type bảo vệ	6, 11, 16, 18	16, 18
Hiệu quả trên <b>CIN 2<sup>+</sup></b> do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên <b>CIN 2<sup>+</sup></b> do 16	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên <b>CIN 2<sup>+</sup></b> do 18	Đã được chứng minh	Chưa chứng minh
Hiệu quả trên <b>CIN 2</b> do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên <b>CIN 3</b> do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Chưa chứng minh
Hiệu quả điều trị	Không	Không
Hiệu quả trên tân sinh biểu mô âm hộ	Đã được chứng minh	Chưa được báo cáo
Hiệu quả trên tân sinh biểu mô âm đạo	Đã được chứng minh	Chưa được báo cáo
Hiệu quả trên mụn cóc sinh dục	Đã được chứng minh	Không phải là mục tiêu
An toàn sau 6 năm theo dõi	An toàn	An toàn
Tính chấp nhận (dung nạp)	Chấp nhận	Chấp nhận
Thời gian bảo vệ	5-6 năm	5-6 năm
Tạo miễn dịch ở vị thành niên	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Tạo miễn dịch ở nữ lớn tuổi hơn	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Ký ức miễn dịch sau 6 năm	Đã được chứng minh	Chưa báo cáo

**Bảng 1:** So sánh vaccine HPV nhị giá và tứ giá

Các thông số tô màu sậm là những thông số có sự khác biệt giữa vaccine nhị giá và tứ giá

## SỰ CHUYỂN SẢN VÀ DỊ SẢN

### Tiến trình chuyển sản

SCJ – squamocolumnar junction là nơi xuất phát của quá trình chuyển sản, tiến về phía lỗ ngoài cổ tử cung. Có hai lý thuyết về sự chuyển sản là: (1) Sự biến đổi mô hóa của các tế bào lát mới có nguồn gốc từ biến đổi lát cũ trước đó, (2) Tế bào dự trữ cận trụ (*subcolumnar cell*) với nguồn gốc chưa rõ ràng. Trong đó, chuyển sản bắt đầu từ **các tế bào dự trữ cận trụ**.

Các yếu tố kích hoạt: pH acid, hormone (tỉ số *progesteron/estrogen cao*), yếu tố môi trường.

Tế bào chuyển tiếp non dễ bị tác động của các yếu tố môi trường, HPV gây ra hiện tượng chuyển sản. Vùng giữa SCJ cũ và mới được gọi là vùng chuyển tiếp.

Yếu tố nguy cơ của hình thành dị sản cổ tử cung:

- Có nhiều hơn 1 bạn tình.
- Lần đầu QHTD < 18 tuổi.
- Bạn tình nam có bạn tình bị ung thư cổ tử cung.
- Hút thuốc lá
- Nhiễm STDs, HIV
- DES.
- Ghép cơ quan.
- Tiền sử CIN hoặc CIS, PAP test không thường xuyên hoặc không làm Paps.

### Lộ tuyến cổ tử cung – Cervical Ectopion

Vùng cổ tử cung lộ tuyến dễ bị ảnh hưởng bởi *Chlamydia* hay *Gonorrhoea*.

Lộ tuyến không cần phải điều trị trừ khi ảnh hưởng nặng nề đến hoạt động hàng ngày.

### Sự diễn tiến tế bào học

Các loại chuyển sản, dị sản, tăng sinh biểu mô được phân biệt với nhau về kích thước tế bào, tỉ lệ giữa nhân:bào tương, phạm vi và lượng tế bào dị sản. Kích thước tế bào giảm dần từ CIN1, CIN2, CIN3, nhân to lên (gấp 3 lần tế bào bình thường ở LSIL) hoặc giữ nguyên làm tỉ lệ giữa nhân:bào tương tăng dần (1/3 đến 1/2 và hơn nữa ở CIN3). Lớp biểu mô được chia làm 3 phần, CIN1 ở 1/3 dưới, 2/3 là CIN2, toàn bộ biểu mô (>2/3 là được nghỉ?) là CIN3 (*cervical intraepithelial neoplasia*)

Theo thuyết cổ điển, sự phát triển của tăng sinh sẽ theo bậc thang, từ CIN1 đến CIN2 đến CIN3. Tuy nhiên, có những trường hợp xuất hiện CIN2, CIN3 mà không có CIN1. CIN1 diễn tiến thành CIN2 hoặc CIN3 sau 2 năm khoảng 13%, đa số sẽ thoái triển tự nhiên. Trong khi đó, chỉ có **40%** CIN2 thoái triển tự nhiên, và rất hiếm khi CIN3 tự thoái triển.

Hiện nay, **diễn tiến của dị sản niêm mạc cổ tử cung dựa vào bốn yếu tố sau:**

- (1) Khả năng sinh ung của type HPV.
- (2) Khả năng thải trừ miễn dịch HPV của cơ thể.
- (3) Tiến trình tích hợp gene sinh ung (E6, E7) vào tế bào, đóng vai trò **quyết định**

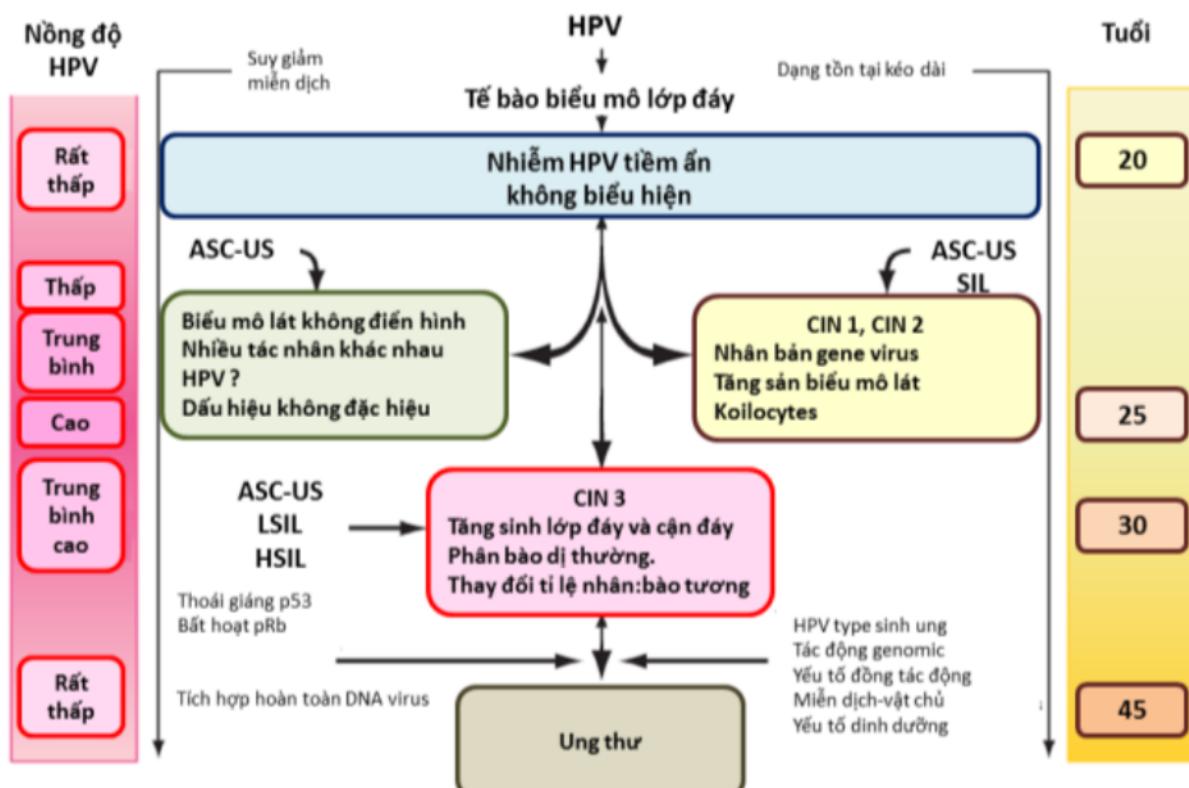
(4) Không theo bậc thang nữa, mà có thể theo nhảy cóc.

### ASC-US

#### *LSIL – Low-grade squamous intraepithelial lesion*

Có sự liên quan mật thiết giữa LSIL và hoạt động của HPV, có tỉ lệ nhiễm HPV và tỉ lệ hPV hoạt động cao ở trên những tổn thương này. Tổn thương tế bào học đặc trưng với nhiễm HPV-DNA là koilocytes.

### HSIL



**Hình 11: Tiến triển không theo dòng trình tự cổ điển**

Theo tiến trình cổ điển, có thể thấy được nồng độ HPV tăng dần theo các đợt sản, nhưng khi xuất hiện ung thư, nồng độ HPV xuống rất thấp, vì lúc này đã tích hợp hoàn toàn vào tế bào rồi.

Điễn tiến từ đợt sản đến ung thư kéo dài, âm thầm, nên phù hợp cho một chương trình tầm soát ung thư định kỳ.

Loại	ASC-US	LSIL	HSIL	AIS
<b>Thoái triển</b>	Phần lớn (65%)	(47%)	(35%)	Không liên tục, đa ổ, và không loại trừ được
<b>Điễn tiến ung thư</b>	0.1-0.(0.25%)	(0.15 %)	(1.44 %)	
<b>Thành/tồn tại CIN2, CIN3 (HSIL)</b>	6.4 – 11.9% (7%)	(20 %)	(23 %)	hoàn toàn <b>ung thư xâm lấn</b> .

<b>Khi kèm HPV(+)</b>	Nguy cơ tăng rõ rệt ( <b>15-27%</b> )	Không có giá trị, vì <b>90% đã kèm HPV (+) rồi</b>	Không quan trọng vì nguy cơ diễn tiến đều cao cho dù HPV âm/dương tính	10% vẫn diễn tiến thành ung thư xâm lấn khi điều trị bảo tồn và bờ phẫu thuật âm tính
-----------------------	---------------------------------------	--	--	---

( ): diễn tiến sau 24 tháng

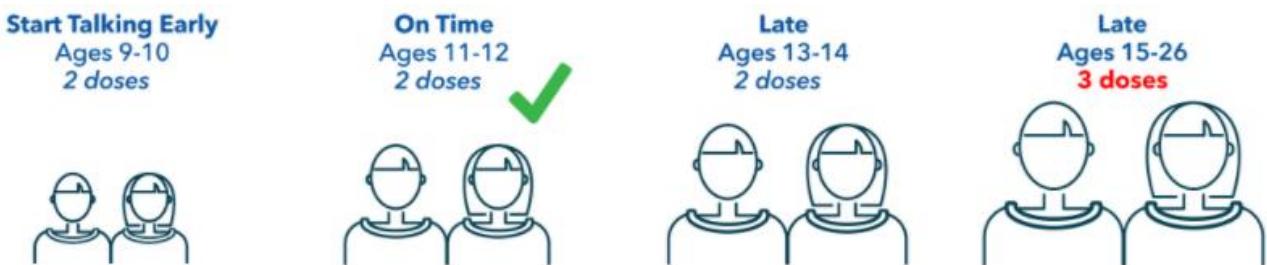
Cả ASC-US, LSIL, HSIL đều phần lớn thoái triển sau theo dõi 24 tháng hết.

*Rationale:* The 2012 guidelines allow treatment without biopsy-proven histologic confirmation include patients who have HSIL cytology independent of HPV status. In the KPNC data set, the 25% to 59% risks strata includes patients with the following results and immediate CIN 2+/CIN 3+ risks, respectively: (a) HPV-negative HSIL cytology: 47%/25%; (b) HPV-positive ASC-H cytology: 50%/26%; (c) HPV-positive AGC (all categories): 40%/26%; and (d) HPV-positive HSIL cytology: 77%/49%. Using this threshold, 2.8 patients will undergo excisional procedures for every CIN 3+ treated.

## TIÊM NGỪA VACCINE HPV

(tham khảo CDC)

### Tuổi tiêm ngừa



**CDC khuyến cáo: Cả nam và nữ, bất kể đã QHTD hay chưa.**

- Bắt đầu tiêm ngừa: 11-12 tuổi.
- Tiêm sớm: từ lúc tròn 9 tuổi.
- Giới hạn trên: 26 tuổi.
- Tóm lại khuyên cáo: 11-26 tuổi, mở rộng từ 9 tuổi trở lại.
- 26-45 tuổi: Không khuyến cáo vì:
  - Hiệu quả giảm sút do hầu hết đã phơi nhiễm với HPV trong hoạt động tình dục rồi.
  - Có lẽ là nếu BN chưa từng quan hệ tình dục thì vẫn xem xét tiêm được (ý Long).
  - Nếu BN chưa tiêm đủ liều trước đó thì vẫn có thể tiêm.
  - Cần nhắc giữa lợi ích của việc tiêm ngừa và chi phí.
  - Cần giải thích với BN: Sẽ ngừa những type chưa từng gặp, nhưng không đảo ngược các tổn thương đã xảy ra rồi.
  - **Phụ nữ có thai nên hoãn tiêm ngừa cho đến khi hoàn thành thai kì.** Các bằng chứng hiện tại cho thấy vaccine HPV không gây vấn đề gì lên trẻ sinh ra, nhưng cần theo các nghiên cứu nữa. Do đó, CDC khuyến cáo nên hoãn tiêm cho tới khi mang thai xong, và việc tiêm vaccine trong mang thai không phải là chỉ định chấm dứt thai kì.
- Vaccine này sử dụng an toàn cho phụ nữ cho con bú.

### Phác đồ tiêm ngừa

- Lưu ý là tính tuổi tiêm là tuổi chích mũi đầu tiên, chứ không phải chích mũi cuối cùng.
  - Ví dụ: Tiêm mũi đầu lúc 14 tuổi 9 tháng, thì vẫn tính là phác đồ 2 mũi.
- **Phác đồ 2 liều:**
  - Đối với trẻ từ 9 – 15 tuổi, vì: Miễn dịch ở tuổi này tốt, nên nghiên cứu cho thấy phác đồ 2 liều cho đáp ứng miễn dịch tốt tương đương hoặc tốt hơn với phác đồ 3 liều ở trẻ > 15 tuổi.
  - Cách tiêm:
    - **Mũi 2 thường cách mũi 1 từ 6 – 12 tháng.**

- **Minimum interval:** 5 tháng. Nghĩa là tiêm mũi 2 trong vòng 5 tháng sau khi tiêm mũi 1 thì phải tiêm mũi 3, mũi 3 này cách mũi 2 cũng ít nhất 5 tháng.
- **Maximum interval:** Không có. Nghĩa là cứ tiêm mũi 2 sau mũi 1 ít nhất 5 tháng là được. 1 năm, 2 năm, 3 năm sau tiêm vẫn có hiệu quả.

- **Phác đồ 3 liều:**

- Đôi với người 15 tuổi 1 ngày đến 26 tuổi (có thể áp dụng cho người trên 26 tuổi nhưng không có khuyến cáo).
- Đôi tượng suy giảm miễn dịch từ 9 – 26 tuổi.
- Cách tiêm:

- Thông thường: 0, 1-2 tháng, 6 tháng.

▪ **Minimum interval:**

- Mũi 1 và mũi 2: 4 tuần.
- Mũi 2 và mũi 3: 12 tuần.
- Mũi 1 và mũi 3: 5 tháng.
- Nếu mà tiêm sớm thì sẽ phải lặp lại mũi đó với minimum interval như trên. Ví dụ: tiêm mũi 1, 2 rồi, mà mới 4 tháng cách mũi 1 đi tiêm, thì coi như đó là mũi 2, 12 tuần sau tiêm lại mũi 3.

▪ **Maximum interval:** Tương tự phác đồ 2 liều.

- Đã tiêm đủ liều rồi, thì sau này lặp lại là không cần thiết, với những bằng chứng hiện tại cho thấy không có hiệu quả hơn.
- Chỉ cần tiêm mũi 1 trước 26 tuổi, các mũi sau hoàn thành sau 26 tuổi vẫn được, hiệu quả tương đương.
- Vaccine nhị giá không được dán nhãn cho bé trai.
- Dị ứng với nấm men là chống chỉ định của tứ giá và cửu giá.
- Đã hoàn thành liệu trình với vaccine nhị giá, không cần tiêm lại với tứ giá hay cửu giá.

**Đáp ứng miễn dịch**

Tùy thuộc vào từng cá nhân. Nghiên cứu tạo kháng thể từ 9-45 tuổi lận.

Tham khảo Uptodate 2021, chuyển đổi huyết thanh đạt tỉ lệ rất cao, 92-100% ở nữ, 99-100% ở nam. Với hiệu giá kháng thể cao hơn ở người trẻ tuổi, từ 9-15 tuổi có lượng kháng thể cao gấp đôi.

Thời gian hiệu quả: Chưa có số liệu cụ thể, với những nghiên cứu theo dõi tới 10 năm thì thấy kháng thể vẫn tồn tại để bảo vệ hiệu quả, có thể còn kéo dài hơn nữa.

## SOI CỔ TỬ CUNG – COLPOSCOPY

### Kỹ thuật soi cổ tử cung

Soi cổ tử cung nên được tiến hành vào **ngày 8 – ngày 12 của chu kỳ kinh**, thường là 3 ngày sau khi sạch kinh. Lý do vì?

Hệ thống kính:

- Hai thị kính.
- Một vật kính thay đổi tiêu cự được 200 – 350 mm, giúp độ phóng đại 0.6-1.6x.
- Nguồn sáng: 30W, halogen hoặc đèn LED, và được trang bị kính lọc ánh sáng (RED-free hay green filter để có thể quan sát được mạch máu).

### Nguyên tắc soi

- Soi bằng dung dịch NaCl 0.9% trước (không chuẩn bị)
- Acid acetic 5% kết tủa protein/acid amine được sinh ra từ tế bào biểu mô tuyến và biểu mô chuyển sản, vùng đó sẽ chuyển thành màu trắng.
- Lugol 1% bản chất là Iodine, phản ứng với glycogen tạo phức màu vàng sậm. Lugol (+) khi **biểu mô tuyến** bắt màu vàng sậm, Lugol (-) khi vùng đó là biểu mô lát chưa trưởng thành, hay biểu mô chuyển tiếp (không sản xuất glycogen).

### Mô tả bất thường

Bất thường ở cổ tử cung phát hiện qua soi CTC được chia làm ba mức độ (grade):

- **Độ (Grade) 1:** Những thay đổi nhỏ (minor change), gợi ý tình trạng lành tính hoặc tồn thương mức độ thấp.
- **Độ (Grade) 2:** Những thay đổi lớn (major changes), dự đoán có tồn thương mức độ cao (high-grade).
- **Những thay đổi không đặc hiệu (non-specific changes):** Có thể tìm được ở cả tồn thương tăng sinh và tồn thương lành tính.

**Inadequate colposcopy** nghĩa là khi soi cổ tử cung, cổ tử cung không được bộc lộ đầy đủ do bị teo hẹp hoặc sẹo âm đạo, hoặc do các yếu tố như chảy máu quá nhiều hoặc viêm:

- If there is any suspicion of invasive cancer, either **multiple punch biopsies should be obtained blindly or colposcopy should be repeated** under general/regional anaesthesia.
- If the cervix cannot be exposed because of severe atrophic vaginitis or severe inflammation, then medical treatment is needed with estrogen vaginal cream and antibiotics, respectively, followed by repeat colposcopy. (*Estrogen thoa 4 tuần, ngưng 1 tuần rồi tái khám*).

**Unsatisfactory colposcopy** liên quan đến Vùng chuyển tiếp loại 3.

Phân loại vùng chuyển tiếp (*transformation zone*):

- **TZ type 1:** Thấy được toàn bộ TZ và chỉ nằm ở cổ ngoài cổ tử cung.

- **TZ type 2:** Thầy được toàn bộ TZ **và TZ nằm 1 phần hoặc toàn bộ** ở trong kēnh tử cung.

**TZ type 3:** TZ nằm ở trong kēnh tử cung và **chỉ thầy được 1 phần.**

- Type 2 và type 3 có thể kết luận được khi đặt mỏ vịt (speculum), không cần phải soi.

#### **Độ tổn thương trên soi kēnh tử cung**

Mức độ tổn thương thường được dựa vào sự thay đổi acetowhite (độ bắt màu), sơ đồ mạch máu (pattern), và khả năng bắt màu lugol.

Đối với AGC, AIS thì tổn thương thường không thấy được trên soi cổ tử cung, nghĩa là soi cổ tử cung bình thường.

*Đô 1*

Abnormal colposcopic findings – Grade 1 (minor) changes



The colposcopically visible abnormalities on the cervix are categorized into grade 1 (minor) changes, grade 2 (major) changes, or non-specific changes. These gradations take into consideration the acetowhite changes, blood vessel patterns (if any), and the changes after application of Lugol's iodine. However, acetowhiteness is the most important change to be observed. Grade 1 changes suggest benign conditions or low-grade lesions, whereas grade 2 changes are indicative of high-grade lesions. The non-specific findings are the conditions that may be associated with neoplastic lesions but are also seen in benign conditions.

The grade 1 or minor changes may include any of the following features.

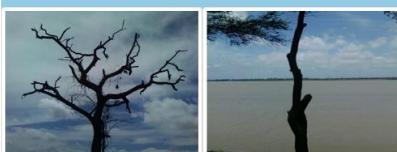
- Thin acetowhite epithelium:** The density of the acetowhite area usually increases with the severity of the lesion. The interpretation of the severity of the acetowhiteness is very subjective. A thin acetowhite area that is indistinct or transparent or patchy is most likely due to immature metaplasia or inflammation. A thin but opaque acetowhite area can be due to subclinical papillomavirus infection (SPI) or CIN1, or even metaplasia. Acetowhiteness that is in between transparent and opaque is considered to be "milky" and is usually due to a CIN1 lesion.



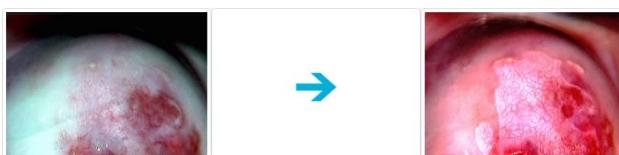
- Irregular, geographical border:** If the margin of the acetowhite area is indistinct or irregular (geographical), the lesion is likely to be metaplasia or SPI or CIN1. The more regular the border of the acetowhite area is, the more likely it is that the acetowhite area represents a high-grade lesion.



**Normal blood vessels** of the cervix have the branching pattern of a tree, with a central stem from which smaller branches spread out. As the branches divide, they become thinner. Sometimes the vessels are like the roots of a tree. In contrast, atypical vessels suddenly appear and disappear, have truncated branches ("pollarded tree") or no branches, and have uneven calibres. Prominent but normal vessels are seen over an ectropion, over nabothian follicles, and in an inflamed cervix. A network of capillaries or fine hairpin-like blood vessels may be visible at the periphery of the cervix over the original cervical squamous epithelium. These are normal vessels. However, blood vessel patterns can be most confusing, and the colposcopist should rely more on the acetowhite changes to interpret the findings. Apparently abnormal vessels without any dense acetowhite lesion or erosion in the background have a doubtful value.



- Fine mosaic:** Sometimes the blood vessels in the stroma are visible as a network of fine capillaries of uniform calibre on the surface. This is known as **fine mosaic**. Fine mosaic is a common feature of metaplastic epithelium but may also be seen in SPI and CIN1.



- Fine punctuation:** Sometimes small capillary projections from the stromal capillary network extend towards the surface. Such normal capillary projections appear as tiny, uniformly spaced red dots on colposcopy and are called fine punctations. Fine punctations are commonly seen in an inflamed cervix or immature metaplasia. They are sometimes visible in SPI and CIN1 lesions also.



**Note:** The blood vessels constrict because of the influence of acetic acid, and the opaque acetowhite epithelium often hides them. As a result, the blood vessels are no longer seen after application of acetic acid. The blood vessels become visible again when the effect of the acetic acid wears off, after a few minutes. The blood vessels should be assessed (with a green filter) once before application of acetic acid and again a few minutes after application of acetic acid, if there is an acetowhite area.



## Abnormal colposcopic findings – Grade 2 (major) changes

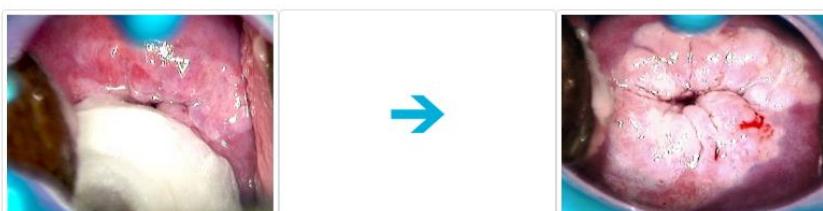


The grade 2 or major changes indicate the presence of high-grade lesions and may include any of the following features.

- **Dense acetowhite epithelium:** A distinct dense and opaque white area after application of acetic acid is suggestive of HSIL (CIN2 or CIN 3). The colour is typically “oyster white” or greyish white. The dense, thick acetowhite area is also known as stearin (fat in its solid form) in the Swede scoring system.



- **Rapid appearance of acetowhitening:** It is important for the colposcopist to note real-time changes while applying acetic acid to the cervix. If the white patch appears within a few seconds of application of acetic acid and persists for a long time, the acetowhite patch is most likely due to CIN2/CIN3 or invasive cancer. In contrast, a white patch that appears slowly and disappears rapidly is usually due to a non-neoplastic condition or low-grade lesion.



- **Cuffed crypt (gland) opening:** A normal crypt opening appears as a black dot surrounded by a thin acetowhite rim in the transformation zone. If the crypt opening is large and the acetowhite rim is dense white and is raised from the surface (like a doughnut), it is called a cuffed crypt opening. Such a cuffed crypt opening is usually located in the dense acetowhite area but may also be isolated. A cuffed crypt opening indicates extension of the neoplasia inside the crypt, which occurs in high-grade lesions only.



- **Coarse mosaic:** In coarse mosaic patterns, the blood vessels are prominent, irregular in calibre, and unevenly spaced. The blood vessels may not be traced completely and are lost in places (“broken” or “open” mosaics). Coarse mosaic is a hallmark of high-grade or invasive lesions. Coarse mosaic patterns are more clearly visible after the effect of the acetic acid wears off.



Abnormal colposcopic findings – Grade 2 (major) changes (continued)  

- Coarse punctuation:** If the red dots are prominent, are raised from the surface, are irregularly spread, and bleed on contact, the punctations are called coarse punctations. Coarse punctations signify a high-grade lesion or cancer.



- Sharp border:** A distinct and regular border signifies that the lesion may be neoplastic in origin. The border of the lesion may be raised from the surface in CIN3 or worse lesions.



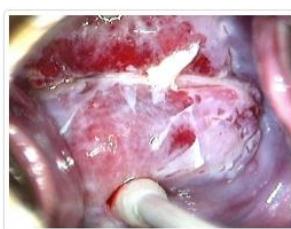
- Inner border sign:** Low-grade and high-grade lesions may coexist, and there may be internal margins (borders) because of the abrupt change in the nature of a lesion or lesions. This is called a "lesion within a lesion" or the "inner border sign" and is a feature of high-grade neoplasia. The inner, more proximal lesion is more severe and of higher grade.



- Ridge sign:** If the acetowhite area is thick and elevated and is projected near the SCJ like the top of a wall or ridge, this is called the "ridge sign". The ridge sign indicates the presence of a high-grade lesion.



- Rag sign:** In high-grade lesions and invasive cancers, the epithelium tends to peel off easily. The eroded area is visible, and the peeled-off epithelium is seen to be hanging like rags. This phenomenon is usually iatrogenic, caused by overenthusiastic rubbing of the epithelium.



## Abnormal colposcopic findings – Non-specific changes

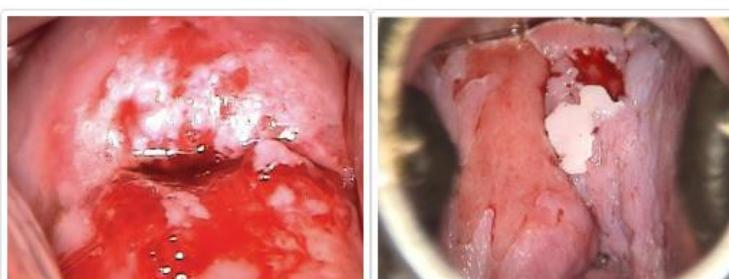


Non-specific changes may be seen in all grades of lesions and also in benign conditions. Non-specific changes detected in the transformation zone should alert the colposcopist to the possibility of high-grade lesions or even cancer.

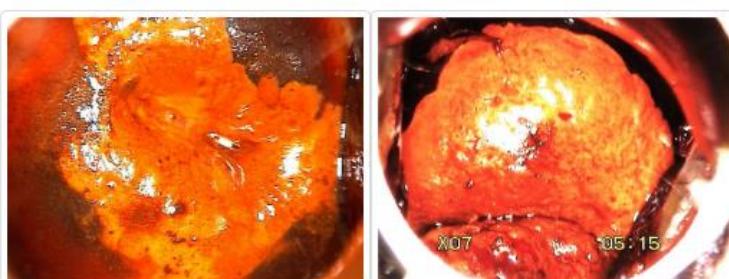
- **Leukoplakia:** Leukoplakia is a thick, shiny white patch on the cervix that is visible even before application of acetic acid. Leukoplakia patches in the transformation zone should always be generously biopsied.



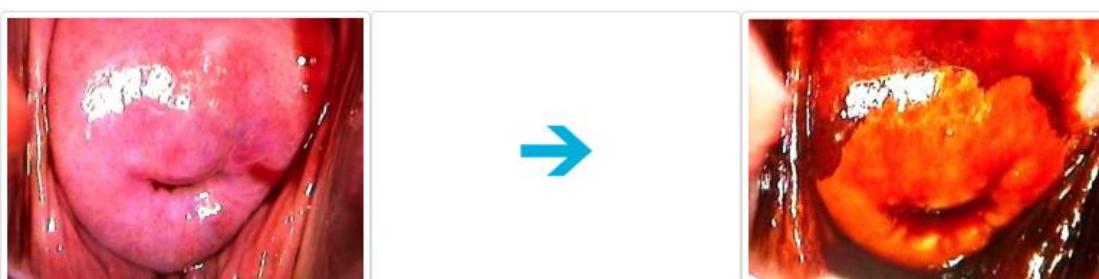
- **Erosion:** The epithelium over a high-grade lesion or cancer tends to peel off easily because of poor cohesiveness between the cells. The eroded area is visible on colposcopy as a red patch showing the naked stroma and bleeding vessels. Dense acetowhite areas may be seen surrounding the erosion.



- **Lugol's iodine staining:** CIN lesions, especially CIN2 or CIN3, are uniformly iodine-negative and are visible as bright yellow ("canary yellow" or "mustard yellow") iodine-negative areas on the background of dark brown iodine-stained normal epithelium. The detection of iodine-negative areas indicates a positive Schiller test.



**Iodine-negative areas** in the absence of background acetowhitening do not have any significance, because they may be due to inflammation, atrophy, or dystrophy (loss of the normal epithelial cell function of accumulating glycogen). The major utility of applying iodine is to delineate the lesion before treatment.



## UNG THƯ CỔ TỬ CUNG – CERVICAL CANCER

### **Yếu tố nguy cơ**

Nhiễm HPV, type 16 (liên quan hơn tới ung thư biểu mô gai), và type 18 (liên quan hơn tới ung thư tuyến cổ tử cung).

Hút thuốc lá

Sinh nhiều con: sinh 7 đứa nguy cơ tăng 4 lần. Sinh 1-2 đứa nguy cơ tăng gấp đôi so với không sinh.

Sử dụng COCs kéo dài

- Sử dụng trong vòng 9 năm tăng nguy cơ cao hơn (khoảng 4 lần ở những người vừa xài COCs vừa bị nhiễm HPV).
- Sau khi ngưng, nguy cơ giảm dần, sau 10 năm thì về mức baseline tương đương người bình thường.

Hoạt động tình dục: Có > 6 bạn tình trong suốt đời, hay the first intercourse < 20 tuổi làm tăng nguy cơ ung thư cổ tử cung.

Suy giảm miễn dịch, bao gồm mắc phải, bẩm sinh và sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.

### **Chẩn đoán ung thư cổ tử cung**

Ung thư cổ tử cung theo WHO được chia thành 3 nhóm: Ung thư biểu mô vảy (70-80%), ung thư biểu mô tuyến (20-25%) và các loại ung thư khác.

Chẩn đoán giai đoạn: Theo TMN và FIGO.

**Table 2. The staging of cervical tumours is by the Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique (FIGO) and TNM classification (Union for International Cancer Control) [61]**

<b>TNM clinical classification</b>		
<b>TNM categories</b>	<b>FIGO stages</b>	<b>Definition</b>
<b>T – Primary Tumour</b>		
TX		Primary tumour cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumour
Tis		Carcinoma <i>in situ</i> (preinvasive carcinoma)
T1	I	Tumour confined to the cervix <sup>a</sup>
T1a <sup>b,c</sup>	IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. Stromal invasion with a maximal depth of 5.0 mm measured from the base of the epithelium and a horizontal spread of 7.0 mm or less <sup>d</sup>
T1a1	IA1	Measured stromal invasion 3.0 mm or less in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread
T1a2	IA2	Measured stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread of 7.0 mm or less <sup>d</sup>
T1b	IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than T1a/IA2
T1b1	IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T1b2	IB2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2	II	Tumour invades beyond uterus but not to pelvic wall or to lower third of vagina
T2a	IIA	Tumour without parametrial invasion
T2a1	IIA1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension
T2a2	IIA2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension
T2b	IIB	Tumour with parametrial invasion
T3	III	Tumour involves lower third of vagina, or extends to pelvic wall, or causes hydronephrosis or non-functioning kidney
T3a	IIIA	Tumour involves lower third of vagina
T3b	IIIB	Tumour extends to pelvic wall, or causes hydronephrosis or non-functioning kidney
T4	IVA	Tumour invades mucosa of the bladder or rectum, or extends beyond true pelvis <sup>e</sup>

### **Điều trị ung thư cổ tử cung (Tham khảo ESMO 2017)**

Trachelectomy: Cắt cổ tử cung

Sentinel lymph node (SLN): Hạch lính canh

Simple hysterectomy: Chỉ cắt tử cung và cổ tử cung, các thành phần khác và xung quanh đều để lại.

Radical hysterectomy: Cắt tử cung toàn phần và 1/3 trên âm đạo, cùng các cấu trúc mạc dây chằng xung quanh (như dây chằng tròn, rộng, tử cung – cùng,...), thường nạo hạch chậu hai bên. Buồng trứng có thể được để lại.

Tạm nhớ là khối u nếu còn ở cổ tử cung, sâu  $\leq 3\text{mm}$ , ngang  $\leq 7\text{ mm}$  thì cắt tử cung đơn giản.

#### Management of local/locoregional disease

##### Surgery

- Surgical therapy in cervical cancer is adapted to the stage of disease according to FIGO and TNM classification (see Table 2).
- Microinvasive cervical cancer (stage IA1) without LVS can be managed with **conisation or simple trachelectomy** to preserve fertility [I, B]. **Simple hysterectomy** can be offered if the patient does not wish to preserve fertility. **LVS**, lymphovascular space invasion; **SLN**: Sentinel lymph node
- In stage IA1 with LVS, surgical assessment of pelvic lymph nodes should be discussed with the patient, including the SLN.
- In patients with **FIGO stage IA2, IB and IIA**, **radical hysterectomy with bilateral lymph node dissection** (with or without SLN) is standard treatment, if the patient does not wish to preserve fertility [I, B].
- Increasing evidence suggests an important role for SLND in cervical cancer. Sentinel nodes should be detected on both sides [II, B].
- Surgery should only be considered in patients with earlier stages of cervical cancer (up to FIGO IIA) without risk factors necessitating adjuvant therapy, which results in a multimodal therapy without improvement of survival but increased toxicity [I, A].
- Study results indicate that NACT may offer a benefit over surgery alone in cervical cancer patients, reducing the need for adjuvant RT [I, C].

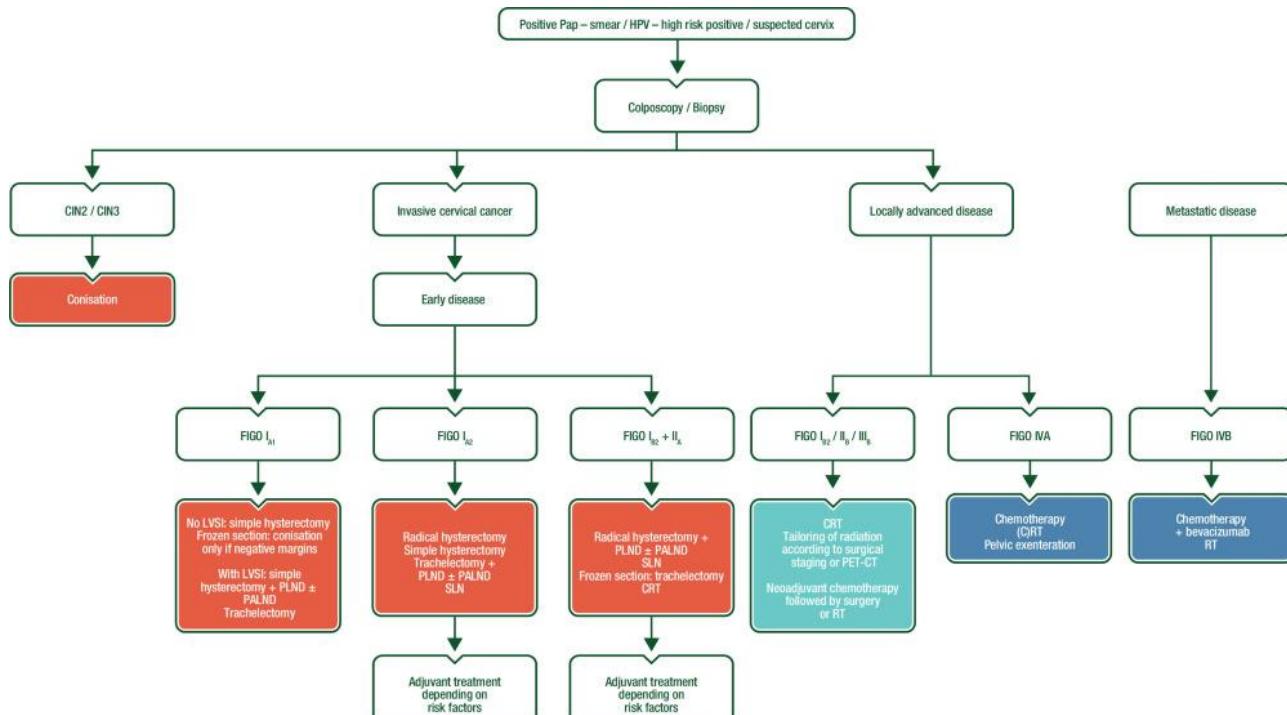
##### Chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer

- CRT** has been the standard of care for patients with **bulky IB2–IVA** disease for almost two decades, demonstrating an improvement in both DFS and OS with concomitant chemotherapy and RT over standard RT/hydroxyurea [I, A].
- The most commonly used regimen is weekly cisplatin  $40\text{ mg/m}^2$ , although the meta-analysis also reported significant benefits with non-platinum agents [I, A].

##### Adjuvant treatment

- Women with **intermediate- and high-risk factors** on the pathology specimen **should** receive adjuvant therapy following hysterectomy (see Table 3).
- Cervical cancer patients with intermediate-risk disease do not need further adjuvant therapy [II, B], whereas adjuvant CRT is recommended in high-risk patients [I, A].

Còn trên đó thì radical hysterectomy + nạo hạch chậu + hóa xạ trị hỗ trợ nếu kích thước được trên lâm sàng  $\geq 4\text{ cm}$  (IB2 trở lên).





## ASCCP 2012

Trong Guidelines 2019 mới, ASCCP đề xuất quản lý theo nguy cơ, nếu có nguy cơ cao của diến tiến thành CIN3+ và ung thư thì mình sẽ xử trí triệt để hơn.

ASCCP chia thành 2 nhóm: tế bào học và mô học. Tế bào học chính là kết quả phết cổ tử cung (Pap'smear).

### Các tình huống lâm sàng

Một bệnh nhân có kết quả tầm soát ung thư cổ tử cung bất thường đi vào quản lý với 5 tình huống lâm sàng thường gặp sau:

- (1) Quản lý ban đầu kết quả tầm soát bất thường.
- (2) Tái khám sau một kết quả tầm soát trước đó bất thường mà chưa có chỉ định soi cổ tử cung: cân nhắc giữa việc tiếp tục theo dõi hay chỉ định soi cổ tử cung.
- (3) Đánh giá kết quả sinh thiết cổ tử cung: Điều trị, hay bắt đầu theo dõi sau sinh thiết.
- (4) Quản lý các kết quả xét nghiệm khi theo dõi tái khám sau một kết quả sinh thiết thấp hơn CIN2.
- (5) Theo dõi sau điều trị CIN2 và CIN3.

### Như thế nào là một kết quả cytology phù hợp?

#### Satisfactory cytology

- (1) Số lượng tế bào vảy (squamous cell): **ít nhất 8K – 12K** đối với Pap truyền thống, 5K đối với Pap nhúng dịch.
- (2) Bất kì mẫu Pap nào có tế bào bất thường (từ ASC-US trở lên) đều là đạt yêu cầu.
- (3) Tế bào vùng chuyên tiếp: **Adequate EC/TZ sample requires at least 10 well-preserved squamous or endocervical cells.**
- (4) Các yếu tố che lấp (*obscuring factors* – máu, tình trạng viêm):
  - Nếu 50-75% tế bào biểu mô không quan sát được gọi là che lấp 1 phần.
  - > 75% tế bào biểu mô không quan sát được thì gọi là **unsatisfactory cytology**  
=> Nếu có quá nhiều tế bào viêm, thì khuyến cáo có thể làm lại cytology sau 6-12 tháng tùy thuộc vào yếu tố nguy cơ của ung thư cổ tử cung cao hay thấp.
- (5) Các chất ngoại lai (bôi trơn, nhiều máu) – Nếu quá nhiều khiến đánh giá không chính xác thì mẫu sẽ gọi là **unsatisfactory cytology**.

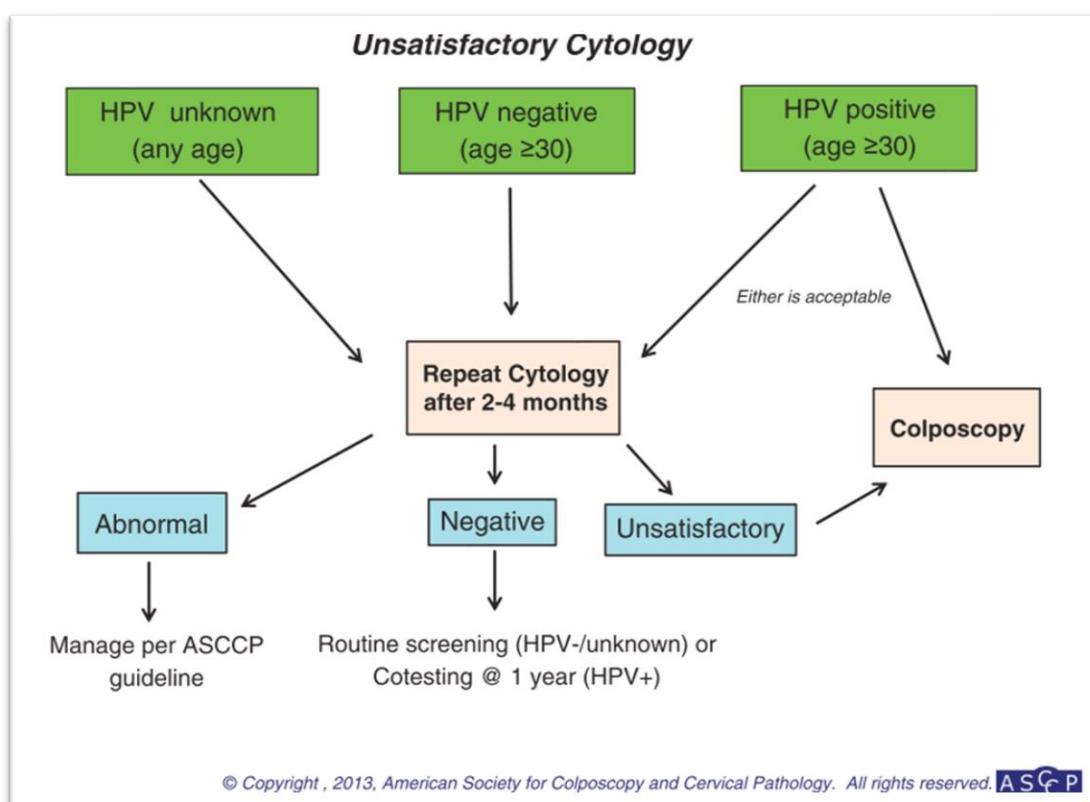
Thầy Luân thì *Unsatisfactory cytology là phòng xét nghiệm không đọc được luôn, vì thiếu tế bào hay là gì đó. Còn nếu phòng XN trả về là tế bào viêm, nhiều hay ít gì cũng là negative cytology*

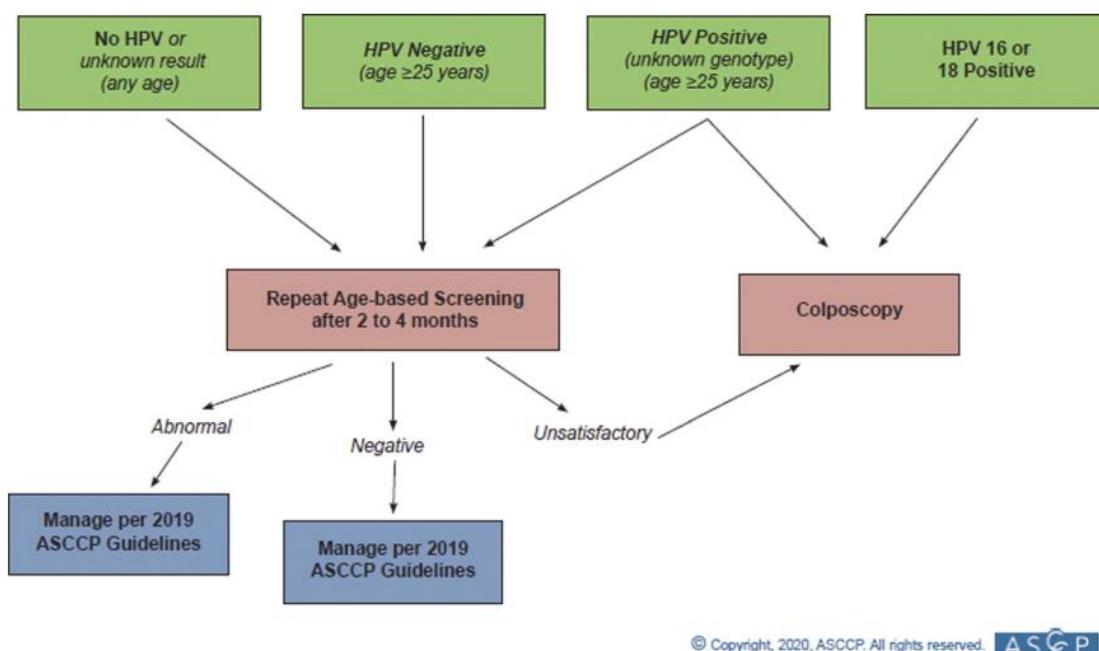
Do đó, một mẫu **unsatisfactory cytology** khi: (1) không đủ số lượng tế bào vảy, (2) có yếu tố che lấp > 75%, (3) quá nhiều chất ngoại lai, và (4) phòng xét nghiệm không đánh giá được.

Xử trí một **unsatisfactory cytology** có sự khác nhau giữa 2012 và 2019 ASCCP guidelines

ASCCP	Lứa tuổi	Unknown HPV (mọi tuổi)	HPV âm	HPV dương	HPV 16+ / 18+
2012	$\geq 30$	Lặp lại age-based screening sau <b>2-4 tháng</b>	Lặp lại age-based screening sau <b>2-4 tháng</b>	<i>Lặp lại hay soi là ngang nhau dù type 16/18.</i>	<del>Không chia nhóm này</del>
2019	$\geq 25$	Tương tự trên	Tương tự trên	Tương tự trên	<b>Soi cỗ tử cung ngay</b>

"In summary, a negative HPV result from a cotest with inadequate cellularity on cytology should not be interpreted as negative primary HPV test and should be repeated" – ASCCP 2019



**FIGURE 5. This figure describes the steps involved in clinical management of unsatisfactory cytology.** Note that “unknown**Một vài kết quả cytology có hình ảnh nhiễm trùng (Uptodate)**

Khi kết quả cytology cho hình ảnh có nhiễm trùng, cần phải thông báo và xác định lại bệnh nhân có triệu chứng hay không và đánh giá có cần thực hiện các cận lâm sàng khác không.

- **Trichomonas**

- Nếu phát hiện trên liquid-base Pap thì **có thể điều trị luôn**, vì độ đặc hiệu cao (99%) tuy độ nhạy thấp (60%).
- Nếu phát hiện trên conventional Pap thì không nên bắt đầu điều trị ngay, đề nghị **soi туoi nhuộm huyết trắng** (wet mount test) và NAAT để chẩn đoán.
- **CDC 2015:** Although *T. vaginalis* may be an incidental finding on a Pap test, neither conventional nor liquid-based Pap tests are **considered diagnostic tests for trichomoniasis, because false negatives and false positives can occur.**

- **Bacterial Vaginosis**

- The Papanicolaou smear is **not reliable for diagnosis** of BV (sensitivity 49 percent, specificity 93 percent).
- Nếu gợi ý, thì cần hỏi bệnh nhân có triệu chứng không, và làm các CLS khác để chẩn đoán. Nếu BN không có triệu chứng thì không khuyến cáo điều trị.

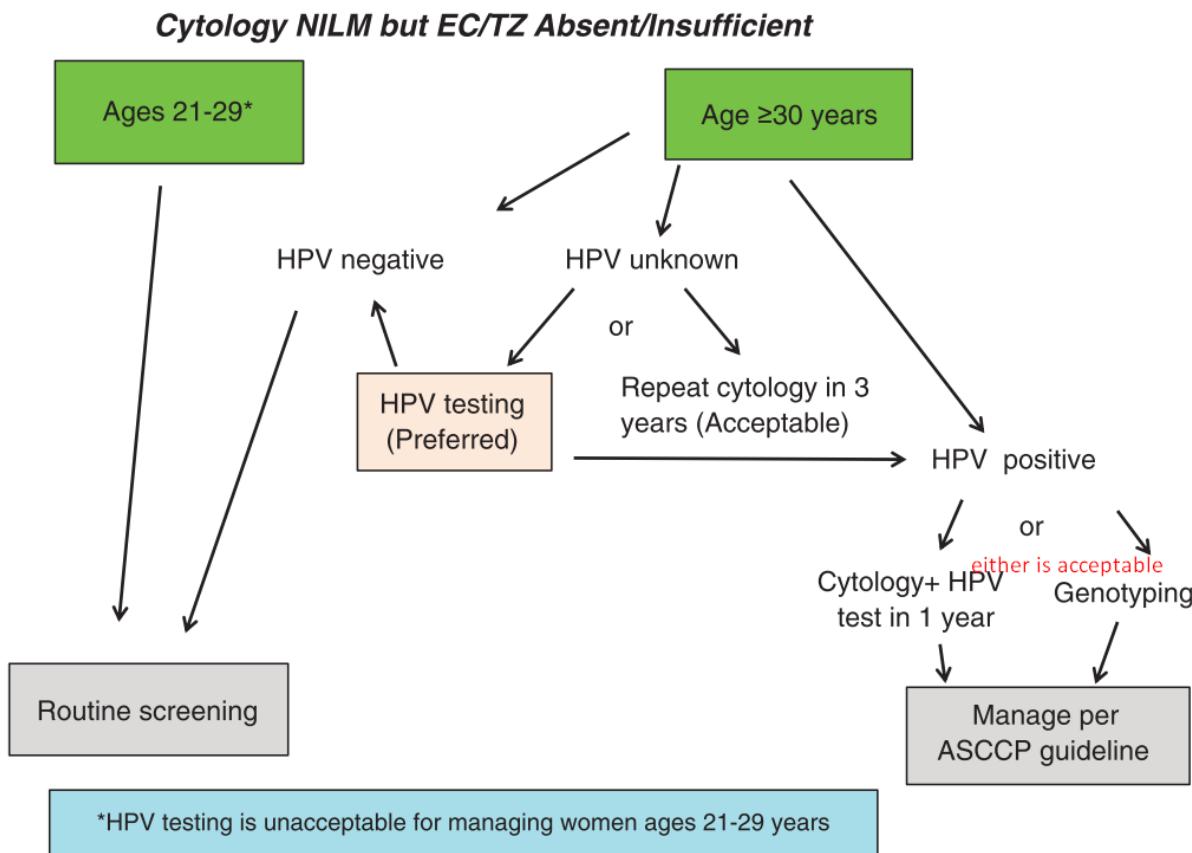
- **Chlamydia**

- Phết cổ tử cung không tin cậy để chẩn đoán Chlamydia => cần hỏi lại triệu chứng, yếu tố nguy cơ, **đề nghị NAAT để chẩn đoán.**

## XỬ TRÍ THEO KẾT QUẢ TÀM SOÁT BAN ĐẦU CYTOLOGY

### Tế bào học bình thường

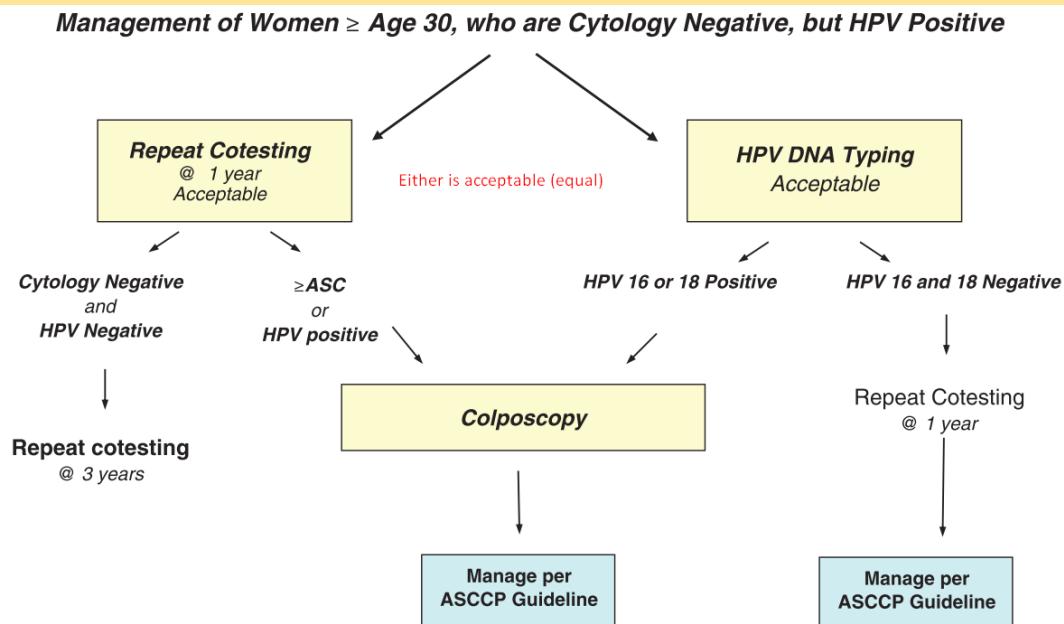
Tế bào học âm tính nhưng TZ không khảo sát được hay không phù hợp, xử lí theo sơ đồ sau:



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCP

- Nếu genotype mà ra **16+/18+ thì soi cổ tử cung**, còn nếu các type khác thì cotesting lại sau 1 năm, khi tế bào học âm tính nhưng không khảo sát được kênh cổ tử cung.

Trường hợp tế bào học âm tính và TZ/EC khảo sát được và âm tính, nhưng HPV dương tính:



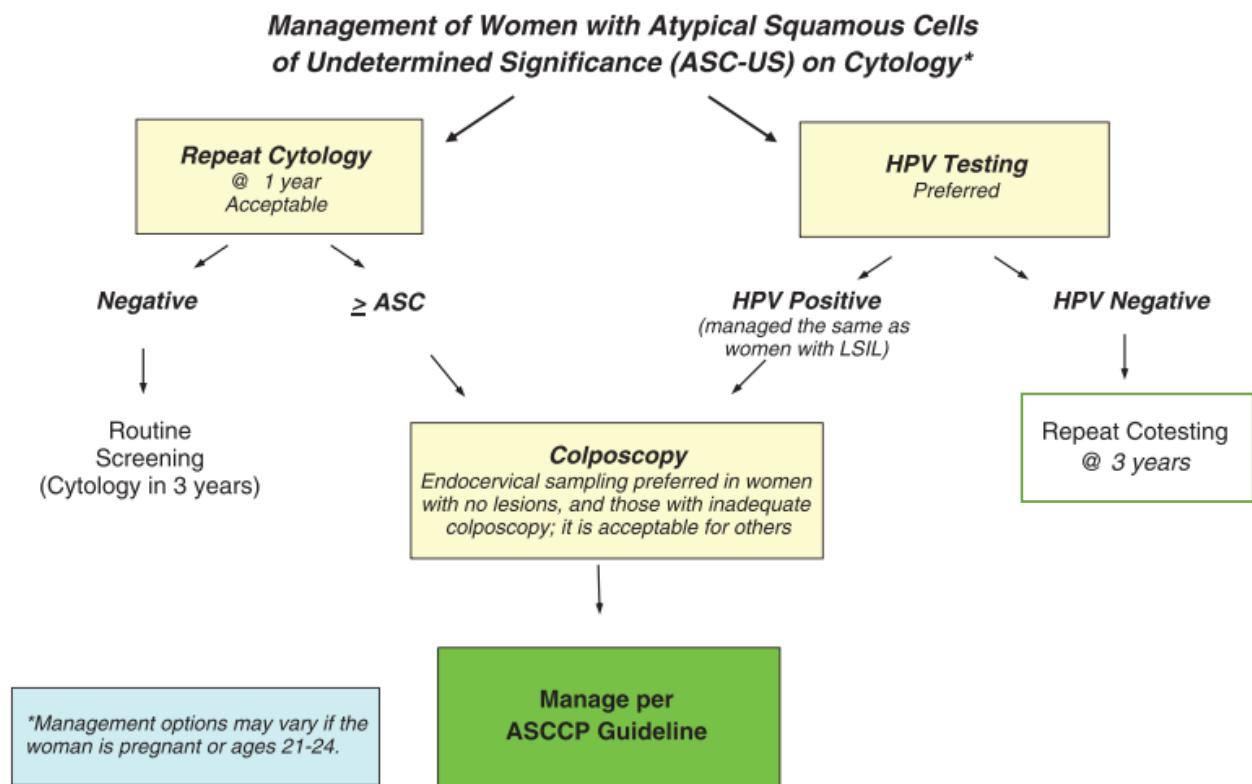
© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCP

Ở đây, khi **thực hiện lại cotesting sau 1 năm**, mà kết quả tế bào học và HPV cùng âm tính, thì phải thực hiện lại cotesting sau 3 năm. HPV dương tính thì đều làm lại tế bào học sau 1 năm.

**ASC-US**

HPV dương tính hay âm tính sẽ ảnh hưởng đến quản lý, vì **khi dương tính, nó sẽ tăng nguy cơ diễn tiến lên CIN cao hơn nhiều (baseline chỉ 7% sau 24 tháng thôi, tăng lên 15-20% - gấp đôi).**

### Dưới đây là khuyến cáo của ASCCP 2013



Độ tuổi áp dụng theo dõi trên là ≥ 25 tuổi.

Với kết quả cytology ban đầu là ASC-US, thì bước tiếp theo test HPV-DNA được ưu tiên hơn, nếu ở nơi không có điều kiện làm thì có thể lặp lại cytology sau 1 năm.

**Đối với lựa chọn test HPV:**

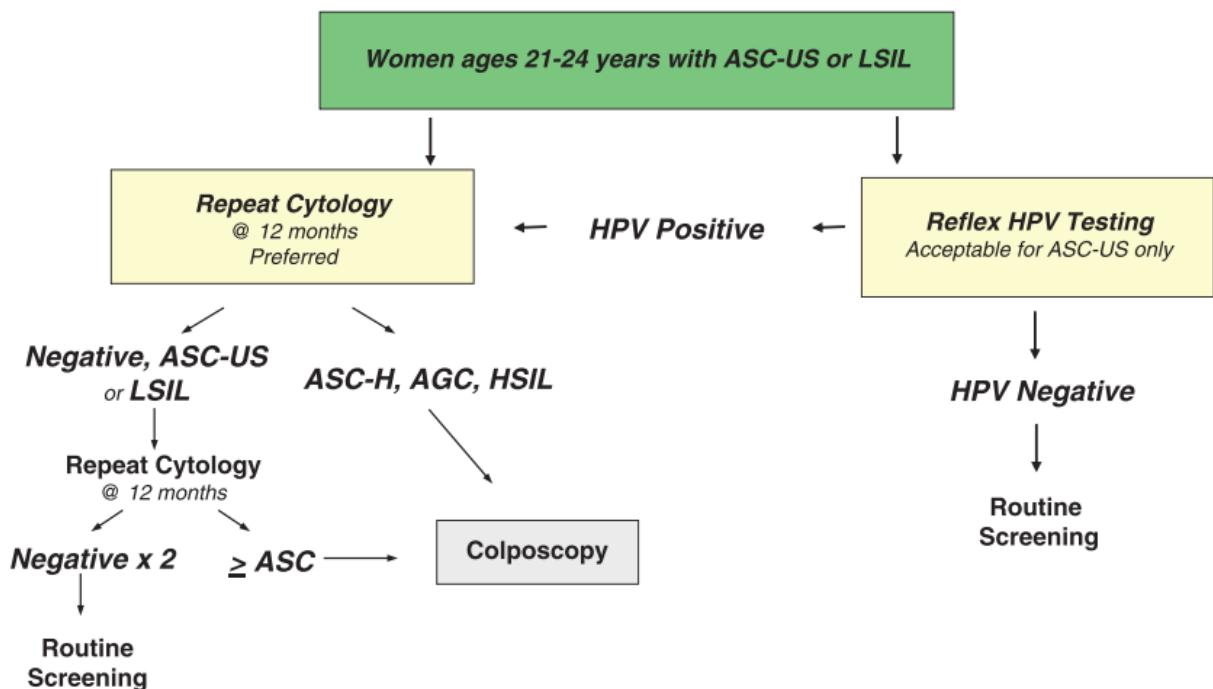
- (1) Nếu test HPV âm tính => quay trở lại tầm soát định kì ngay, nghĩa là cytology mỗi 3 năm.
- (2) Nếu test HPV dương tính => soi cổ tử cung, nạo kinh, sinh thiết. => xử trí theo kết quả sinh thiết

**Đối với lựa chọn cytology sau 1 năm**

- (1) Nếu âm tính => quay trở lại tầm soát định kì ngay, nghĩa là cytology mỗi 3 năm.
- (2) Nếu **≥ ASC => soi cổ tử cung, nạo kinh, sinh thiết** => xử trí theo kết quả sinh thiết.

**Đối với lứa tuổi 21-24 tuổi**, thì khả năng diễn tiến ác tính gần như 0%, khả năng thanh thải HPV rất mạnh, nên việc xét nghiệm HPV không chiếm vai trò ưu thế nữa, theo ASCCP 2013 (Hình sau đây), thì cytology sau 1 năm là lựa chọn ưu tiên hơn.

**Management of Women Ages 21-24 years with either Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) or Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)**



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

Ở sơ đồ này, thấy được **quản lí ASC-US hay LSIL là giống nhau ở độ tuổi 21-24 tuổi.**

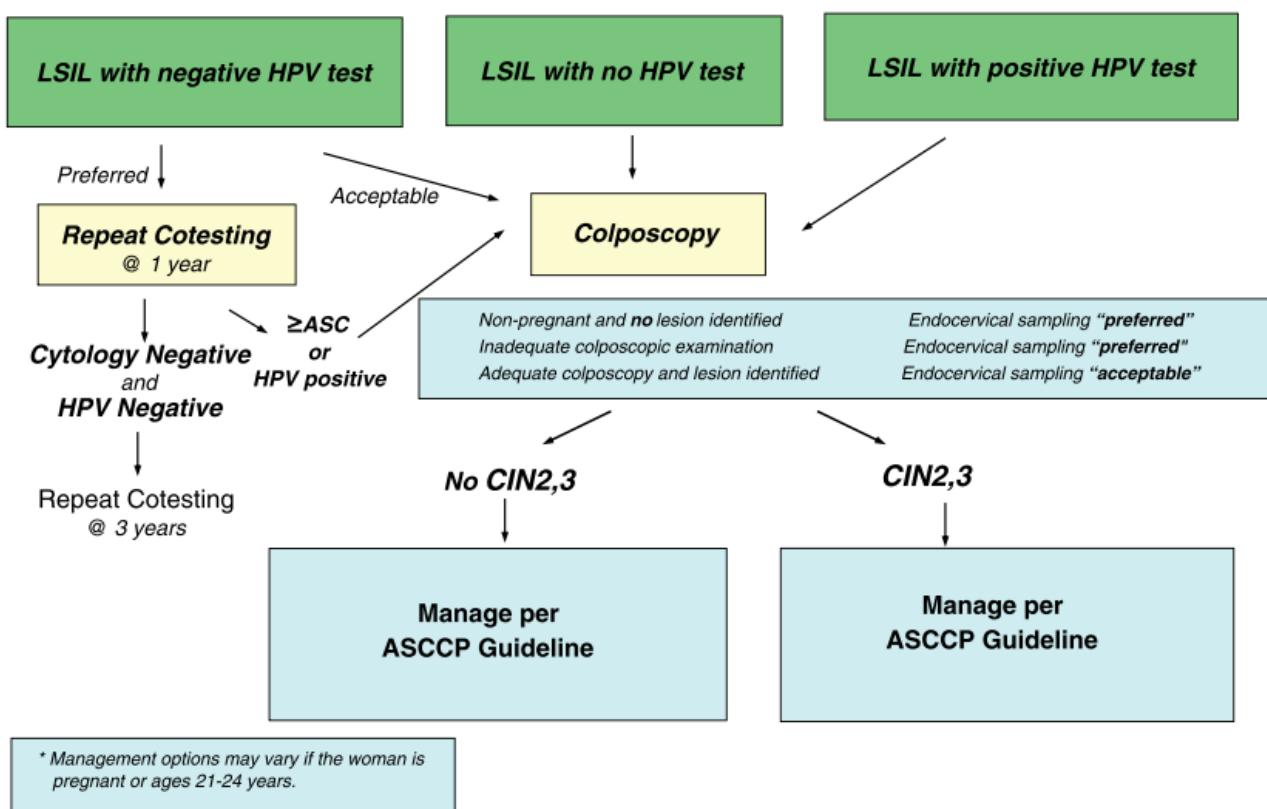
- (1) Nếu cytology âm tính, ASC-US, hay LSIL ở năm đầu thì làm tiếp năm 2, mà ở năm 2 vẫn  $\geq$  ASC  $\Rightarrow$  soi cổ tử cung, nạo kên, sinh thiết.
- (2) Nếu cytology là ASC-US hay LSIL ở năm đầu, thì vẫn cần theo dõi hằng năm cho tới khi có 2 năm âm tính liên tiếp thì mới về tầm soát thường quy. Trong quá trình theo dõi, bất kì lúc nào có bất thường thì soi cổ tử cung, nạo kên, sinh thiết.
- (3) Nếu cytology được làm lại, âm tính trong **2 năm liên tiếp** thì quay trở lại tầm soát thường quy.
- (4) Nếu cytology ngay năm đầu  $\geq$  ASC-H  $\Rightarrow$  soi cổ tử cung, nạo kên, sinh thiết  
(Long ý kiến riêng: nếu 24 tuổi mà đi làm cytology cái, thì lúc làm cytology lại sau 1 năm, có lẽ phải áp dụng sơ đồ từ 25 tuổi chứ không phải lưu đồ trên nữa).

**HPV ưu thế hơn ở việc nếu HPV âm tính, thì quay trở lại tầm soát định kì ngay**, không cần phải lặp lại cytology nữa, dành cho nhóm chọn co-testing ngay từ đầu. Tuy nhiên, nếu HPV dương tính, thì vẫn phải lặp lại cytology sau đó 1 năm. Cách này chỉ áp dụng với ASC-US, còn LSIL thì chỉ có cytology lại sau 1 năm.

Trong ASCCP 2019, không có một hướng dẫn xử trí ASC-US cụ thể, mà lại là hướng dẫn phụ thuộc vào nguy cơ của bệnh nhân (**Long đọc không biết gì cả ☺**)

## Quản lý LSIL

### Management of Women with Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL)\*



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

Trong quản lý LSIL, **vai trò của HPV DNA không quá quan trọng**, nghĩa là quyết định có soi cổ tử cung hay không không cần dựa vào HPV.

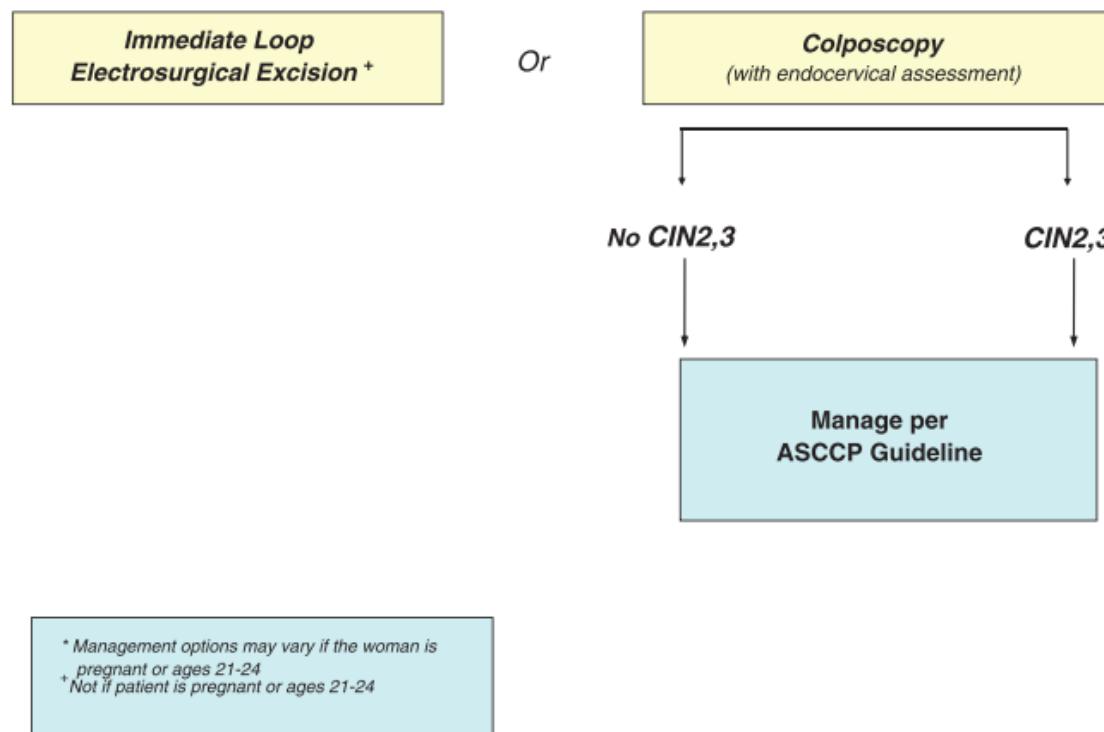
- Nếu tầm soát bằng **cytology** ra LSIL, thì không cần làm HPV, soi cổ tử cung và nạo kinh ngay.
- Nếu tầm soát bằng **cotesting** ra LSIL:

- o HPV âm tính thì làm cotesting lại sau 1 năm. Nếu té bào học từ ASC trở lên hoặc HPV dương tính thì soi cổ tử cung và nạo kinh. Còn nếu âm tính thì làm lại cotesting sau đó 3 năm, rồi quyết định tiếp.
- o HPV dương tính thì soi cổ tử cung ngay.

Như vậy thấy được, LSIL và ASC-US ở lứa tuổi > 24 thì lặp lại cytology 1 năm âm tính là ổn, còn tuổi 21-24 thì cần phải 2 năm.

## Quản lý HSIL

Soi cổ tử cung **trong HSIL bắt buộc phải tiến hành đồng thời với nạo kinh cổ tử cung**.

**Management of Women with High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL)\***

© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

Quản lí HSIL tùy thuộc vào lứa tuổi. Và quản lí HSIL dùng tầm soát bằng cytology hay cotesting thì cũng không cần quan tâm đến HPV âm hay dương tính.

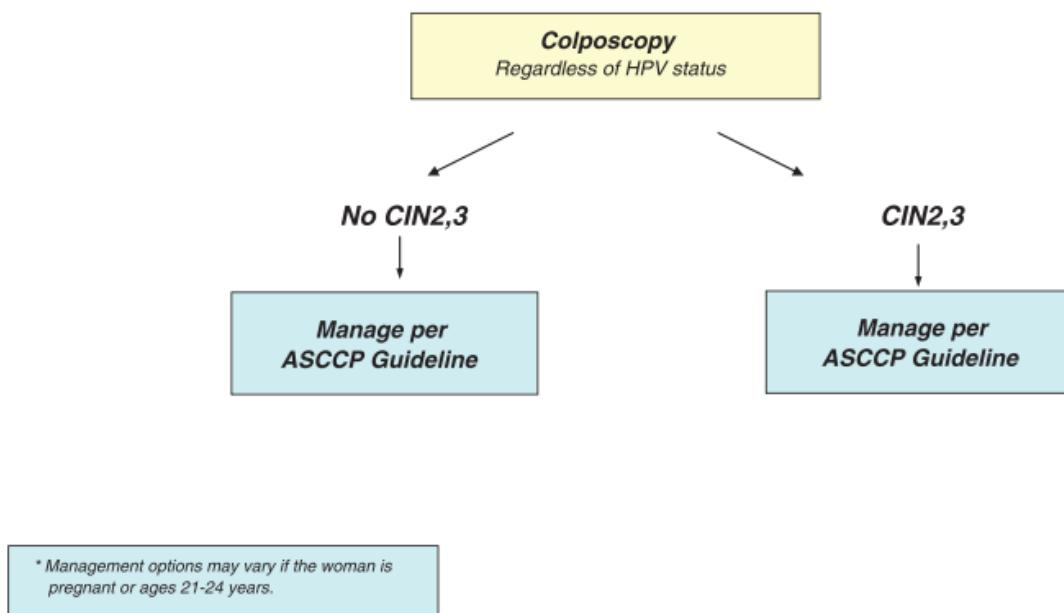
**CIN2+ được tìm thấy ở tối 60% trường hợp có cytology HSIL.**

Có hai lựa chọn quản lí là khoét chót ngay với dao vòng điện (Loop Electrosurgical Excision Procedure), hoặc soi cổ tử cung và nạo kên, đây là 2 lựa chọn tương đương. Trong trường hợp soi cổ tử cung không phù hợp (*inadequate colposcopy*) thì khoét chót ngay, **trừ phụ nữ có thai và từ 21-24 tuổi**.

**Quản lí ASC-H**

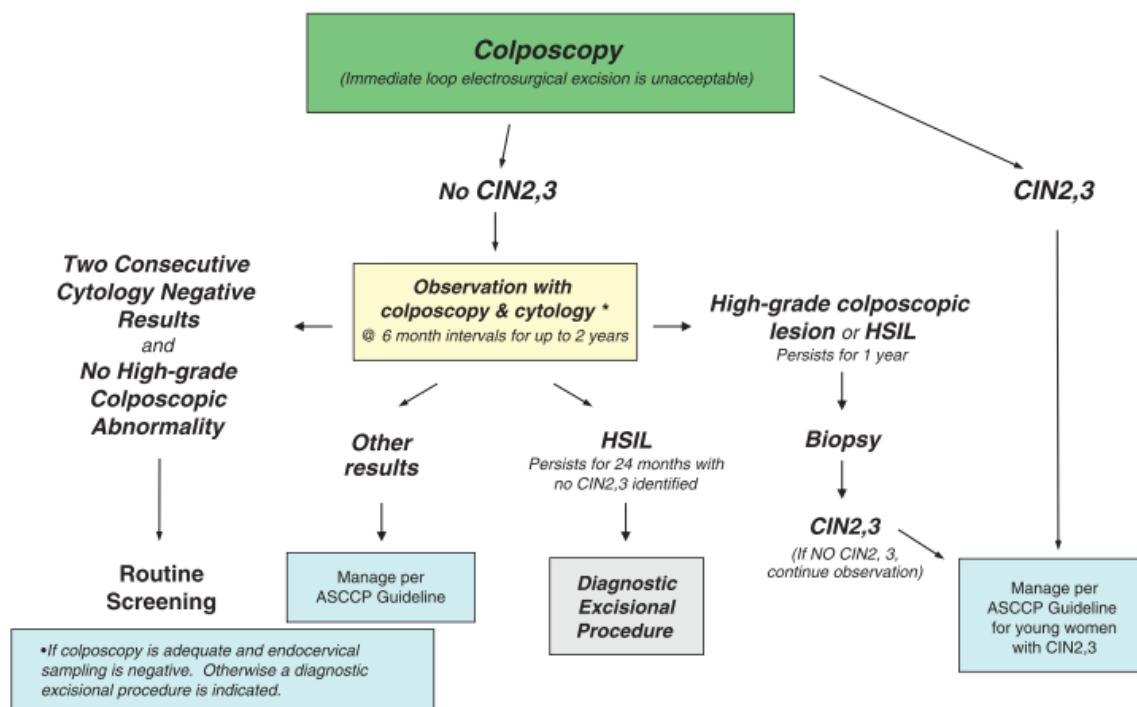
Nhìn chung, ASC-H quản lí giống HSIL **ngoại trừ không có khoét chót**, mà đi soi cổ tử cung và nạo kên ngay, **không cần quan tâm đến HPV âm hay dương** (dù có làm cotesting thì quan tâm mỗi thẳng cytology là được rồi).

**Management of Women with Atypical Squamous Cells: Cannot Exclude High-grade SIL (ASC-H)\***



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCP

**Management of Women Ages 21-24 yrs with Atypical Squamous Cells, Cannot Rule Out High Grade SIL (ASC-H) and High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)**



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCP

**Ở phụ nữ 21-24 tuổi, quản lý của ASC-H và HSIL y chang nhau. Soi cổ tử cung + nạo kinh ngay, không được khoét chớp. Sau đó:**

- Nếu CIN2,3 thì điều trị.
- Nếu không phát hiện CIN2,3 thì theo dõi bằng tế bào học và **soi cổ tử cung mỗi 6 tháng trong 2 năm** (tối đa 4 lần chưa can thiệp gì cả trước khi khoét chớp).

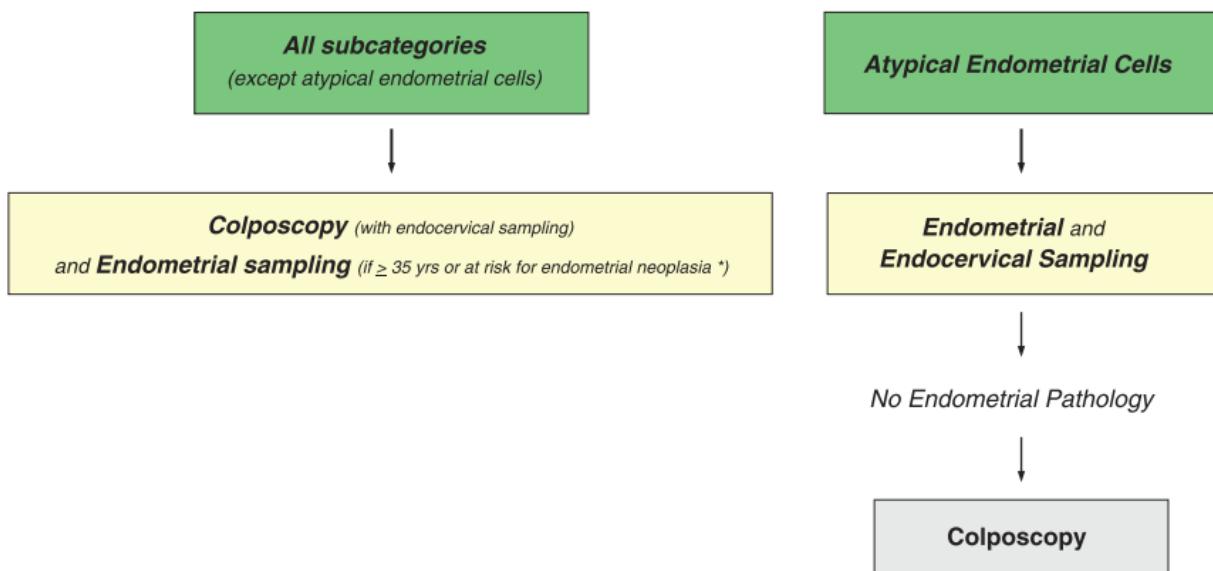
- Nếu 2 lần âm tính liên tục và không có *bất thường mức độ cao trên soi cổ tử cung* thì tầm soát thường quy lại.
- **Nếu 2 lần liên tiếp HSIL**, hoặc *có tồn thương mức độ cao trên soi cổ tử cung* thì sinh thiết ngay (chỗ máy cái tồn thương quan sát được đó).
  - Kết quả sinh thiết CIN 2+ thì điều trị.
  - Kết quả sinh thiết không có CIN 2+ thì tiếp tục theo dõi.
    - Trong quá trình theo dõi (cũng mỗi 6 tháng), nếu 2 lần tiếp theo (nghĩa là đủ 4 lần) vẫn là HSIL thì khoét chót để chẩn đoán.

- A diagnostic excisional procedure is recommended for women aged 21-24 years with HSIL when *colposcopy is unsatisfactory or CIN 2, CIN 3, CIN 2,3, or ungraded CIN is identified on endocervical sampling*.

### *Quản lý AGC cytology (Atypical Glandular Cell – Tế bào tuyến không điển hình)*

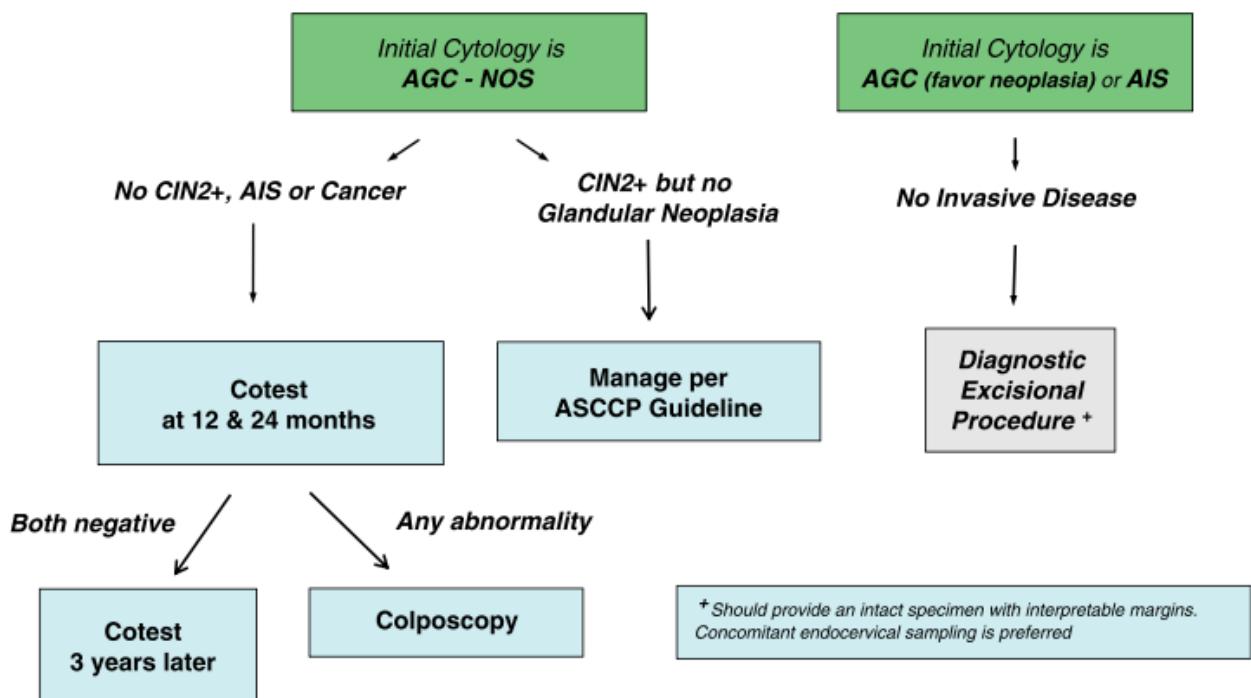
AGC là một kết quả hiếm gặp, nó có liên quan tới gia tăng tỉ lệ CIN2+ và ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung,... Do đó, quản lý AGC không cần HPV đi kèm, **và luôn phải nạo kinh cổ tử cung**. AGC tùy thuộc loại tế bào được phát hiện. **Đây là quản lý áp dụng cho cả lứa tuổi 21-24 tuổi.**

#### *Initial Workup of Women with Atypical Glandular Cells (AGC)*



\* Includes unexplained vaginal bleeding or conditions suggesting chronic anovulation.

**Subsequent Management of Women with Atypical Glandular Cells (AGC)**



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. **A S C P**

Hình trên đây là cách xử trí sau khi đã sinh thiết nội mạc tử cung và nạo kẽm cổ tử cung ở một bệnh nhân có cytology là AGC.

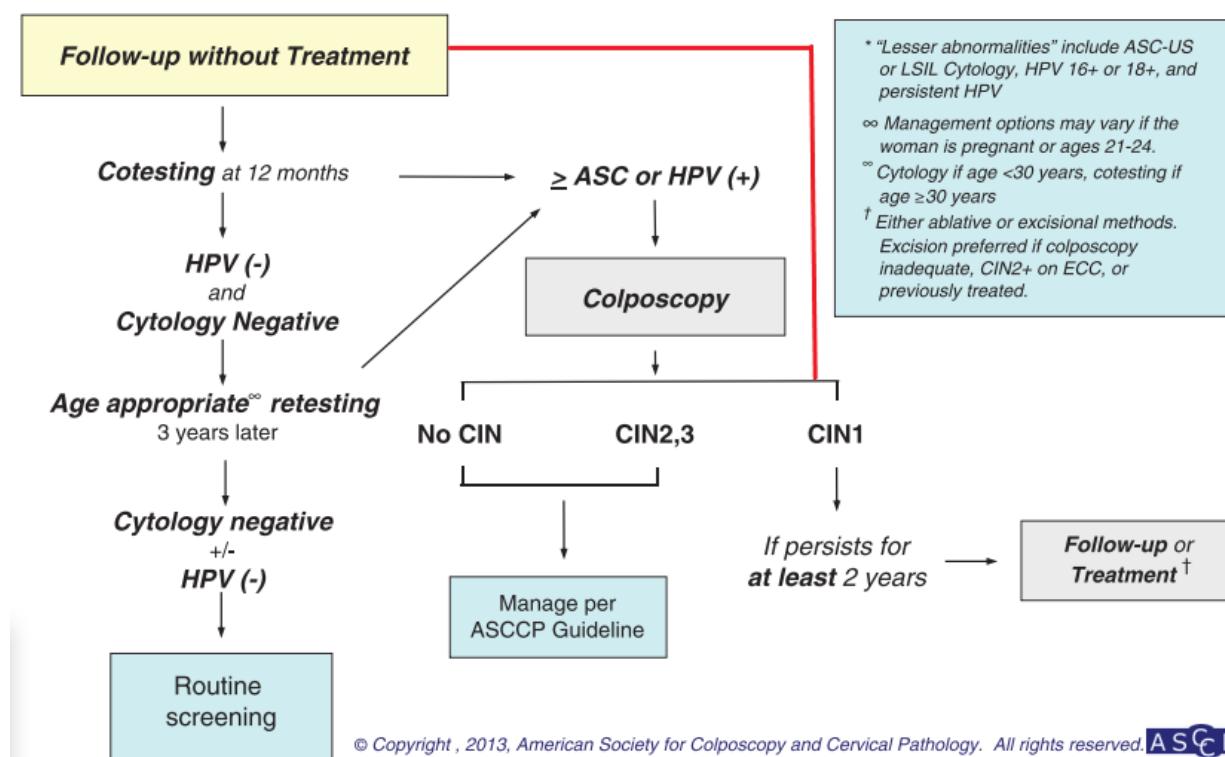
### XỬ TRÍ BỆNH NHÂN VỚI KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH

**Luôn nhớ rằng không phát hiện ra tổn thương CIN2+ qua soi cổ tử cung ở bệnh nhân HSIL không đồng nghĩa với việc CIN2+ có thể loại trừ cho dù carcinoma tiêm ẩn hiếm gặp.**

CIN 1 và Không có CIN khi soi cổ tử cung sau kết quả cytology bất thường

CIN1 là tổn thương thấp hơn ASC-H và HSIL. Nguy cơ diễn tiến thành CIN2+ của CIN1 khoảng 15%.

**Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical  
Intraepithelial Neoplasia - Grade 1 (CIN1) Preceded by “Lesser Abnormalities”\*\*∞**



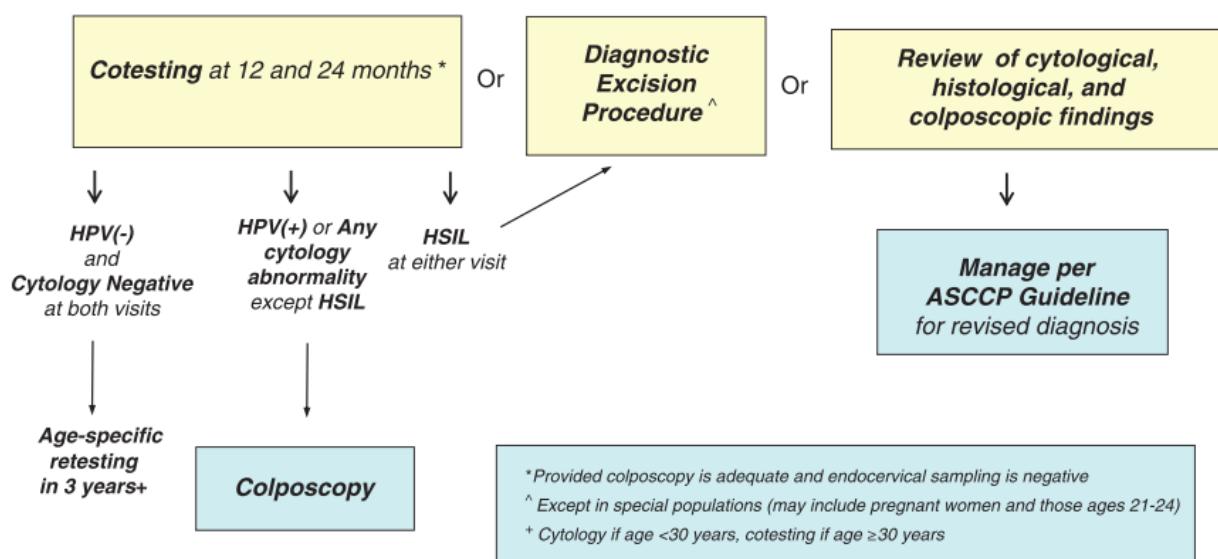
Các kết quả thấp hơn CIN1 trước đó bao gồm **ASC-US, LSIL, HPV 16 + hay 18 +, hay HPV dương tính kéo dài**. Nếu sau Soi cổ tử cung, kết quả vẫn là CIN1, thì lại lặp lại theo dõi từ đầu.

Điều trị CIN1 có hai lựa chọn là khoét chót hoặc ablation. Hai lựa chọn này tương đương **trừ trường hợp colposcopy inadequate, CIN2+ trên mẫu kênh cổ tử cung, hay đã điều trị trước đó**, thì khoét chót để chẩn đoán ưu tiên hơn.

Nếu CIN1 kéo dài 2 năm, thì theo dõi hàng năm hoặc điều trị ngay là lựa chọn tương đương nhau, đều chấp nhận được.

Tóm lại, đối với một **kết quả tầm soát là ASC-US, LSIL, mà sinh thiết âm tính hoặc CIN-1, thì không có chỉ định điều trị ngay**, theo dõi **với cotesting sau 12 tháng là sự chọn lựa**. Trong khi đó, với CIN1 đi sau một ASC-H và HSIL cytology, thì cân nhắc theo dõi, khoét chót để chẩn đoán, hay xem lại các xét nghiệm là lựa chọn tương đương, trừ trường hợp colposcopy adequate hoặc ECC dương tính thì phải chọn khoét chót.

**Management of Women with No Lesion or Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia - Grade 1 (CIN1) Preceded by ASC-H or HSIL Cytology**

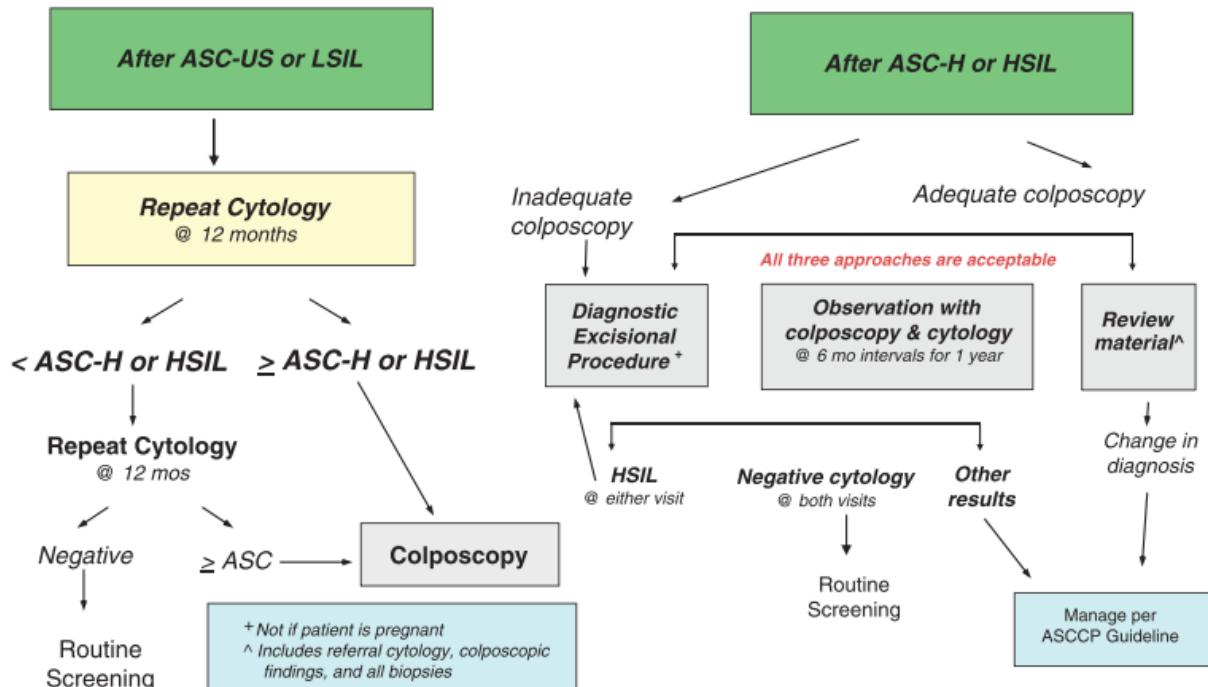


© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

Trong trường hợp histology là CIN1, nhưng trước đó, cytology là ASC-H hoặc HSIL.

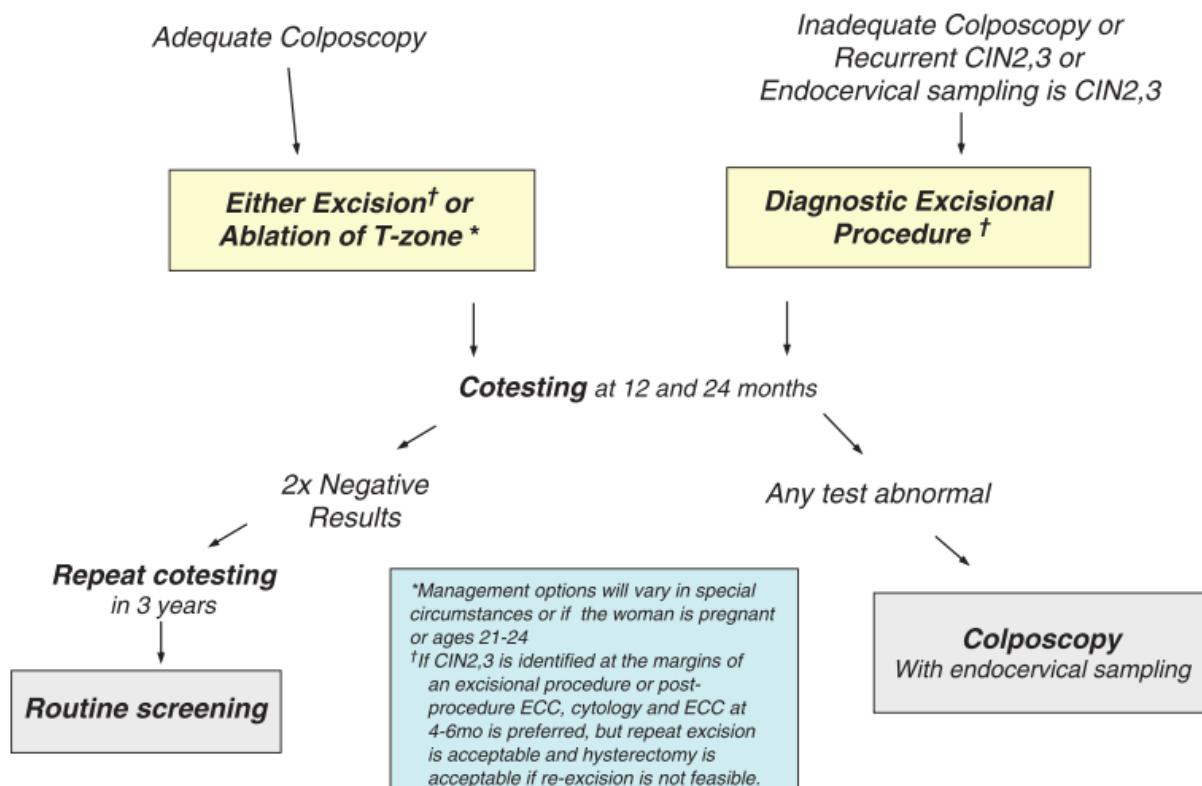
Cả ba lựa chọn **Cotesting lại 12 và 24 tháng** hoặc **khoét chót để chẩn đoán** hoặc **xem xét lại các kết quả tế bào học, mô bệnh học, soi cổ tử cung** có lựa chọn tương đương nhau. Lựa chọn Cotesting chỉ khi **soi cổ tử cung trước đó phù hợp (adequate)** và **mẫu kinh cổ tử cung âm tính**.

**Management of Women with No lesion or Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia - Grade 1 (CIN1) in Women Ages 21-24**



© Copyright, 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCCP

**Management of Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia - Grade 2 and 3 (CIN2,3) \***



© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. ASCP

Nếu **CIN2 trở lên, thì điều trị được lựa chọn, không chấp nhận theo dõi đơn thuần.**

Cần lưu ý nếu khoét chót mà vẫn thấy tế bào CIN2,3 ở rìa cắt, **thì theo dõi tế bào học và nạo kinh tử cung sau 4-6 tháng được ưu tiên hơn là khoét chót lại ngay**. Nếu không khoét chót được, có thể lựa chọn cắt tử cung. Ngoài ra, nếu CIN2+ tái phát hoặc kéo dài (**úng dụng được trong trường hợp rìa cắt còn thấy tế bào CIN2+**), thì khoét chót lại hoặc cắt tử cung đều chấp nhận được

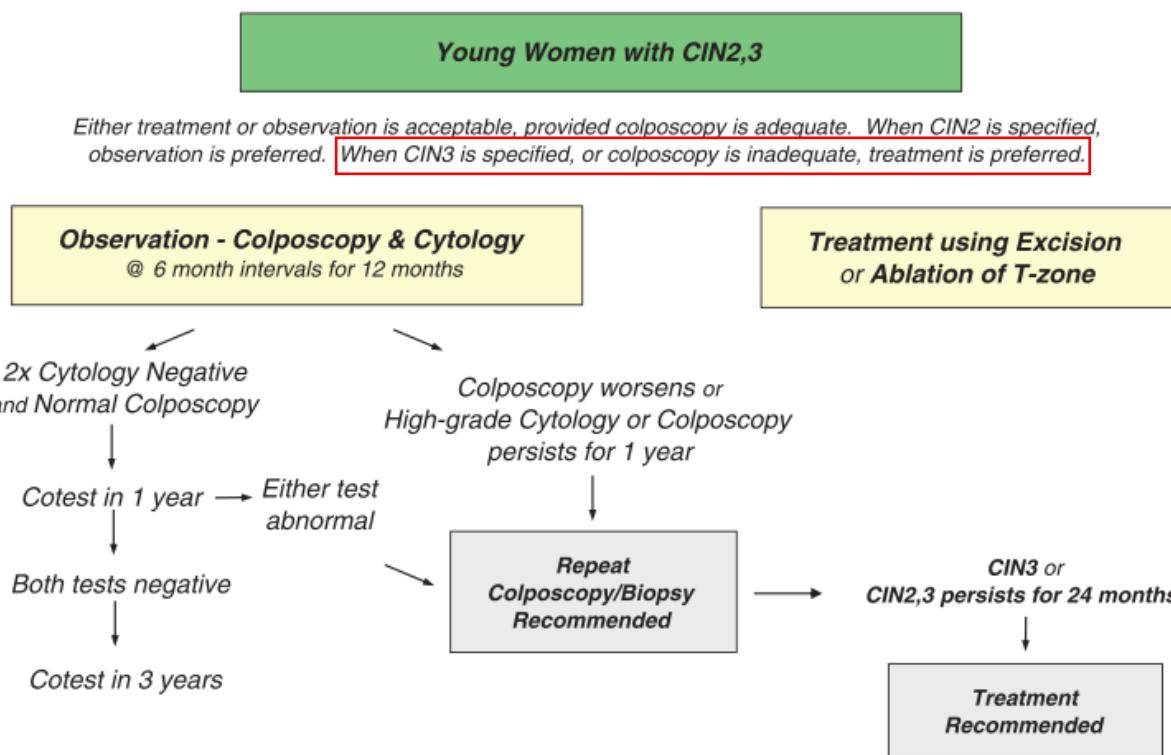
**Sau hai lần tế bào học âm tính, thì nguy cơ của CIN2 sẽ về giống như người bình thường** (âm tính), nên việc theo dõi lại sau 3 năm được khuyến cáo.

**Đối với phụ nữ 21-24 tuổi**

Nếu **CIN2 thì theo dõi ưu tiên hơn**. Theo dõi bằng tế bào học và soi cổ tử cung mỗi 6 tháng trong vòng 12 tháng.

Còn CIN3 hay soi cổ tử cung không phù hợp thì **điều trị được ưu tiên hơn**. Điều trị ở đây là **khoét chót hoặc đốt vùng chuyển tiếp**.

**Management of Young Women with Biopsy-confirmed Cervical Intraepithelial Neoplasia - Grade 2,3 (CIN2,3) in Special Circumstances**



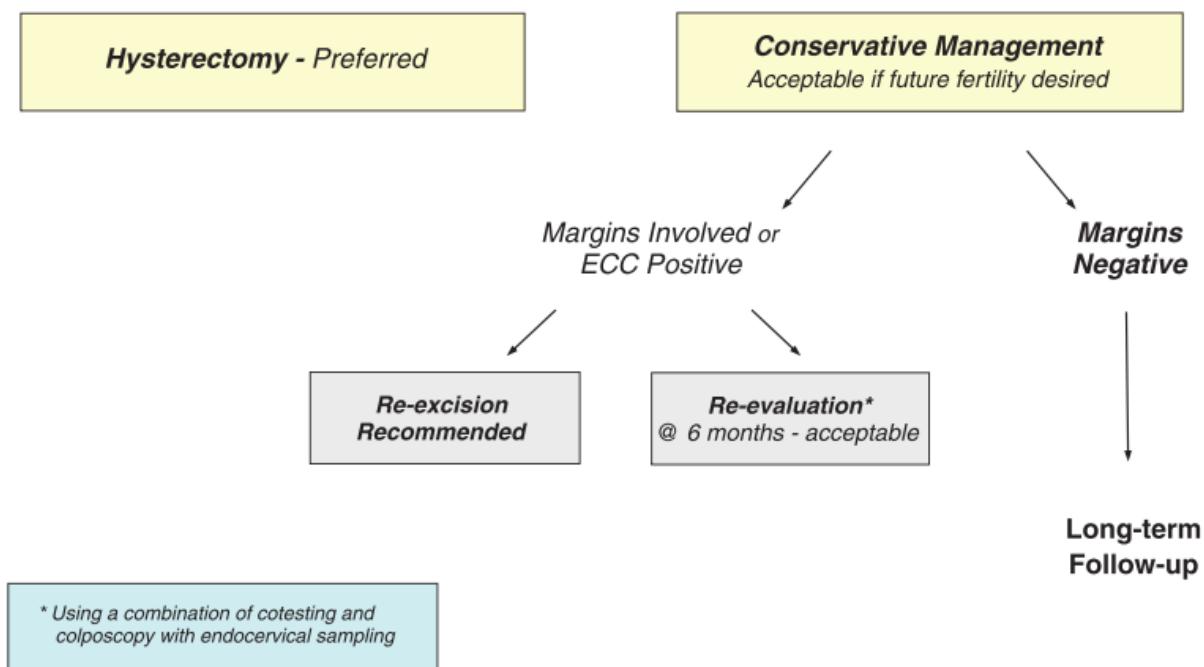
© Copyright , 2013, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. **ASCP**

**Quản lý AIS – Adenocarcinoma in situ**

**AIS ở đây được phát hiện trên giải phẫu bệnh hay là mẫu khoét chớp.** AIS là một tổn thương có thể rải rác, không rõ được mức độ xâm lấn, đa ống không liên tục. Nên phải điều trị tận gốc là tốt nhất, chỉ áp dụng điều trị khoét chớp nếu BN mong muốn có con.

- Cắt tử cung khi BN đã đẻ con.
- Khoét chớp: Ở phần cytology sẽ thấy trường hợp AIS có khoét chớp, thì **khoét bằng dao lạnh để khảo sát tốt nhất bờ phẫu thuật.**
  - Đây là lựa chọn khi còn mong có con trong tương lai.
  - Nếu bờ âm tính thì thêm dội thường quy.
  - **Bờ PT dương tính**, khoét chớp lại hoặc **theo dõi mỗi 6 tháng** bằng **tế bào học, soi cổ tử cung, và nạo kinh cổ tử cung.**
- Khoảng 10% AIS lan tỏa.

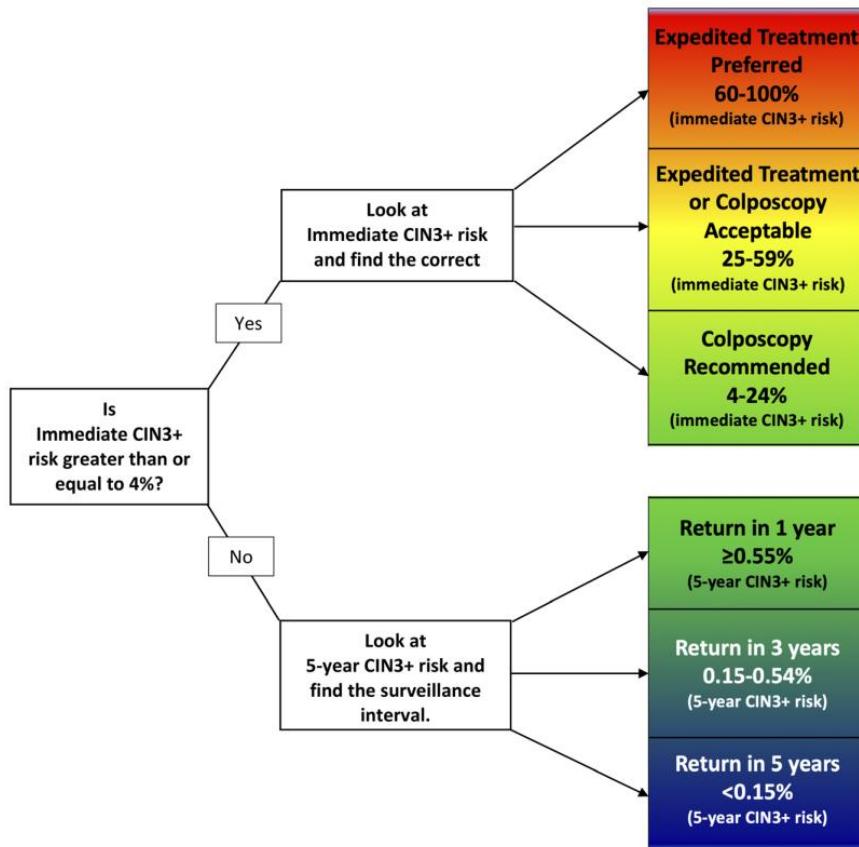
**Management of Women Diagnosed with Adenocarcinoma in-situ (AIS) during a Diagnostic Excisional Procedure**



## ASCCP 2019

**Đánh giá nguy cơ để theo dõi**

ASCCP 2019 đã chuyển sang quản lý nguy cơ diễm tiến thành CIN3+.



**FIGURE 1. This figure demonstrates how patient risk is evaluated.** For a given current results and history combination, the immediate CIN 3+ risk is examined. If this risk is 4% or greater, immediate management via colposcopy or treatment is indicated. If the immediate risk is less than 4%, the 5-year CIN 3+ risk is examined to determine whether patients should return in 1, 3, or 5 years.

**Bước 1: Đánh giá nguy cơ CIN3+ tại thời điểm khám:**

- Nếu  $\geq 4\%$  thì phải khảo sát tiếp:
  - 4-24%: Soi cổ tử cung ngay.
  - 60-100%: Điều trị ưu tiên.
  - 25-59%: Lựa chọn 1 trong 2 đều phù hợp.
- Nếu  $<4\%$  thì xem nguy cơ trong vòng 5 năm sắp tới diễm tiến CIN3+ như thế nào:
  - Nếu  $< 0.15\%$ : thì làm lại cotesting sau 5 năm.
  - Nếu từ  $0.15 - 0.54\%$  thì làm lại cotesting sau 3 năm.
  - Nếu nguy cơ  $\geq 0.55\%$  thì làm lại cotesting sau 1 năm.

**Đánh giá nguy cơ** dựa vào *nguy cơ tiền sử, lâm sàng, té bào học và HPV testing*.

## H.2 Exceptions to Colposcopy Threshold

*Guideline:* For patients with ASC-H cytology, colposcopy is recommended regardless of HPV result (AII).

*Rationale:* In the KPNC data, HPV-negative ASC-H and HPV-positive ASC-H had very different CIN 3+ rates, but similar cancer rates. The HPV-positive ASC-H had an immediate CIN 3+ risk of 26% and a cancer risk of 0.92%, whereas HPV-negative ASC-H had an immediate CIN 3+ risk of 3.4%, but an immediate cancer risk of 0.69%. Because the immediate cancer risk for ASC-H is disproportionately high compared with the CIN 3+ risk, the working group carried forward the 2012 recommendations and recommended colposcopy for all patients with ASC-H, regardless of HPV test results.<sup>3</sup>

*Guideline:* For patients with HPV 18-positive NILM, colposcopy is recommended (AII). (Note colposcopy is also recommended for HPV 16-positive NILM, repeated here for clarity.)

*Rationale:* HPV 18-positive NILM had a 3.0% prevalent CIN 3+ risk, less than the Clinical Action Threshold for colposcopy. However, HPV 18-positive NILM had a disproportionately high cancer risk compared with other results: 0.2% immediately and 0.56% at 5 years. This suggests that HPV 18-related CIN 3 or AIS may be difficult to diagnose and/or more apt to rapidly progress from precancer to cancer. The elevated cancer prevalence with HPV 18 positivity has been previously noted<sup>95</sup> and HPV 18 is one of the most common HPV types found in invasive cervical cancers.<sup>96</sup> Given the elevated cancer risk, referral to colposcopy is recommended.

## I.4 Management of LSIL (CIN 1) or Less Preceded by ASC-H or HSIL Cytology

*Guideline:* When CIN 2+ is not identified histologically after an ASC-H or HSIL cytology result, it is acceptable to review the cytologic, histologic, and colposcopic findings. If the review yields a revised interpretation, management should follow guidelines for the revised diagnosis (CIII). When CIN 2+ is not identified, HSIL cytology is managed more aggressively than ASC-H cytology. For cytology showing HSIL, but biopsy showing histologic LSIL (CIN 1) or less, either an immediate diagnostic excisional procedure or observation with HPV-based testing and colposcopy at 1 year is acceptable, provided in the latter case that the initial colposcopic examination fully visualized the squamocolumnar junction and the upper limit of any lesion, and that the endocervical sampling, if collected, was less than CIN 2 (BII). For ASC-H, if the colposcopic examination can fully visualize the squamocolumnar junction and the upper limit of any lesion and that the endocervical sampling, if collected, is negative, observation at 1 year with HPV-based testing is recommended; a diagnostic excisional procedure is not recommended (BII). For both HSIL and ASC-H cytology, if observation is elected, and all tests are negative at the 1-year visit, repeat HPV-based testing is recommended in 1 year (at 2 years from the original cytology). If all tests are negative at both the 1- and 2-year follow-up visits, return for retesting with HPV-based testing in 3 years is recommended, then proceed with long-term surveillance (Section J.3). If any test is abnormal during the observation period, repeat colposcopy is recommended, and management based on resulting biopsies is recommended. A diagnostic excisional procedure is recommended for patients with HSIL cytology results at either the 1- or 2-year visit, or ASC-H results that persist at the 2-year visit (CIII) (see Figures 9, 10).

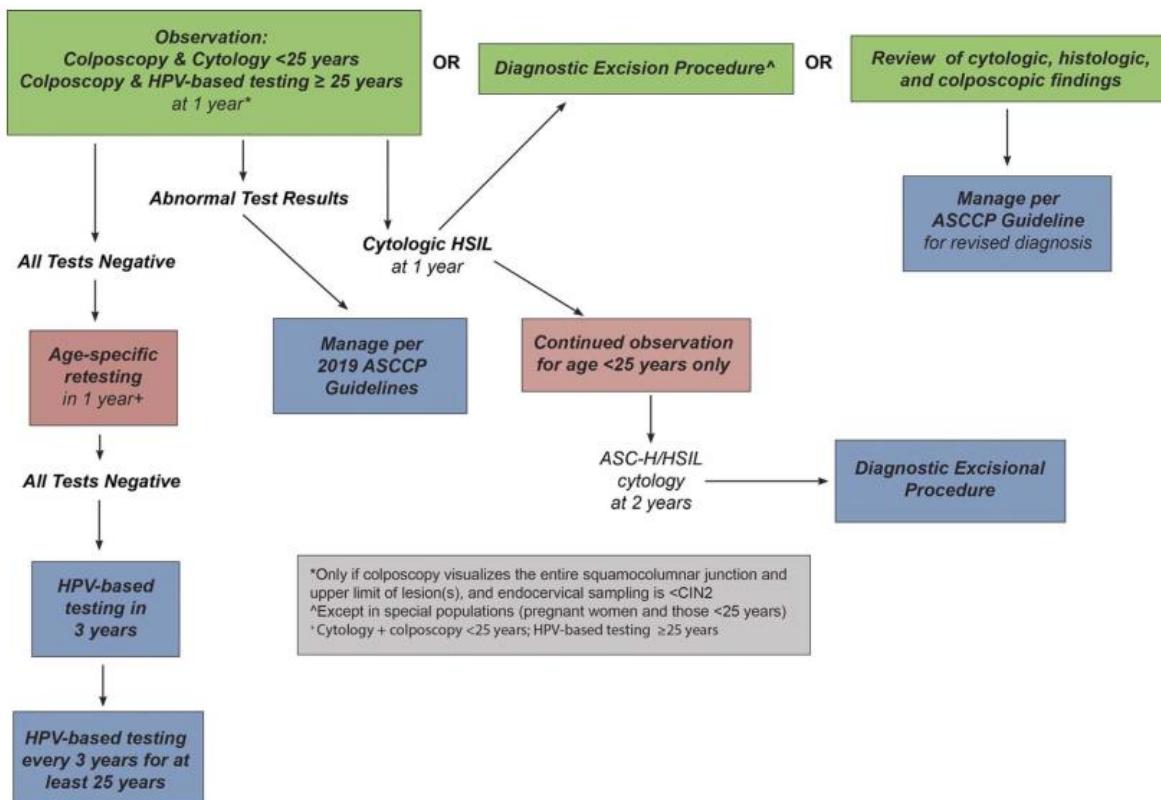


FIGURE 9. This figure describes management of histologic LSIL (CIN 1) preceded by HSIL cytology.

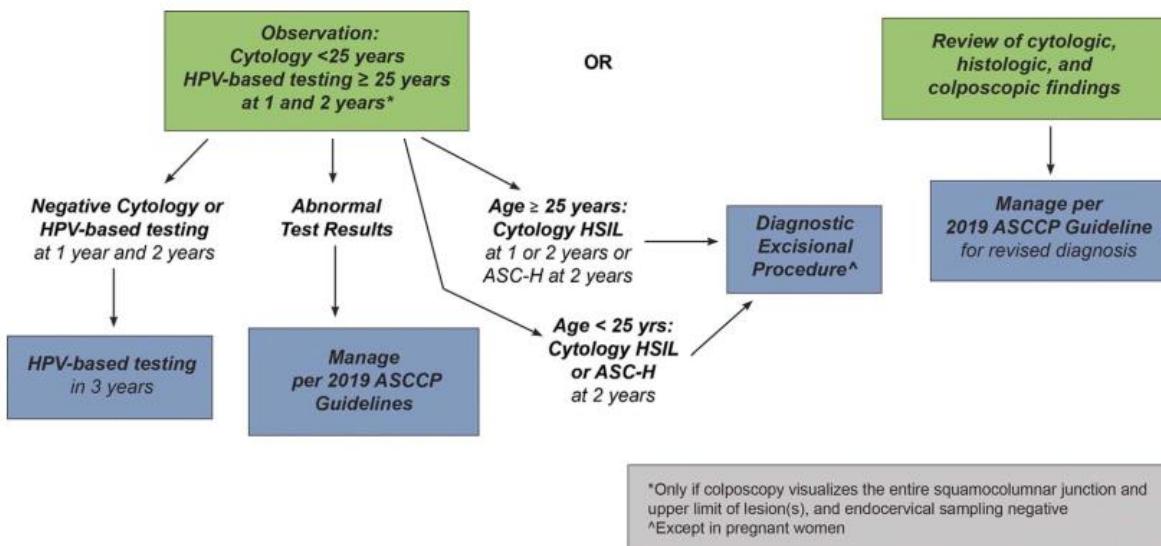


FIGURE 10. This figure describes management of histologic LSIL (CIN 1) preceded by ASC-H cytology.

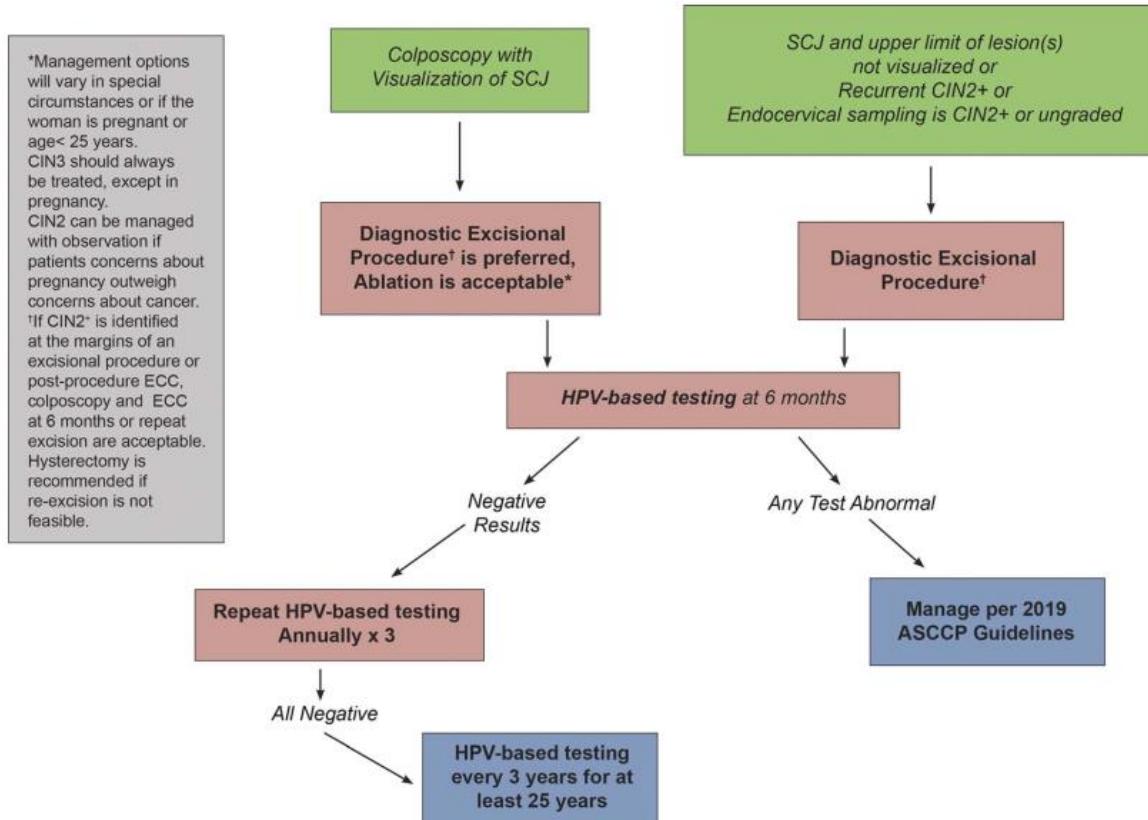


FIGURE 7. This figure describes the steps involved in clinical management of histologic HSIL.

Năm 2019 khác năm 2013 ở 4 điểm:

	2013	2019
<b>Test làm lại sau khoét</b>	Cotesting	HPV
<b>Thời gian làm lại</b>	12 và 24 tháng	6 tháng, sau đó mỗi năm
<b>Nếu diện cắt (+)/ECC (+)</b>	Té bào học + ECC	Soi cổ tử cung + ECC
<b>Thời gian quay lại tầm soát bình thường</b>	2 lần âm tính liên tiếp	3 lần âm tính liên tiếp

### Các công cụ quản lý

Hủy mô bằng áp lạnh, đốt laser

Chỉ định khi thỏa mãn cả 2 điều kiện: (1) Tổn thương giới hạn rõ, và (2) Kết quả sinh thiết qua soi cổ tử cung là tiền xâm lấn, không phải là xâm lấn.

Phù hợp cho bệnh nhân ngoại trú. Áp lạnh ít gây khó chịu cho bệnh nhân, sử dụng nitrogen hay CO<sub>2</sub> để làm đông lạnh té bào, có nhiều loại đầu dò cho độ sâu phù hợp. Còn Laser thì gây khó chịu nhiều, đắt tiền, có nguy cơ chảy máu, tuy nhiên độ chính xác cao với độ sâu phù hợp, có thể điều trị luôn tổn thương tiền xâm lấn ở âm hộ - âm đạo hiện diện đồng thời.

Cắt bỏ tổn thương: LEEP, khoét chớp

Khoét chót bằng dao lạnh hoặc dao Laser, vấn đề gặp là cầm máu và đánh giá dương tính bờ phẫu thuật. LEEP nhanh, gọn, nhưng cũng không đánh giá được dương tính bờ phẫu thuật.

### Note Lâm Sàng

1 – **Phân biệt BV và viêm teo âm đạo ở tuổi mãn kinh** phụ thuộc vào lâm sàng, trong đó dịch âm đạo hôi là yếu tố giúp chẩn đoán BV. Nếu lúc speculum thấy âm đạo teo nữa, thì có thể bệnh nhân có đồng thời cả hai trường hợp. Lúc này, điều trị BV trước và viêm teo âm đạo sau.

2 – Khi khám mò vịt thấy một khối bất kì ở cổ tử cung, nên **chỉ định di soi cổ tử cung sau đó**. Có thể xem xét theo dõi nếu khối đó điển hình của 1 polyp chưa biến chứng (chưa hoại tử, không gây AUB).

# PHÔI THAI HỌC VÀ CÁC LOẠI U BUỒNG TRỨNG

## Sơ lược về phôi thai học

Buồng trứng có nguồn gốc từ biểu mô sinh dục nguyên thủy.

Óng Muller có nguồn gốc từ trung mô, là nếp gấp của phúc mạc nguyên thủy, tạo ra từ vòi trứng đến  $\frac{1}{2}$  trên âm đạo, với biểu mô sau này là biểu mô trụ thấp, biểu mô tuyến, biểu mô tiết nhầy và biểu mô gai.

Nguồn gốc của các tế bào ở buồng trứng:

Noãn: Tế bào sinh dục nguyên thủy.

Tế bào hạt: Biểu mô chung của phúc mạc nguyên thủy (dây giới bào).

Tế bào vỏ: Mô đệm của gờ sinh dục, nguồn gốc trung mô.

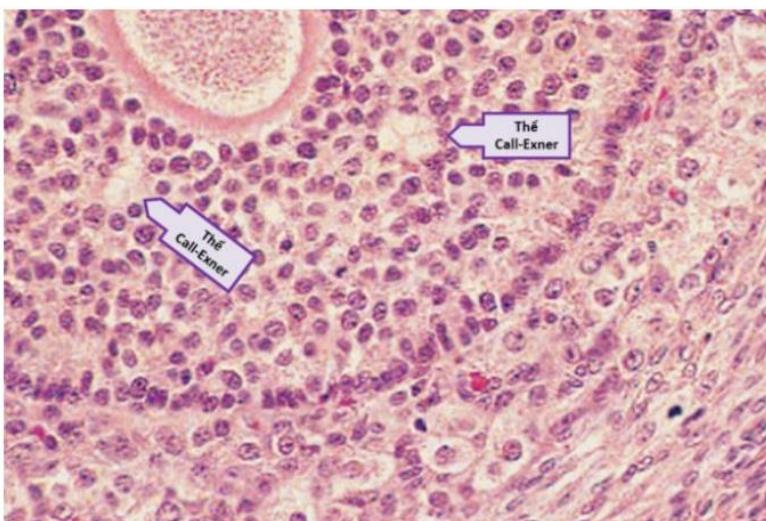
Ngoài ra, còn có các tế bào trung mô mô đệm, mạch máu bao quanh noãn nang.

Đến tuần thứ 20 của thai kì, quá trình tạo noãn hoàn tất, các nang noãn nguyên thủy tồn tại đến tuổi dậy thì chờ đợi được kích hoạt.

## Mô học buồng trứng

Buồng trứng gồm phần tuy và phần vỏ. Phần tuy chứa mạch máu, thần kinh, phần vỏ chứa các nang noãn đang phát triển có nhiều giai đoạn khác nhau. Buồng trứng không được phúc mạc bao phủ, nên bao quanh nó là lớp tế bào biểu mô vuông đơn, nhân to.

Nang noãn bao gồm: lớp ngoài là tế bào vỏ, lớp giữa là tế bào hạt, chẽ tiết glycoprotein bao quanh noãn tạo thành lớp zona pellucida. Khi nang noãn phát triển thành nang có hốc, thì gờ noãn là khối tế bào hạt bao quanh tế bào noãn, nhô vào trong hốc. Nang De Graft có kích thước 20-25 mm, có các **thể Call-Exner hình hoa hồng đặt trưng giữa lớp tế bào hạt**.



**Hình 9:** Nang noãn trưởng thành

Nhìn thấy nhiều lớp tế bào hạt dày. Trong khối tế bào hạt, thấy được nhiều thể Call-Exner (mũi tên).

Tế bào vỏ chẽ tiết androgen, sau đó androgen thẩm thấu qua tế bào hạt, được thơm hóa thành estradiol nhờ tác động của FSH, LH và men aromatase P450.

## Giải phẫu buồng trứng

Buồng trứng nằm ở phía sau, được phủ lên bởi dây chằng rộng.

Buồng trứng là một hạt đậu kích thước 2x3x4 (cm), có 2 mặt là trong (áp vào vòi trứng) và ngoài (áp vào phúc mạc chậu hông tạo thành hõm buồng trứng), hai đầu là đầu vòi (có dây chằng treo buồng trứng và bó mạch buồng trứng đi vào) và đầu tử cung (có dây chằng riêng buồng trứng), 2 bờ là bờ tự do (ở phía sau liên lạc với quai ruột) và bờ phía trước (tiếp xúc với dây chằng rộng, có mạc treo buồng trứng).

Các dây chằng treo buồng trứng:

Dây chằng treo buồng trứng:

Dây chằng riêng buồng trứng: bám ở đầu tử cung,

Mạc treo buồng trứng: Bám từ bờ mạc treo (ở phía trước) buồng trứng vào dây chằng rộng.

Các dây chằng khác?

Tiếp cận khác khói u ở phần phụ

Khối ở phần phụ gồm cơ năng và thực thể, thực thể gồm không tân lập và tân lập, tân lập gồm lành tính và ác tính. Trong đó, **vấn đề về các tân lập của buồng trứng là vấn đề quan trọng nhất trong quản lý khói u phần phụ, và cũng thường là câu hỏi khó khăn nhất.**

Trả lời 4 câu hỏi khi tiếp cận: Nguồn gốc? Cơ năng/thực thể? Thực thể tân lập/không tân lập? ác tính hay lành tính. Tuyệt đại đa số khói u từ phần phụ là thuộc buồng trứng.

Phần phụ gồm: Buồng trứng, vòi trứng, mạc treo vòi trứng, phần trên của dây chằng rộng, và phần di tích ổ Muller (nằm trong khoang giữa thành chậu và thân tử cung).

Siêu âm là phương tiện đầu tay đánh giá khói u phần phụ

## CÁC PHƯƠNG TIỆN DÙNG TRONG TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN KHỐI U BUỒNG TRÚNG

### Siêu âm

Siêu âm thang xám có hai đường là đường bụng và qua âm đạo. Siêu âm qua đường bụng sử dụng sóng âm có tần số thấp, xuyên thấu cao, khả năng quan sát rộng, nhưng độ phân giải thấp, nên có thể đánh giá được sự lan tràn trong ổ bụng, phúc mạc, vùng chậu, và khảo sát khối u to. Ngược lại, siêu âm qua đường âm đạo sử dụng sóng âm có tần số cao, xuyên thấu thấp, khả năng quan sát hẹp, tuy nhiên, độ phân giải rất cao, đánh giá chi tiết khối u nhỏ và trung bình, cho phép đánh giá khả năng lành tính của khối u cao hay thấp. Do đó, để khảo sát và phân loại hình ảnh học một cách chi tiết khối u ở phần phụ thì sẽ sử dụng siêu âm qua ngả âm đạo.

Ba câu hỏi cần trả lời khi siêu âm phần phụ thang xám là:

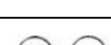
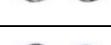
- (1) Nang hay đặc? Nếu dạng nang thì kiểu I, II, IV và VI; còn dạng đặc thì kiểu V; kiểu III thì nang hoặc đặc theo phân loại Tokyo.

- (2) Tính chất phản âm bên trong: Để phân loại rõ hơn từng kiểu.

- (3) Các cấu trúc vách và chồi: để phân loại theo *loại A, B, hay C* tùy theo kiểu.

**Cân lưu ý thì phân loại Tokyo chỉ trả lời câu hỏi là khả năng lành tính thấp hay cao, còn không trả lời được câu hỏi khả năng ác tính thấp hay cao.**

Tokyo I, II, III có giá trị dự báo âm rất cao, với tỉ lệ ác tính gần như xấp xỉ 0. Nhưng Tokyo IV, V, VI không cho phép kết luận ác tính, vì PPV không đủ cao để kết luận. Vì vậy cần phối hợp thêm các xét nghiệm khác để kết luận.

Phân loại u buồng trứng theo hình thái, trên siêu âm thang xám, Tokyo				
Kiểu	Phản âm ở trong	Loại	Tiêu chuẩn	Hình ảnh
I Nang	Không có phản âm bên trong	A	Một hay hơn một nang đơn độc	
		B	Có trên 3 nang	
II Nang	Những đường phản âm <i>hay</i> những nốt phản âm không rõ	A	Có đốm phản âm một phần <i>hay</i> toàn bộ	
		B	Phản âm chấm ở ngoại vi	
III Nang hoặc đặc	Những đường phản âm sáng	A	Có hơn một khối phản âm sáng	
		B	Có những đường phản âm sáng	
		C	Có những đường phản âm không đều và vùng sáng đồng nhất	
IV Nang	Có vách	A	Vách mỏng và nhẵn	
		B	Vách dày và không đều	
V Đặc	Một vùng đặc chiếm trên 50%	A	Hoàn toàn đặc và đồng nhất	
		B	Phản đặc đồng nhất và phản u bên trong	
		C	Phản đặc không đều và không kẽ có phản nang hay không	
VI Nang	Nhú ở thành nang	A	Nhú bờ đều hay dạng polyps	
		B	Nhú bờ không đều hay răng cưa	

**Bảng 1:** Phân loại hình ảnh khối u buồng trứng theo đại học Tokyo

Nguồn: Khoa hình ảnh, bệnh viện Phụ Sản Hùng Vương TP HCM

## PHÂN LOẠI KHỐI U THEO WHO – ĐẶC ĐIỂM LS CÁC KHỐI U

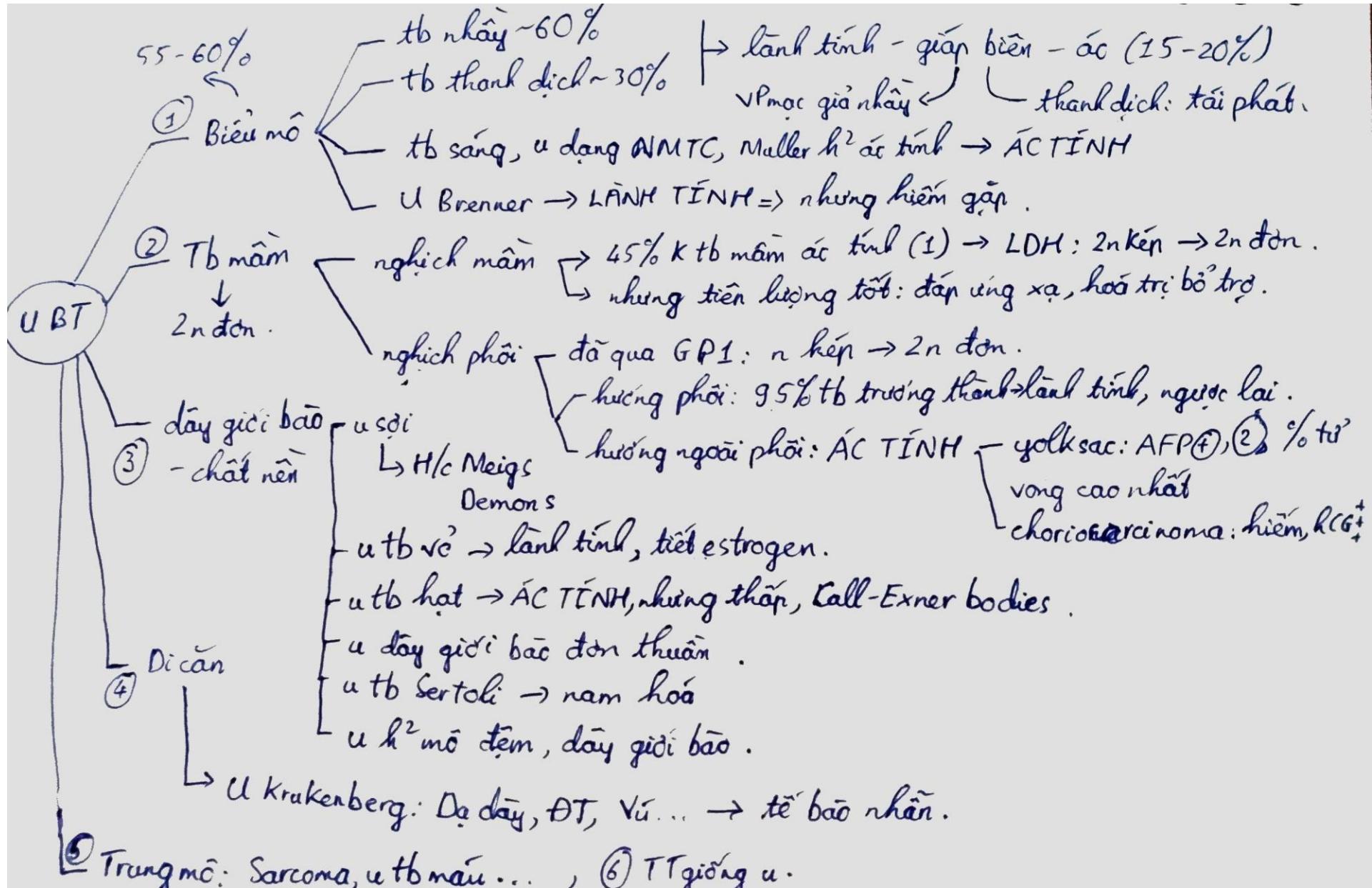
Nhóm lớn	Loại u	Lâm sàng	Hình ảnh học	Cơ chế - diễn tiến	CLS khác
<b>Cấu trúc cơ nang của buồng trứng</b>	Nang noãn nang	Kéo dài GĐ phát triển của chu kì kinh nguyệt. Vô kinh thứ phát thoáng qua. Đau bụng dưới, lệch một bên, đôi khi đau bụng cấp khi vỡ vào bụng.	Siêu âm: Nang phản âm trống, đường kính > 5 cm, đơn độc, không thùy, vách mỏng, không chồi.	Do nang noãn không vỡ khi trưởng thành, không phòng noãn.  Đa số tự biến mất trong 6 tuần	Dịch nang giàu estrogen.
	Nang hoàng thể gồm: nang hoàng thể phì đại nhẹ (tồn lưu), và nang hoàng thể xuất huyết	Phì đại nhẹ: Kinh nguyệt bị trì hoãn từ vài ngày đến vài tuần, thường trong vòng 2 tuần so với kì kinh đã lỡ, đau bụng dưới, ra huyết âm đạo bất thường, khói cạnh tử cung mềm, có dạng nang hoặc đặc.  <b>Xuất huyết:</b> To nhanh do xuất huyết trong nang, có thể vỡ muộn trong GĐ hoàng thể	Kích thước của nang > 3 cm	Phì đại nhẹ: Chế tiết progesterone không đủ cao để ức chế LH nên ly giải hoàng thể 1 phần, dẫn đến chế tiết progesterone kéo dài.  Nang hoàng thể xuất huyết: Tự cầm hoặc không, vỡ hoặc gây đau.	<b>hCG âm tính</b> trong hoàng thể tồn lưu.
	Nang hoàng tuyến	Ở hai bên, thường gặp ở BN đa thai, bệnh lí tế bào nuôi, hoặc kích thích buồng trứng	Hai buồng trứng to lên (tất cả các noãn nang luôn)	Hiếm gặp. Do hCG được sản xuất quá nhiều.  Tự thoái lui mà không cần điều trị.	Định lượng hCG tăng rất cao.

<b>Các cấu trúc không tân lập</b>	Viêm, abscess phần phụ	Các bệnh nhân đến khám vì STDs, tình cờ phát hiện ở BN thai ngoài tử cung. Sốt, đau âm ỉ, tái đi tái lại vùng hố chậu. Khám thấy ấn đau, sờ thấy khối cạnh tử cung.		Úr máu, úr dịch, viêm mủ, viêm lao	NAAT (+) WBC tăng cao
	Buồng trứng đa nang	Cường androgen: mụn trứng cá nhiều, da nhờn, rậm lông. Chu kỳ kinh không đều, kinh thưa.	Các nang nhỏ xếp thành chuỗi ở ngoại vi trên siêu âm  <b>≥ 12 nang</b> có kích thước <b>2-9 mm</b> , và/hoặc <b>thể tích buồng trứng &gt; 10 ml</b> .		Nội soi: hai buồng trứng to, <b>mặt nhẵn bóng xà cù</b> . Rotterdam
	Nang lạc nội mạc tử cung	Đau vùng chậu, ( <i>Có thay đổi theo chu kỳ kinh không?</i> )	Siêu âm: nhiều cấu trúc <b>nang</b> , có phản âm kém, <b>hình kính mờ</b> , giới hạn rõ với buồng trứng xung quanh, không vách, không chồi.	Không tân lập có ý nghĩa quan trọng nhất. Do máu kinh trào ngược. Úr máu kinh, viêm dính, vô sinh.	
<b>TÂN LẬP</b>					
<b>U xuất phát từ thượng mô</b>	<p>Biểu mô nguyên thủy – biểu mô lát lòng ống Muller chuyển dạng được</p> <p><b>Tân sinh thường gặp nhất ở buồng trứng (50-60%).</b></p> <p>Chiếm <b>85% ung thư buồng trứng</b>.</p>				

	<i>U tuyến thanh dịch</i>			<b>Biểu mô trụ thấp.</b> Chiếm 30% u buồng trứng. Lành tính (70%), giáp biên ác, ác tính (20%).	U tròn láng, vỏ mỏng, đơn thùy hoặc đa thùy.
	<i>U tuyến dịch nhầy</i>	Khá lớn đôi khi lấp đầy khoang chậu và chèn ép khoang bụng. Viêm phúc mạc giả nhầy		Biểu mô trụ cao ~ tuyến CTC 15% ác tính.	<i>Thường gặp nhất (60%) u buồng trứng</i>
	<i>U dạng nội mạc tử cung</i>			Tế bào tuyến của nội mạc tử cung. Không có mô đệm. <b>Hầu hết ác tính</b>	
	<i>U tế bào sáng</i>			Hầu hết là ác tính	Liên quan đột biến gene <b>PIK3CA, PTEN</b> , nhưng không BRCA
	<i>U Brenner</i>			Mô đệm, mô xơ bao quanh tế bào biểu mô <b>LÀNH TÍNH</b>	
	<i>U tế bào Muller hỗn hợp ác tính.</i>				

<b>U tân sinh xuất phát từ tế bào mầm</b>	<b>U nghịch mầm</b>	<b>U tế bào mầm ác tính thường gặp nhất (45%)</b>		Từ <b>2n kép</b> sáng <b>2n đơn</b> , <b>không</b> <b>qua giảm phân 1.</b> Ác tính cao	<b>LDH, CA125, hCG</b> (+), <b>AFP (-).</b> LDH dùng để theo dõi Tiên lượng tốt Đáp ứng tốt với xạ tri, hóa trị
	<b>U nghịch phôi</b>			Từ <b>2n kép</b> , đi qua giảm phân 1 tạo tế bào <b>n kép rồi sang 2n</b> <b>đơn</b> mà <b>không</b> qua giảm phân 2. Đa số lành tính	
	Hướng phôi (u quái)			Nếu mô không trưởng thành là u ác. Nếu mô trưởng thành là u lành (U bì)	<b>95% là u quái trưởng thành.</b> U quái đa mô ác tính thấp. U quái giáp đơn mô tiềm năng ác tính cao
		U bì		Tuổi 10-30 Mô trưởng thành	
		U quái không trưởng thành			Nhóm u (ung thư?) tế bào mầm thường gặp thứ 3 (15%).
	Hướng ngoài phôi			<b>Ác tính</b>	hCG (+++), hoặc AFP (+++)

				Gồm hướng té bào nuôi (ung thư nguyên bào nuôi), hay yolk sac	Yolk sac là ung thư có tỉ lệ tử vong cao nhất, thường gặp thứ 2 trong nhóm tb mầm
U tân sinh xuất phát từ dây giáp bào – mô đệm	Hội chứng Meigs	TDMP – báng bụng – U sợi buồng trứng		<b>U lành tính 1 bên.</b> <b>Tăng VEGF</b> Thoái lui sau cắt bỏ u	
	U tế bào vỏ	Xuất huyết tử cung bất thường. Dày nội mạc tử cung		Ché tiết Estrogen Đa số lành tính	
	U tế bào hạt	Ché tiết estrogen		Độ ác tính thấp, phát hiện ở giai đoạn 1	Thể Call-Exner
	U tế bào Sertoli	Gây nam hóa			
U tân sinh di căn đến buồng trứng					
	U krukenberg	Di căn từ dạ dày chủ yếu, hàng 2 là từ đại tràng.		<b>Té bào hình nhẵn rất đặc trưng</b>	



## XOĂN U BUỒNG TRÚNG

### Lâm sàng

Đau hố chậu trái, phải đột ngột, ban đầu đau từng cơn tái phát, sau đó đau liên tục, nếu đã vô giai đoạn hoại tử thì có thể đau giảm, không lan, kèm buồn nôn, nôn. Khi bắt đầu xoắn, vòng xoắn có thể xoắn chặt, sau đó tháo xoắn nhẹ, và xoắn lại. **Thường gặp ở bên phải hơn bên trái.**

Khám lâm sàng có thể ấn đau hố chậu, nhưng hiếm khi đè kháng. Có thể sờ thấy một khối hiện diện ở vùng hố chậu, đau.

Ban đầu, tĩnh mạch sẽ bị chèn ép gây ra tình trạng sung huyết. Nếu xoắn tiếp tục chặt hơn, động mạch bị chèn ép gây thiếu máu dẫn tới hoại tử, **thường sau 12-24h khi khởi đầu xoắn.**

### Chẩn đoán

**Siêu âm là công cụ đầu tay để chẩn đoán.** Kết hợp siêu âm qua ngả âm đạo và Doppler. Các dấu hiệu bao gồm:

- Phản phụ bên bị to hơn bên kia, **tỉ lệ > 20.**
- Siêu âm Doppler **không có dòng chảy thì nghĩ nhiều là xoắn.** Dấu hiệu Whirlpool (xoáy nước) do tĩnh mạch động mạch bị xoắn lại với nhau *nhạy nhưng không đặc hiệu* để chẩn đoán.
- Siêu âm Doppler có dòng chảy không thể loại trừ xoắn vì có thể ở giai đoạn sớm, hoặc siêu âm vào giai đoạn tự tháo xoắn tạm thời.
- **Dịch tự do trong ổ bụng.**

Siêu âm giúp chẩn đoán nguyên nhân, như u quái, u nang tuyén.

MRI hay CT-scan không khảo sát mạch máu, độ nhạy và độ đặc hiệu không cao.

### Nguyên nhân

Thường gặp nhất là các khối u lành tính, kích thước lớn, **với 60% là u quái, 30% là u nang tuyén** (cystadenoma), có khoảng 8-18% trường hợp không xác định được nguyên nhân.

Khối u ác tính gặp trong khoảng 3% trường hợp xoắn u buồng trứng.

### Điều trị

Trên LS (anh Hoàng giáng), phẫu thuật tháo xoắn và cắt khối u một thì. Sau khi tháo xoắn thì đánh giá tái tươi máu của buồng trứng, nếu tốt thì có thể bóc u đơn thuần, còn không thì phải cắt vòi trứng.

Tham khảo Uptodate, ACOG, thì tháo xoắn và bóc u là phẫu thuật 2 thì. Thì một là tháo xoắn, tháo xoắn ngay cả khi đã có dấu hiệu hoại tử, thực hiện càng sớm càng tốt trong 24h đầu, ưu tiên dùng phẫu thuật nội soi. Sau đó 6-8 tuần, để khối u giảm phù nề, tiến hành phẫu thuật bóc u, giúp giảm nguy cơ tái phát.

Phẫu thuật cố định phần phụ giảm khả năng thụ thai, vì vậy cân nhắc trên những bệnh nhân dây chằng buồng trứng dài bẩm sinh, xoắn tái phát, không tìm thấy nguyên nhân rõ ràng.

### **Tiên lượng**

Tái phát.....

Giảm dự trữ buồng trứng, xảy ra ngay cả trong trường hợp vẫn còn tưới máu, vì lúc này đã xảy ra vi hoại tử ở buồng trứng rồi.

# QUẢN LÍ MỘT CẤU TRÚC CƠ NĂNG

## Nguyên lí chung

Các khối u cơ năng, chủ yếu có theo dõi và/hoặc dùng thuốc để theo dõi tiện hơn (COCs đối với noãn nang). Nếu có tình trạng cấp cứu thì có thể chỉ định ngoại khoa.

Nang lạc nội mạc tử cung điều trị chủ yếu là nội khoa, tùy thuộc vào vấn đề chủ là đau, khó có thai, hay gì khác.

Khối không tân lập do nhiễm trùng và khối tân lập thì phải giải quyết bằng ngoại khoa. Trong đó, tình trạng nhiễm trùng thì ngoại khoa là điều trị bô túc song hành với điều trị nội khoa.

## Quản lí các cấu trúc cơ năng

### Nang noãn nang

Lâm sàng: Thường **tuổi dậy thì – quanh mán kinh, kinh nguyệt không đều**, siêu âm phát hiện một khối ở buồng trứng, echo trống, đường kính lớn ( $>5\text{cm}$ ), đơn độc, không thùy, không vách, không chồi, bờ đều.

Cơ chế: (1) **Rối loạn feedback dương của estradiol lên hạ đồi**, (2) **phản hồi dương có nhung không hiệu quả**. => không phóng noãn, mà tiếp tục lớn lên, do đó không có sự xuất hiện của progesterone.

Diễn tiến: Tp gây đau, hoặc vỡ gây đau bụng. Phần lớn tự thoái triển trong vòng 6 tuần.

*Điều trị:*

**Triệu chứng đau thì dùng NSAIDs**, dù có gây vỡ thì cũng không cần ngoại khoa.

COCs: nhằm mục đích **ngăn cản sự xuất hiện các nang noãn nang khác**, để theo dõi nang noãn này, nếu không tự thoái triển sau 6 tuần thì cần nghi ngờ tới các u tân sinh.

### Nang hoàng thể

Lâm sàng: Dựa vào tình trạng xuất huyết của nang hoàng thể, có thể chia làm 2 nhóm là xuất huyết và không xuất huyết. Cần nhớ là sự hình thành hoàng thể sau phóng noãn, có sự xâm nhập của các mạch máu, gây xuất huyết giai đoạn đầu và tự cầm.

Không XH: Trễ kinh, đau bụng hố chậu, xuất huyết âm đạo bất thường, khám thấy một khối ở buồng trứng, đặc hoặc nang, mật độ mềm. Tương tự bệnh cảnh của thai ngoài tử cung nhưng beta-hCG âm tính. Hội chứng này được gọi là nang hoàng thể tồn lưu, hay Halban syndrome, có thể tự thoái lui, cũng kéo dài nhiều chu kỳ. Nguyên nhân do điều hòa của progesterone lên hạ đồi không toàn vẹn, không giảm được LH nhiều. Nếu kéo dài nhiều chu kỳ, thì COCs là lựa chọn tạm thời.

XH: (1) Vỡ vô ô bụng, gây xuất huyết nội, có thể tự cầm hoặc phải can thiệp ngoại khoa; (2) Xuất huyết giới hạn trong nang, nang to căng tức và đau.

- Bệnh nhân thường là người không dùng COCs, đến khám vì đau bụng cấp tính ở **giai đoạn trễ của pha hoàng thể**.

- Khám thấy các dấu hiệu của xuất huyết nội. Siêu âm thấy dịch ổ bụng.

*Cơ chế:* Do bất thường **feedback âm (không hiệu quả)** của progesterone lên tuyến yên, nên LH không bị sụt giảm, do đó, dẫn tới hiện tượng ly **giải hoàng thể bất toàn**, nên progesterone vẫn được tổng hợp, dĩ nhiên sẽ không bằng người bình thường.

*Điều trị:* Tùy vào bệnh cảnh lâm sàng. Theo dõi là chính, **có thể dùng COCs** trong khoảng thời gian ngắn để đợi chờ sự phục hồi hoàn toàn của trực hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng.

### Nang hoàng tuyến

Đây là sự phát triển của toàn bộ nang noãn còn có trong buồng trứng, dưới sự tác động của beta-hCG rất cao, thường ở đa thai hoặc thai trứng, hay dùng hCG để kích buồng trứng. Buồng trứng to ở hai bên, chắc, di động, không đau.

Tự thoái triển khi hết beta-hCG.

### Vấn đề: Nang buồng trứng xuất huyết?

For example, consider defining a risk cut-off for the selection of patients with benign masses for expectant management. Some centers will prefer the risk to be below 1%, while in other centers a cut-off of 5% may be chosen. On the other hand, referral to a tertiary oncology center for treatment of the most suspicious tumors by skilled gynecological oncologists may be more or less restricted. For one center it may be most important to have a high sensitivity, by choosing a low cut-off for malignancy (e.g. 5-10%). This leads to the appropriate referral of most malignancies to a gynecological oncologist. For another center, it may be more important to have a high specificity, by choosing a much higher cut-off value for malignancy (e.g. 30%). This limits the number of false positive results, i.e. patients with benign pathology that are referred to the gynecological oncologist. A wide spectrum of strategies could be encountered in different countries, with different health systems and referral protocols.

### Use of ADNEX with or without the CA-125 marker

Although the ADNEX model includes the serum CA-125 level, the online and mobile applications allow for risk calculations without this information. If doing so, a warning is given “Calculate results without serum CA-125 level? The field is indeed optional but this will decrease the discrimination between Stage II-IV invasive tumors and the other malignancy subtypes”. A possible way to use ADNEX, especially when CA-125 is not always measured at your hospital, is by first applying the ADNEX model without serum CA-125 level and using these risk predictions to differentiate benign and malignant tumors. Results indicate that the omission of CA-125 has limited impact on discrimination between benign and all malignant tumors: the validation AUC was 0.943 with CA-125 level included as a predictor, and 0.932 without using CA-125 level as a predictor (Van Calster et al., 2014). Second, in case of high (enough) risk of malignancy, the CA-125 level could be included to update risk predictions. This results in a superior differentiation between borderline, stage I invasive, stage II-IV invasive and secondary metastatic cancer (Van Calster et al., 2011, 2014). In this way, the measurement of the serum CA-125 level may be restricted to patients with an increased risk of having ovarian cancer.

## QUẢN LÍ MỘT KHỐI THỰC THỂ KHÔNG TÂN LẬP Ở PHẦN PHỤ

Vấn đề chủ là chìa khóa trong chiến lược tiếp cận một khối thực thể không tân lập ở phần phụ  
Gồm:

Nhiễm trùng: Ú dịch vòi trứng sau nhiễm *Chlamydia trachomatis*, u lao

Không nhiễm trùng: Nang lạc nội mạc tử cung, các khối (Endometrioma)

### ***Nang lạc nội mạc tử cung***

#### **Sinh bệnh học**

Nang lạc nội mạc tử cung là một cấu trúc giả nang ở buồng trứng, với thành là lớp tế bào nội mạc tử cung lạc vị kèm mô đệm tự hành, tiến triển theo chu kỳ kinh. Tuy nhiên, máu kinh không thoát ra được nên ú đọng, tạo hemosiderin, nồng độ càng cao và dịch nang càng đặc, tạo nên hình ảnh kính mờ đặc trưng trên siêu âm (IOTA 2).

**Thuyết Sampson – trào ngược máu kinh**, các tế bào nội mạc tử cung đến buồng trứng với nhiều khe rãnh, đồng thời phúc mạc, cấy ghép và sinh trưởng. **Thuyết hiện đại nói yếu tố trên** là điều kiện cần, và **bổ sung điều kiện đủ là liên quan tới loại tế bào và phản ứng viêm**. Các tế bào nội mạc lạc vị là **progenitor** chưa biệt hóa, đồng thời các đáp ứng miễn dịch tại chỗ thất bại nên cấy ghép và biệt hóa được. **Các gene HMGA1, HMGA2** bắt thường **sẽ dẫn đến bát thường miễn dịch**. PGE2 gián tiếp thúc đẩy quá trình tự tổng hợp estrogen ở đây, cũng như ở nội mạc tử cung, nhờ thúc đẩy tăng tổng hợp DHES từ cholesterol qua hệ cytochrome c450, **dẫn đến tăng ER-β. Estrogen đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì và phát triển nội mạc tử cung lạc vị**. Quá trình viêm gây cũng làm giảm hoạt động của vòi Fallope, rối loạn co bóp của tử cung dẫn đến giảm sự vận chuyển phôi và khả năng làm tổ của phôi.

#### **Ảnh hưởng của lạc nội mạc tử cung lên sinh sản**

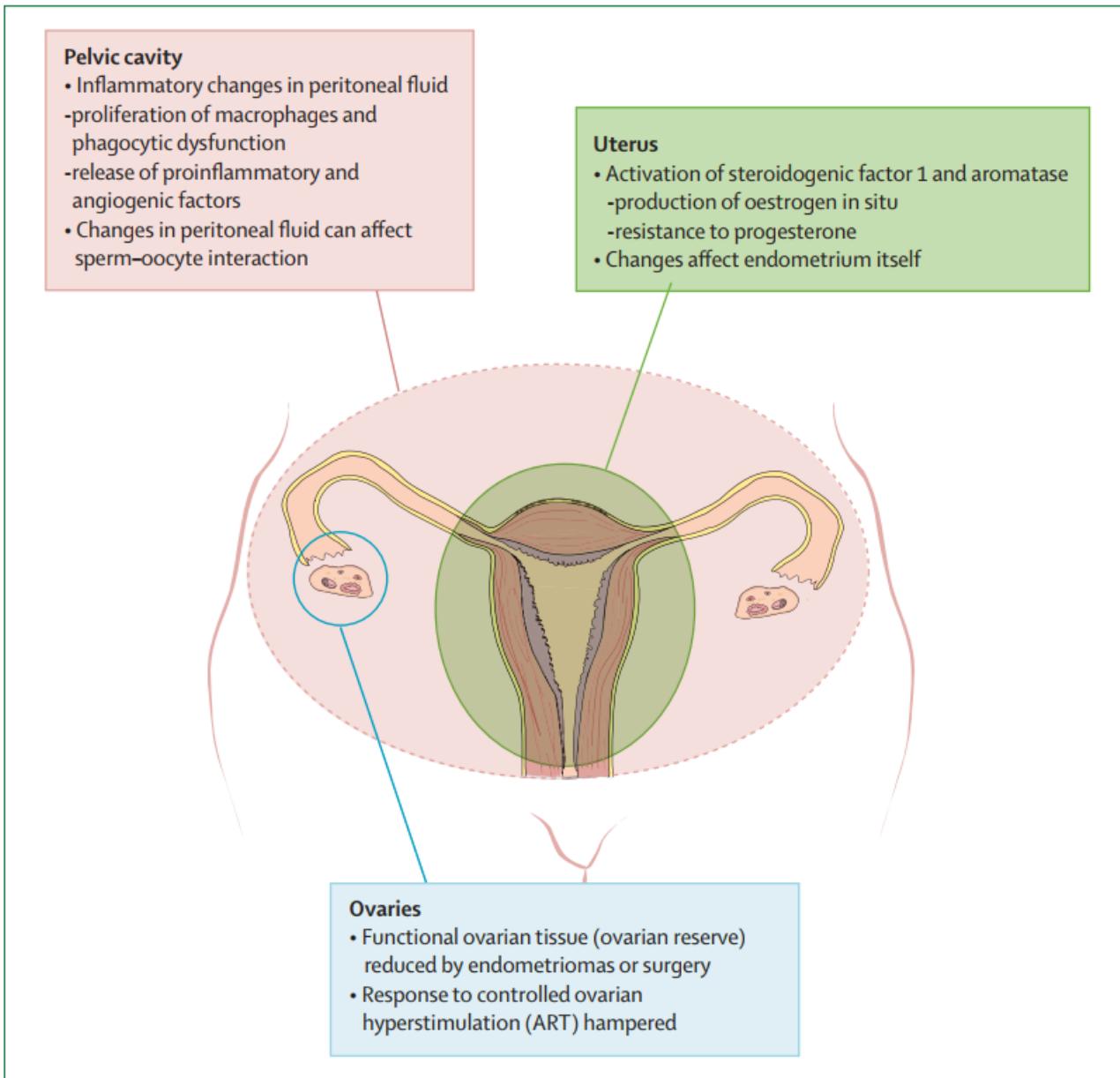
Xảy ra ở các tầng như nội mạc tử cung, buồng trứng hay cả vùng chậu. Gây ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng, đáp ứng của buồng trứng với ART, tương tác giữa noãn và tinh trùng, nội mạc không phù hợp với sự làm tổ....

#### **Vấn đề chủ**

Nang lạc nội mạc có thể là phát hiện tình cờ không triệu chứng, đau, hoặc bệnh nhân đến vì hiềm muộn. Giống như hầu hết các bệnh khác, điều trị là giải quyết vấn đề chủ cho bệnh nhân.

Yếu tố quan tâm khi nang được phát hiện tình cờ không triệu chứng là nguy cơ ác tính. Nang lạc nội mạc tử cung có nguy cơ ác tính rất thấp, chẩn đoán làm lẩn là u dạng nội mạc tử cung (thiểu mô đệm tự hành), nhưng u này hiếm gặp. Do đó, điều trị nang dạng nội mạc tử cung là không cần thiết. Tuy nhiên, có thể dùng COCs để ngăn cản sự tăng kích thước của nang lạc nội mạc tử cung.

Đau không xuất hiện trong một nang lạc nội mạc tử cung đơn độc, mà phải kèm theo tổn thương khác, như lạc nội mạc tử cung phúc mạc hay thâm nhiễm sâu. Điều trị đau trong lạc nội mạc tử cung



**Figure 1: Effects of endometriosis on human reproduction**

ART=assisted reproductive technologies.

**nội khoa là lựa chọn hàng đầu, với 1<sup>st</sup> là NSAIDs, 2<sup>nd</sup> là COCs và progestogen** (với LND-IUD như Milrena), 3<sup>rd</sup> là GnRH agonist.

**21-48% phụ nữ hiếm muộn khi nội soi ổ bụng có lạc nội mạc tử cung.** Tuy nhiên, hemosiderine, hay nang lạc nội mạc tử cung *không ảnh hưởng trực tiếp* đến chất lượng thụ tinh của noãn bào. Nang lạc nội mạc tử cung gây hiếm muộn qua việc gây phản ứng **viêm trên phúc mạc chậu**, và có thể thay đổi giải phẫu học của vòi Fallope và vùng chậu.

#### *Điều trị*

Phẫu thuật trong nang lạc nội mạc tử cung cần nhớ ba điểm sau:

- Tái phát là chắc chắn
- Suy giảm trữ lượng buồng trứng là chắc chắn.

- Điều không chắc chắn là hiệu quả của phẫu thuật lên điều trị vấn đề chủ (hiếm muộn, đau).

### **Ứng dụng vòi trứng**

Các trường hợp nhiễm trùng tai vòi, ngoại khoa luôn là điều trị phụ trợ, phối hợp với điều trị nội khoa là chính yếu.

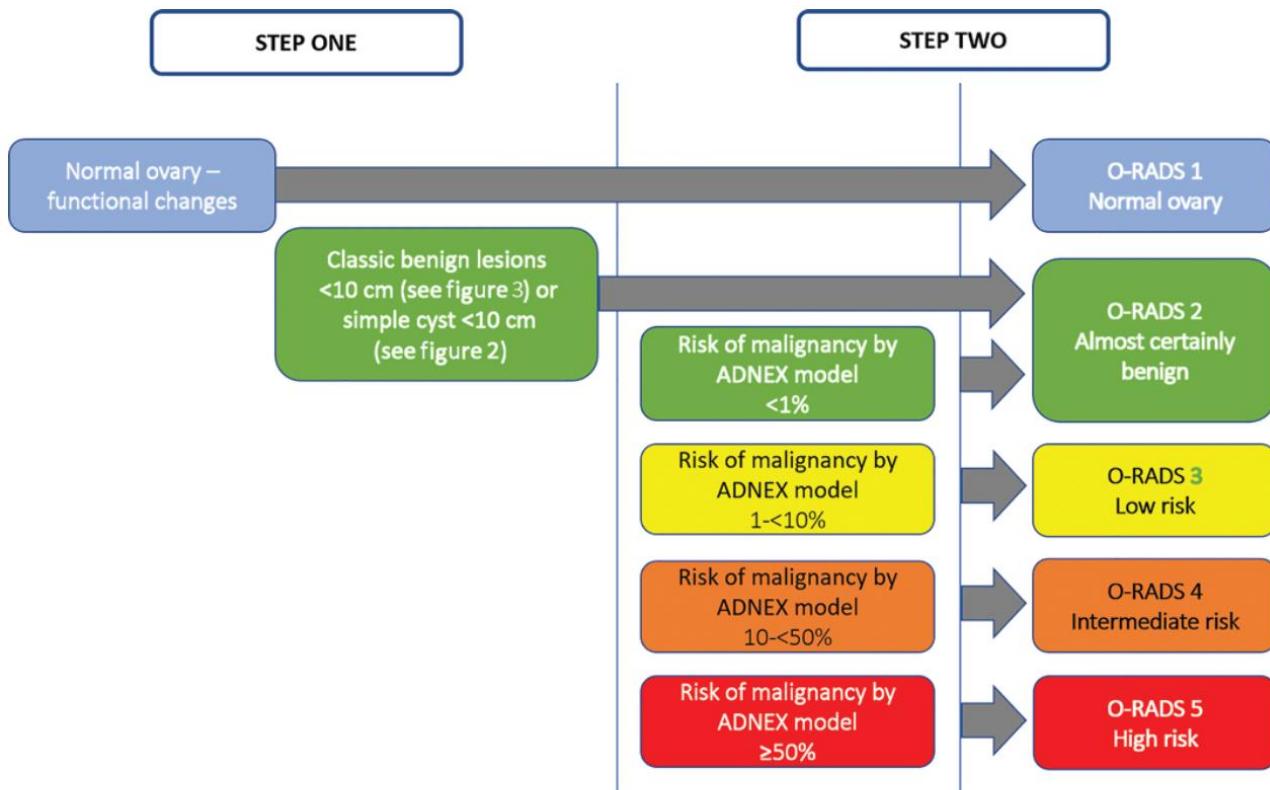
Cắt hay gián đoạn tai vòi ứ dịch do *C.trachomatis* đều cải thiện tỉ lệ thành công trong hỗ trợ sinh sản, đồng thời, tăng khả năng có thai tự nhiên bằng vòi Fallope lành lặn còn lại.

## O-RADS – OVARIAN ADNEXAL REPORTING AND DATA SYSTEM

Có hai loại O-RADS, một sử dụng ultrasound (dựa vào IOTA-ADNEX), hai là sử dụng MRI. Tên của hai loại là O-RADS US và O-RADS MRI, đều đã được validated bởi ACR.

### O-RADS US

Đánh giá dựa vào các đặc điểm của IOTA siêu âm và IOTA-ADNEX, có sự khác nhau giữa độ tuổi trước mãn kinh và sau mãn kinh. Kiểu kết luận của ORADS khác với IOTA (một cái theo nguy cơ, một bên là theo tỉ lệ, hay LR ác tính).



**Figure 4:** Image shows incorporation of Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) model into Ovarian-

**ORADS 0:** Không đánh giá hoàn thiện, => cân xử trí

**ORADS 1 :** Buồng trứng bình thường, hay các thay đổi sinh lý => không cần khảo sát

- Nang noãn nang, nang trứng  $\leq 3$  cm.
- Nang hoàng thể  $\leq 3$  cm.

**ORADS 2:**  $< 1\%$ : Gần như chắc chắn lành tính.

- Nang đơn giản  $< 10$  cm.
- Nang đơn thùy không đơn giản, bờ trong đều  $< 10$  cm. Không đơn giản khi lòng nang có echo khác, hoặc có vách không hoàn toàn.
- U bì điển hình, Nang lạc nội mạc tử cung, Nang xuất huyết điển hình, đều phải  $< 10$  cm.
- Các nang đơn giản cạnh buồng trứng, nang ổ bụng điển hình kèm theo, hay ú dịch vòi trứng, **bất kể kích thước**.

**ORADS 3:** 1-10%: Nguy cơ thấp ác tính

- ORADS 2 mà kích thước  $\geq 10$  cm.
- Nang đơn thùy, bờ trong không đều, bất kẽ kích thước.
- Nang đa thùy  $< 10$  cm, CS 1-3.
- U đặc bất kẽ kích thước, CS 1.

**ORADS 4:** 10-50%: Nguy cơ trung bình ác tính

**ORADS 5:** > 50%: Nguy cơ cao.

Nếu bàng bụng hay nốt ổ bụng hiện diện ở các tổn thương ORADS 1 và 2, thì phải cân nhắc đến các ung thư ác tính khác hay nguyên nhân không ác tính gây bàng bụng.

### Xử trí theo ORADS

ORADS 0 thì cần làm lại hoặc thực hiện các khảo sát khác. ORADS 1 có thể ngưng theo dõi.

**ORADS 3 cần làm theo MRI hoặc chuyển cho bác sĩ phụ khoa**, còn ORADS 5 thì cho bác sĩ ung thư chuyên về phụ khoa. ORADS 4 là phối hợp bác sĩ phụ khoa và người có kinh nghiệm về ung thư phụ khoa.

O-RADS Score	Risk Category [IOTA Model]	Lexicon Descriptors	Management																				
			Pre-menopausal	Post-menopausal																			
0	Incomplete Evaluation [N/A]	N/A		Repeat study or alternate study																			
1	Normal Ovary [N/A]	Follicle defined as a simple cyst $\leq 3$ cm Corpus Luteum $\leq 3$ cm	None	N/A																			
2	Almost Certainly Benign [< 1%]	<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">Simple cyst</td> <td><math>\leq 3</math> cm</td> <td>N/A</td> <td>None</td> </tr> <tr> <td><math>&gt; 3</math> cm to <math>5</math> cm</td> <td>None</td> <td rowspan="2">Follow up in 1 year. *</td> </tr> <tr> <td><math>&gt; 5</math> cm but <math>&lt; 10</math> cm</td> <td>Follow up in 8 - 12 weeks</td> </tr> <tr> <td>Classic Benign Lesions</td> <td>See Figure 3 for separate descriptors</td> <td colspan="2">See Figure 3 for management strategies</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Non-simple unilocular cyst, smooth inner margin</td> <td><math>\leq 3</math> cm</td> <td>None</td> <td>Follow up in 1 year * If concerning, US specialist or MRI</td> </tr> <tr> <td><math>&gt; 3</math> cm but <math>&lt; 10</math> cm</td> <td>Follow-up in 8 - 12 weeks If concerning, US specialist</td> <td>US specialist or MRI</td> </tr> </table>	Simple cyst	$\leq 3$ cm	N/A	None	$> 3$ cm to $5$ cm	None	Follow up in 1 year. *	$> 5$ cm but $< 10$ cm	Follow up in 8 - 12 weeks	Classic Benign Lesions	See Figure 3 for separate descriptors	See Figure 3 for management strategies		Non-simple unilocular cyst, smooth inner margin	$\leq 3$ cm	None	Follow up in 1 year * If concerning, US specialist or MRI	$> 3$ cm but $< 10$ cm	Follow-up in 8 - 12 weeks If concerning, US specialist	US specialist or MRI	
Simple cyst	$\leq 3$ cm	N/A		None																			
	$> 3$ cm to $5$ cm	None		Follow up in 1 year. *																			
	$> 5$ cm but $< 10$ cm	Follow up in 8 - 12 weeks																					
Classic Benign Lesions	See Figure 3 for separate descriptors	See Figure 3 for management strategies																					
Non-simple unilocular cyst, smooth inner margin	$\leq 3$ cm	None	Follow up in 1 year * If concerning, US specialist or MRI																				
	$> 3$ cm but $< 10$ cm	Follow-up in 8 - 12 weeks If concerning, US specialist	US specialist or MRI																				
3	Low Risk Malignancy [1-<10%]	Unilocular cyst $\geq 10$ cm (simple or non-simple) Typical dermoid cysts, endometriomas, hemorrhagic cysts $\geq 10$ cm Unilocular cyst, any size with irregular inner wall $<3$ mm height Multilocular cyst $< 10$ cm, smooth inner wall, CS = 1-3 Solid smooth, any size, CS = 1	US specialist or MRI Management by gynecologist																				
4	Intermediate Risk [10- < 50%]	<table border="1"> <tr> <td rowspan="3">Multilocular cyst, no solid component</td> <td><math>\geq 10</math> cm, smooth inner wall, CS = 1-3</td> <td rowspan="3">US specialist or MRI</td> </tr> <tr> <td>Any size, smooth inner wall, CS = 4</td> </tr> <tr> <td>Any size, irregular inner wall and/or irregular septation, any color score</td> </tr> <tr> <td>Unilocular cyst with solid component</td> <td>Any size, 0-3 papillary projections, CS = any</td> <td rowspan="3">Management by gynecologist with GYN-oncologist consultation or solely by GYN-oncologist</td> </tr> <tr> <td>Multilocular cyst with solid component</td> <td>Any size, CS = 1-2</td> </tr> <tr> <td>Solid</td> <td>Smooth, any size, CS = 2-3</td> </tr> </table>	Multilocular cyst, no solid component	$\geq 10$ cm, smooth inner wall, CS = 1-3	US specialist or MRI	Any size, smooth inner wall, CS = 4	Any size, irregular inner wall and/or irregular septation, any color score	Unilocular cyst with solid component	Any size, 0-3 papillary projections, CS = any	Management by gynecologist with GYN-oncologist consultation or solely by GYN-oncologist	Multilocular cyst with solid component	Any size, CS = 1-2	Solid	Smooth, any size, CS = 2-3									
Multilocular cyst, no solid component	$\geq 10$ cm, smooth inner wall, CS = 1-3	US specialist or MRI																					
	Any size, smooth inner wall, CS = 4																						
	Any size, irregular inner wall and/or irregular septation, any color score																						
Unilocular cyst with solid component	Any size, 0-3 papillary projections, CS = any	Management by gynecologist with GYN-oncologist consultation or solely by GYN-oncologist																					
Multilocular cyst with solid component	Any size, CS = 1-2																						
Solid	Smooth, any size, CS = 2-3																						
5	High Risk [ $\geq 50\%$ ]	Unilocular cyst, any size, $\geq 4$ papillary projections, CS = any Multilocular cyst with solid component, any size, CS = 3-4 Solid smooth, any size, CS = 4 Solid irregular, any size, CS = any Ascites and/or peritoneal nodules**	GYN-oncologist																				

Figure 2: Image shows Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS) US risk stratification and management system. \* = **At a minimum, at least 1-year followup showing stability or decrease in size is recommended with consideration of annual follow-up of up to 5 years, if stable.** However, there is currently a paucity of evidence for defining optimal duration or interval of timing for surveillance. \*\* = **Presence of ascites with category 1–2 lesion, must consider other malignant or nonmalignant etiologies of ascites.** CS = color score, GYN = gynecologic, IOTA = International Ovarian Tumor Analysis, N/A = not applicable. Adapted, with permission, from the American College of Radiology

### **ORADS 2 quản lí phức tạp hơn vì phân loại nhiều hơn.**

Nang đơn giản từ 5-<10 cm; nang không đơn giản, đơn thùy và bờ trong đều từ 3-<10 cm; và nang xuất huyết **điển hình từ %<10 cm** thì theo dõi sau 8-12 tuần. U bì, nang nội mạc tử cung điển hình < 10 cm có thể được lặp lại sau 8-12 tuần tùy thuộc vào sự tự tin trong chẩn đoán, và nên được điều trị phẫu thuật, nếu không thì có thể theo dõi hằng năm.

Nếu có nang trong ổ bụng kèm theo điển hình, hay ứ dịch vòi trứng thì chuyển cho bác sĩ chuyên khoa. Một nang đơn giản cạnh buồng trứng thì không cần theo dõi (siêu âm thấy di chuyển độc lập với buồng trứng khi ân đầu dò).

Lexicon Term	Definition	Suggested Management Premenopausal	Suggested Management Postmenopausal
<b>Typical hemorrhagic cyst</b>	Reticular pattern: Fine thin intersecting lines representing fibrin strands	≤ 5 cm None	US specialist, gynecologist or MRI
	Retracting clot: An avascular echogenic component with angular, straight, or concave margins	>5 cm but < 10 cm Follow up in 8-12 weeks If persists or enlarges, referral to US specialist, gynecologist, or MRI	US specialist, gynecologist or MRI
<b>Typical dermoid cyst &lt; 10 cm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperechoic component with acoustic shadowing</li> <li>Hyperechoic lines and dots</li> <li>Floating echogenic spherical structures</li> </ul>	Optional initial follow up in 8-12 weeks based upon confidence in diagnosis  If not removed surgically, annual US follow up should then be considered *	US specialist, gynecologist, or MRI  With confident diagnosis, if not removed surgically, annual US follow up should then be considered *
<b>Typical endometrioma &lt; 10 cm</b>	Ground glass/homogeneous low-level echoes	US specialist or MRI if there is enlargement, changing morphology or a developing vascular component	MRI if there is enlargement, changing morphology or a developing vascular component
<b>Simple paraovarian cyst/any size</b>	Simple cyst separate from the ovary that typically moves independent of the ovary when pressure is applied by the transducer	None If not simple, manage per ovarian criteria	Optional single follow up study in 1 year
<b>Typical peritoneal inclusion cyst/any size</b>	Follows the contour of the adjacent pelvic organs or peritoneum, does not exert mass effect and typically contains septations. The ovary is either at the margin or suspended within the lesion.	Gynecologist	Gynecologist
<b>Typical hydrosalpinx/ any size</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incomplete septation</li> <li>Tubular</li> <li>Endosalpingeal folds: Short round projections around the inner wall of a fluid distended tubular structure</li> </ul>	Gynecologist	Gynecologist

**Figure 3:** Image shows Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS) US risk stratification and management system for classic benign lesions and associated descriptors (O-RADS 2). \* = There is currently a paucity of evidence for defining optimal duration or interval of timing for surveillance. Evidence does support an increasing risk of malignancy in endometriomas following menopause. Adapted, with permission, from the American College of Radiology.

## O-RADS MRI

*Câu hỏi: “O-RADS US hay MRI có giá trị hơn?”*

Hiện tại, US của IOTA đang làm quá tốt trong việc nhận diện các u buồng trứng có nguy cơ ác tính. Và MRI có giá thành cao, không có sẵn ở nhiều nơi, nên MRI không sử dụng thường quy trong đánh giá u buồng trứng.

Tuy nhiên, MRI giúp đánh giá các u buồng trứng có **IOTA nguy cơ cao, O-RADS US 4 và 5**, nhờ:

- **Phân biệt được các kiểu xuất huyết** dựa vào sự khác nhau giữa **methemoglobin, hemoglobin mới và hemosiderine (xuất huyết cũ)**.
- Khảo sát với **các kỹ thuật tăng cường hình ảnh khác nhau**.
- **Sử dụng gadolinium**.

ORADS MRI bản 2020 có tới 7 phân loại để mô tả.

### *Phân loại ORADS MRI*

**ORADS MRI 0:** N/A; incomplete evaluation

**O-RADS MRI 1:** N/A; normal ovaries

Bình thường => theo dõi

**O-RADS MRI 2:** <0.5%; almost certainly benign

Gần như chắc chắn lành => theo dõi

**O-RADS MRI 3:** ~5%; low risk (0-5%)

Nguy cơ thấp => phẫu thuật bởi bs phụ khoa.

**O-RADS MRI 4:** ~50%; intermediate risk (5-50%)

Nguy cơ trung gian => phẫu thuật bởi bs ung thư

**O-RADS MRI 5:** ~90%; high risk

Nguy cơ cao => phẫu thuật bởi bs ung thư

## IOTA – INTERNATIONAL OVARIAN TUMOR ANALYSIS group

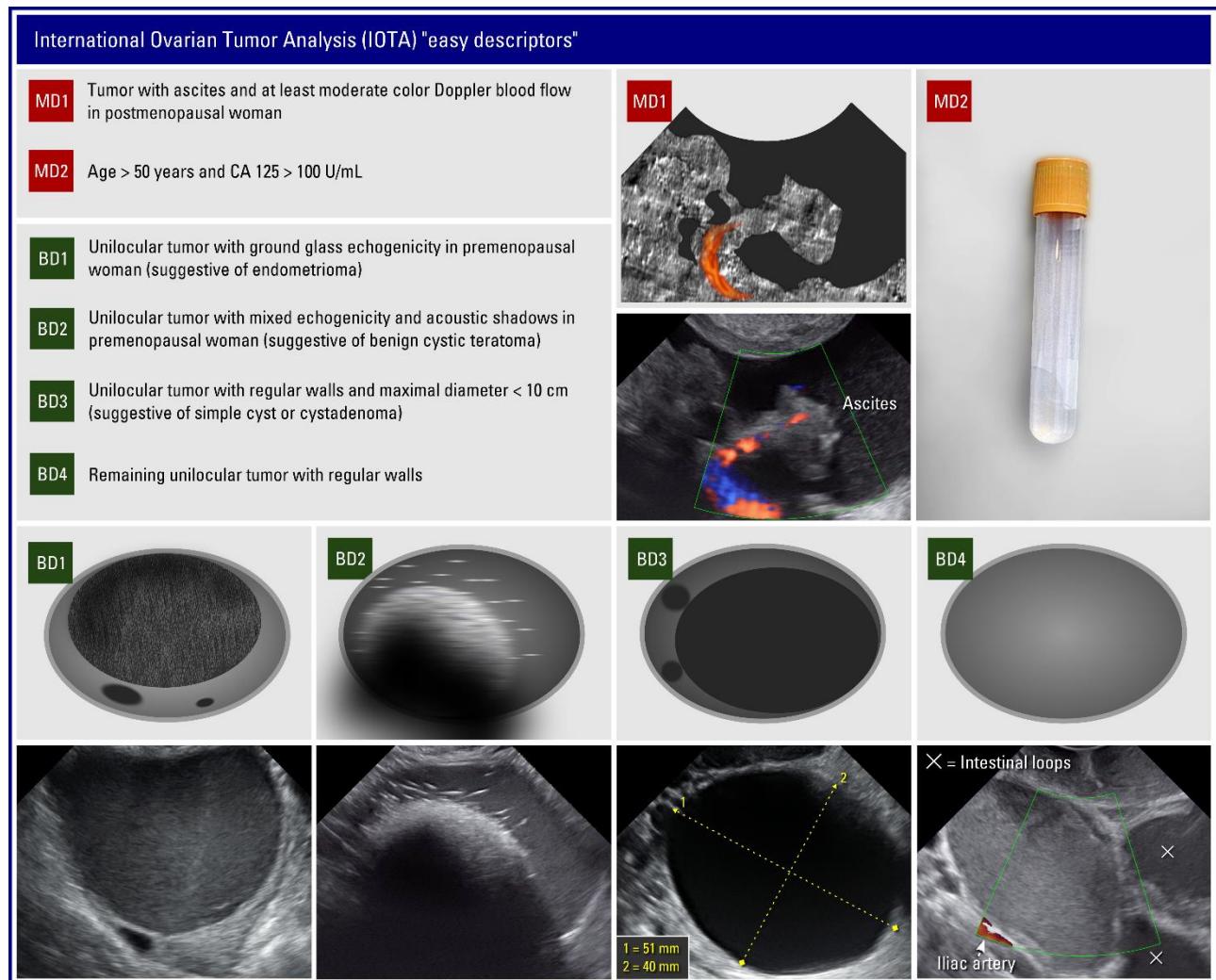
### Sơ lược

IOTA được thành lập vào năm 1999 bởi Dirk Timmerman, Lil Valentin và Tom Bourne, với mục đích ban đầu thống nhất các thuật ngữ trong u buồng trứng.

Hiện tại, có các dấu hiệu được sử dụng:

- Easy Descriptors (Mô tả đơn giản).
- Simple Rules (Quy luật đơn giản).
- IOTA Adnex.

### Easy Descriptors



Cystadenoma là u nang tuyển.

Với dự hiện diện của B-rule hay M-rule **đơn thuần** ở Easy Descriptors, **cho phép dự báo một cấu trúc lành tính hay ác tính với PPV cao.**

### Simple Rules

Được xây dựng dựa trên **5 chỉ dấu có giá trị tiên đoán dương (PPV) ác tính cao nhất (M-rules)** và **5 chỉ dấu có giá trị tiên đoán dương ác tính thấp nhất (B-rules)**. Độ nhạy là 95%, độ đặc hiệu 91%. Những phân tích gộp gần đây cho thấy Simple Rules là **hướng tiếp cận tốt nhất** để phân loại u buồng trứng **trước phẫu thuật**.

Tuy nhiên, Simple Rules chỉ áp dụng được trên khoảng **76% u buồng trứng**, do đó  $\frac{1}{4}$  trường hợp không áp dụng được.

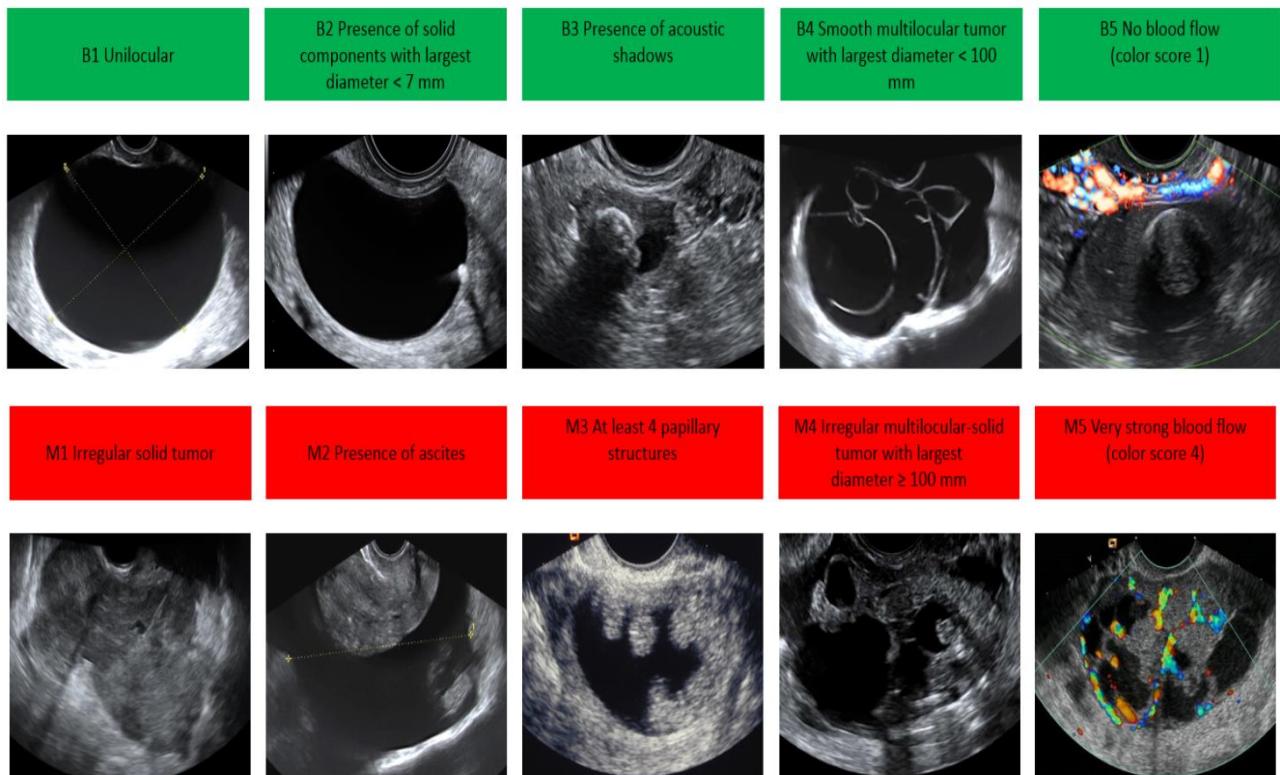
### Kết luận có được:

Lành tính: Khi chỉ có B-rules.

Ác tính: Khi chỉ có M – rules.

Không thể kết luận: Khi vừa có B – rules và M- rules; hoặc u có các đặc tính không liệt kê vào được simple rules. Lúc này, tiến hành thêm SR Risk hoặc IOTA Adnex Model.

Cần nhớ là kết luận với *Simple Rules* chỉ là tương đối, vẫn có những trường hợp ác tính giả, hoặc lành tính giả, vì vậy, cần phối hợp nhiều công cụ để đánh giá.



### SR Risk Calculator

Được xuất bản năm 2016, chỉ là công cụ tính toán đơn thuần. Cho kết quả là Khả năng (Likelihood) của u lành tính hay ác tính (tính theo %).

Predictors		
<b>Ultrasound examination at oncology center</b>	<input checked="" type="radio"/> no <input type="radio"/> yes	
<b>B-features (suggestive of benign tumor)</b>		
<b>B1:</b> - Unilocular cyst	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>B1 can not be present together with B2 or B4 or M1 or M3 or M4</b>	
<b>B2:</b> - Presence of solid components with max diam < 7 mm	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>B2 can not be present together with B1 or B4</b>	
<b>B3:</b> - Acoustic shadows	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present	
<b>B4:</b> - Smooth multilocular tumor with max diam <100mm	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>B4 can not be present together with B1, B2, M1, M3 or M4</b>	
<b>B5:</b> - No blood flow (color score 1)	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>B5 can not be present together with M5</b>	
<b>M-features (suggestive of malignant tumor)</b>		
<b>M1:</b> - Irregular solid tumor	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>M1 can not be present together with B1, B4 or M4</b>	
<b>M2:</b> - Ascites	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present	
<b>M3:</b> - At least four papillary structures	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>M3 can not be present together with B1 or B4</b>	
<b>M4:</b> - Irregular multilocular-solid tumor with max diam $\geq$ 100mm	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>M4 can not be present together with B1,M1 or B4</b>	
<b>M5:</b> - Very strong blood flow (color score 4)	<input type="radio"/> Absent <input checked="" type="radio"/> Present <b>M5 can not be present together with B5</b>	

### IOTA Adnex Model

Tính dựa trên các đặc tính của khối u buồng trứng và CA-125. CA-125 không bắt buộc, nó giúp phân định chính xác hơn giai đoạn ác tính nếu nó thực sự là ác tính.

Kết quả của IOTA Adnex Model cho biết được nguy cơ của lành tính và ác tính, các giai đoạn của ác tính (borderline, GĐ I – IV, di căn) và nguy cơ tương đối (Relative Risk – RR). **Xác định nguy cơ lớn nhất dựa vào nguy cơ tương đối RR.** Một u có nguy cơ ác tính cao thì nguy cơ phần trăm  $> 10\%$  (ở Việt Nam), tỉ lệ này càng cao, độ nhạy càng giảm, nhưng độ đặc hiệu càng cao. Sau đó, xem PPV để đánh giá nguy cơ.

CA-125 không bắt buộc trong phân biệt lành tính – ác tính, vì các nghiên cứu cho thấy khả năng phân biệt thấp của CA-125. Tuy nhiên, khi có CA-125, thì khả năng phân biệt giai đoạn ác tính tốt hơn nhiều, nên hạn chế sử dụng CA-125 thường quy, nên thực hiện khi kết quả có nguy cơ ác tính cao.

Cutoff for the risk of malignancy	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1%	99.7	17
5%	98	59
10%	97	71
15%	94	77
20%	92	81
30%	88	86

Ở trung tâm ung bướu, tỉ lệ ung thư buồng trứng tăng cao, nên nguy cơ ác tính tăng cao trên nhóm này.

## IOTA - ADNEX model

1. Age of the patient at examination (years)

2. Oncology center (referral center for gyn-oncol)?  yes  no

3. Maximal diameter of the lesion (mm)

4. Maximal diameter of the largest solid part (mm)

5. More than 10 locules?  no  yes

6. Number of papillations (papillary projections)

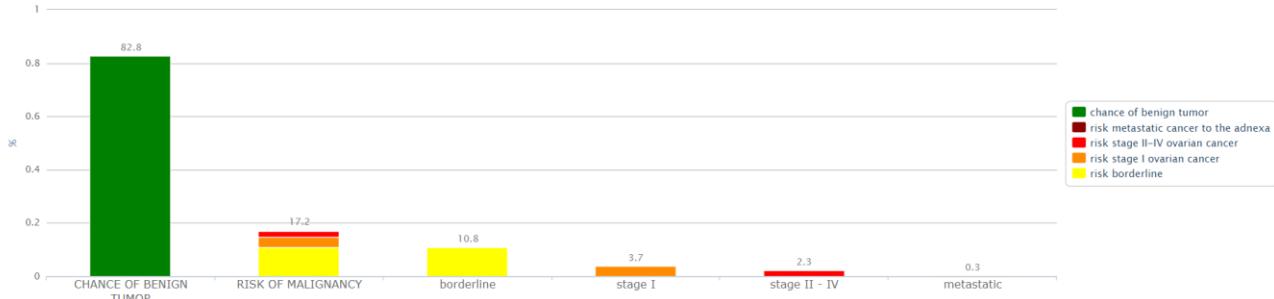
7. Acoustic shadows present?  yes  no

8. Ascites (fluid outside pelvis) present?  no  yes

9. Serum CA-125 (U/ml)

Additional information is given when moving the mouse pointer over the variable names.

Results



Highcharts.com

Contact Ben Van Calster in case of problems ([ben.van.calster@kuleuven.be](mailto:ben.van.calster@kuleuven.be)).

Consult Timmerman et al (Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2000; 16:500-505) for information on the terms and definitions used for standardized ultrasound examination and data collection.

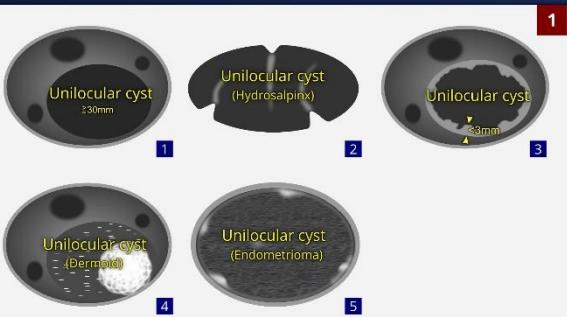
Một vài lưu ý: White ball = nốt, có bóng lung bên trong, **không được phân là phần đặc**. Nói tới White ball là nhắc đến u bì (dermoid cyst)



**TABLE OF LESIONS**  
Terms and definitions from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group

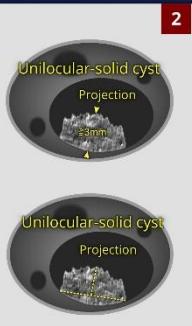
#### Unilocular cyst

- 1 A unilocular cyst without septa and without solid parts or papillary structures.
- 2 If a cyst has only incomplete septa and no real septa, it is recorded as unilocular. An incomplete septum as seen in hydrosalpinges is defined as a thin strand of tissue running across the cyst cavity from one internal surface to the contralateral side, but which is not complete in some scanning planes.
- 3 If there is irregular internal cyst wall without a solid papillary projection, than the cyst is also unilocular by definition. The height of excrescences should be less than 3 mm.
- 4 The hyperreflective and avascular area ("white ball") in the center of dermoid cyst should not be classified as a solid papillary projection.
- 5 Similarly, "sludge" on the internal walls is not regarded as a papillary projection.



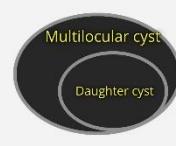
#### Unilocular-solid cyst

A unilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary structure. This category may include pyo- or hydrosalpinges with the so-called, 'beads-on-a-string' or 'cogwheel' appearance if their height is greater than or equal to 3 mm. If the solid components comprise 80% or more of the tumor than the mass is called a solid tumor.



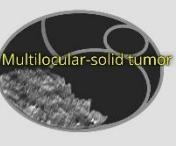
#### Multilocular cyst

A cyst with at least one septum but no measurable solid components or papillary projections. A septum is not classified as a solid component and is defined as a thin echogenic strand of tissue running across the cyst cavity from one internal surface to the contralateral side.



#### Multilocular-solid cyst

A multilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary projection.



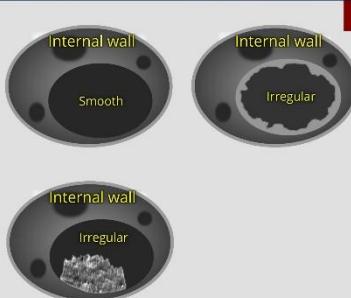
#### Solid tumor

A tumor where the solid components comprise 80% or more of the tumor when assessed in a two-dimensional section. A solid tumor may contain papillary projections protruding into the small cysts of the solid tumor.



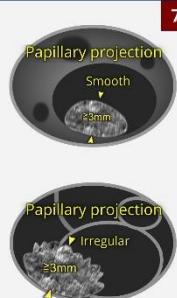
#### Internal cyst wall

The internal cyst wall is described as being "smooth" or "irregular". If there is a solid papillary projection, then the wall is irregular by definition. In cases of "sludge" (as seen in endometriotic cysts), the internal walls are also called "irregular".



#### Solid papillary projection

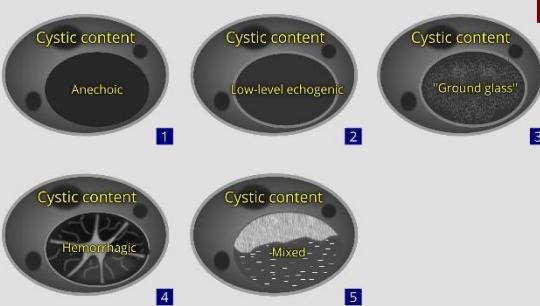
Solid papillary projections are defined as any solid projections protruding into the cyst cavity from the cyst wall with a height greater than or equal to 3 mm. The hyperechogenic avascular area of a dermoid cyst or sludge on the internal walls are not regarded as a papillary projection. Solid papillary projections are described as being "smooth" or "irregular" (e.g. califlower-like).



#### Cystic contents

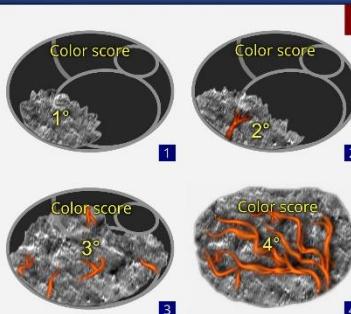
The dominant feature of the cystic contents is described as:

- 1 anechoic (black)
- 2 low-level echogenic (i.e. homogeneous low-level echogenic as seen in mucinous tumors)
- 3 "ground glass" appearance (homogeneously dispersed echogenic cystic contents, as often seen in endometriotic cysts)
- 4 hemorrhagic (with internal thread-like structures, representing strands)
- 5 or mixed (as often seen in teratomas).



#### Subjective assessment of blood flow

- 1 Color score of 1 is given when no blood flow within the septa, cyst walls, or solid tumor areas.
- 2 Color score of 2 is given when only minimal flow can be detected.
- 3 Color score of 3 is given when moderate flow is present.
- 4 Color score of 4 is given when the adnexal mass appears highly vascular with marked blood flow.



#### Acoustic shadows

The presence of acoustic shadows, defined as loss of acoustic echo behind a sound-absorbing structure, is noted.



Pyosalpinx: ú mủ vòi trứng, Hydrosalpinx: vòi trứng ú nước (thường mô tả là **nang đơn thùy, có vách không hoàn toàn**)

#### Hình ảnh thường được mô tả:

- Cây xúc xích, bánh răng cưa (cogwheel), chuỗi hạt đậu (beads on a string) => ú mủ/ú dịch vòi trứng.
- Nang đơn thùy đặc (unilocular-solid): Có hiện diện phần đặc hoặc ít nhất 1 nhú (projections), thường chiều ngang > chiều dài.
- Nhú: **Phần đặc có độ cao ≥ 3 mm**. Nhú chính là phần đặc (papillary projects = solid component).
- **U đặc là u có phần đặc chiếm ≥ 80% kích thước u khi khảo sát ở mặt phẳng 2 chiều.**

#### PRF = Pulse Repetition Frequency:

- Tần số lặp lại xung:
  - o Là số xung đầu dò siêu âm phát trong mỗi giây, tính bằng Hz.
  - o Trong y khoa thường dùng 1 kHz – 10 kHz.
  - o **Nếu dòng chảy nhanh hơn ½ RPF**, sẽ gây ra hiệu ứng aliasing, khiến cho việc nhận biết dòng chảy bị nhiễu, **như khiến dòng chảy chậm hơn bình thường**.
- RPF cao cho các dòng chảy cao như ở động mạch, RPF thấp cho các dòng chảy chậm như ở tĩnh mạch và mao mạch.
- ISOUG: **RPF = 0.3-0.6 KHz = 3 – 6 cm/s velocity scale trong u buồng trứng.**

#### Hội chứng Demons-Meigs

Điều trị: Phẫu thuật mổ mở, thám sát ổ bụng, cắt lạnh trong mổ, cắt u một bên.

Tràn dịch màng phổi sẽ thoái triển thường trong vòng 2 tuần.

## UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

#### Dịch tễ học

Có đến 15% khối u buồng trứng là ác tính.

Do ung thư buồng trứng diễn tiến âm thầm, phát hiện trễ, nên tỉ lệ sống 5 năm rất thấp.

#### Yếu tố nguy cơ:

- Tuổi: xuất độ cao nhất từ 55-60 tuổi, tuổi mãn kinh.
- Hút thuốc lá.
- Di truyền và gen: 95% là các đột biến rarer và nguyên phát, chỉ có 5% liên quan đến yếu tố di truyền. Nhưng không được bỏ qua. Đột biến gene BRCA, hội chứng Lynch.

Các trường hợp thích buồng trứng quá mức: chọc hút,....

=> Dùng COCs giảm nguy cơ ung thư buồng trứng.

#### Tầm soát

Cần hiểu rõ là lợi ích thật sự của tầm soát ung thư buồng trứng vẫn chưa được chứng minh. Theo quan điểm của FDA thì không khuyến cáo tầm soát. Còn nghiên cứu của UKCTOCS nhận định tầm soát là khả thi với phối hợp nhiều phương pháp: (1) chỉ hiệu quả ở **nhóm nguy cơ cao**, (2) Phối hợp: toán đồ ROCA, IOTA, Siêu âm Doppler, CA125, và (3) Khám lâm sàng.

### Các chỉ báo sinh học khối u

Giá trị của CA-125, HE4 không đủ dùng để tầm soát. Tuy nhiên, cần nhớ rằng ROMA test chỉ được sử dụng khi đã có một khối u buồng trứng thực thể đã có **chỉ định phẫu thuật**, giúp dự đoán lành hay ác, nhằm có đường lối phẫu thuật phù hợp. ROMA test không được dùng là test tầm soát. ROMA test giúp phân bệnh nhân thành hai nhóm: (1) nguy cơ cao, (2) nguy cơ thấp mắc ung thư có nguồn gốc biểu mô buồng trứng.

CA-125 độ nhạy thấp ở giai đoạn sớm, nhưng độ nhạy tăng lên nếu u buồng trứng tiến triển. Tuy nhiên, ở giai đoạn này, các công cụ hình ảnh học khác có giá trị hơn. CA125 trong dự đoán tái phát sau điều trị có độ nhạy cao (60%) nhưng độ đặc hiệu thấp (30%).

**HE4** về việc chẩn đoán u buồng trứng và tái phát đều có giá trị hơn CA-125. **Đây là xét nghiệm được FDA công nhận để chẩn đoán tái phát ung thư buồng trứng.**

Cả CA125 và HE4 đều tăng chủ yếu trong u thanh dịch, hiếm trong u nhầy...

Giá trị dự báo âm của ROMA test: 99%. ROMA test cut-off có sự khác biệt giữa trước mãn kinh và sau mãn kinh.

#### Trong chẩn đoán ung thư buồng trứng:

- Với mục đích chung để chẩn đoán ung thư buồng trứng, độ đặc hiệu của HE cao hơn CA125 và ROMA test.
- Xét về nhóm tuổi tiền mãn kinh, độ đặc hiệu của HE vẫn cao hơn.
- Nhưng khi ở nhóm mãn kinh, CA125 và ROMA test có độ đặc hiệu cao hơn HE

#### Tầm soát gene BRCA-1, BRCA-2 chỉ thực hiện ở nhóm có nguy cơ cao sau đây:

- Gia đình có **ít nhất 3 người mắc ung thư vú hoặc buồng trứng**, trong đó có 1 người < 50 tuổi.
- Có từ **2 người ở thế hệ thứ nhất** hoặc thế hệ thứ 2 mắc ung thư buồng trứng hoặc vú.
- Gia đình có nam giới mắc ung thư vú.
- Gia đình có người cùng mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng.
- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trước 50 tuổi.

Người có gene BRCA có **nguy cơ cực cao** mắc ung thư buồng trứng, có thể xem xét cắt buồng trứng dự phòng.

#### Risk of Malignancy Index (RMI I) – NICE 2011

##### **RMI I = U x M x CA125**

The ultrasound score (U) result is scored 1 point for each of the following characteristics: multilocular cysts, solid areas, metastases, ascites and bilateral lesions. U = 0 (for an ultrasound score of 0), U = 1 (for an ultrasound score of 1), U = 3 (for an ultrasound score of 2–5).

The menopausal (M) status is scored as 1 = pre-menopausal and 3 = post-menopausal

The classification of 'post-menopausal' is a woman who has **had no period for more than 1 year** or **a woman over 50 who has had a hysterectomy**.

Serum CA125 is measured in IU/ml and can vary between 0 and hundreds or even thousands of units.

**RMI I ≥ 250: Chuyển tới một nhóm chuyên gia điều trị (Specialist multidisciplinary team).**

### **Chẩn đoán khối u buồng trứng ác tính hay lành tính**

#### **IOTA-ADNEX**

Lưu ý về cơ sở y tế, cùng một bệnh nhân, khám ở bệnh viện bình thường trước, sau đó chuyển sang trung tâm ung bướu, thì nguy cơ ở 2 thời điểm này khác nhau, thời điểm sau rõ ràng cao hơn thời điểm trước.

Nguồn cut-off IOTA-ADNEX được sử dụng là 10%

### **Điều trị ung thư buồng trứng (tham khảo NICE)**

#### *Nghi ngờ ung thư buồng trứng giai đoạn 1*

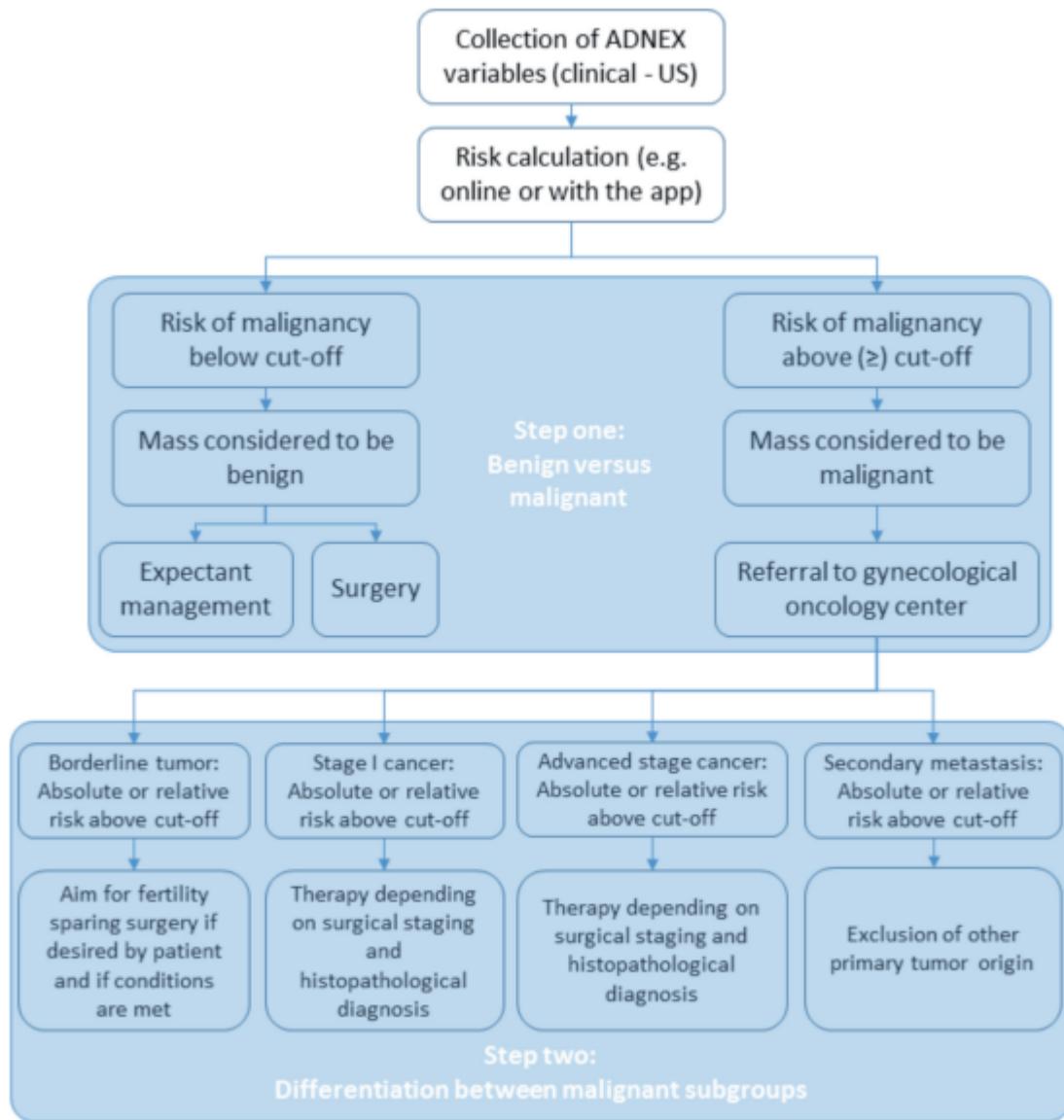
Đánh giá hạch sau phúc mạc thường quy, không nạo hạch thường quy.

Không hóa trị hỗ trợ cho bệnh đã được phẫu thuật phù hợp, hay giai đoạn 1 nguy cơ thấp.

Hóa trị với 6 chu kì carboplatin cho giai đoạn 1 nguy cơ cao.

Nếu chưa có **kết quả giải phẫu bệnh trước phẫu thuật, thì cắt lạnh trong lúc mổ là cần thiết vì ảnh hưởng đến hướng phẫu thuật lúc này**. Ngoài ra, nên sinh thiết mạc nối lớn để gửi giải phẫu bệnh cùng lúc.

Theo Uptodate, **cắt tử cung kèm mạc xung quanh và 2 phần phụ là lựa chọn tiêu chuẩn** trong ung thư biểu mô buồng trứng. Trong lúc phẫu thuật, tiến hành thực hiện tê bào học với dịch rửa vùng chậu, cắt mạc nối lớn,

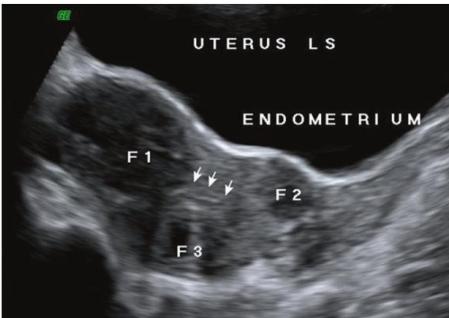


**Fig. 5.** — Example of a two-step approach towards the clinical use of ADNEX predicted risks



## HÌNH ẢNH HỌC TRONG CÁC BỆNH LÝ LÀNH TÍNH Ở TỬ CUNG

### Siêu âm

Khối u	Siêu âm gray scale	Siêu âm Doppler	Siêu âm bơm nước lòng tử cung SIS – saline infusion sonogram	MRI	Ghi chú
U xơ – cơ tử cung	Ô hồi âm kém hoặc không đồng nhất, giới hạn rõ, phân biệt rõ với mô xung quanh, có giảm âm phía sau.  	Mạch máu xung quanh u	Có lợi trong việc đánh giá FIGO 0,1,2 để điều trị phù hợp. FIGO 0 cần phân biệt với polyp (mạch máu đơn độc trung tâm polyp)	JZ ≤ 40% độ dày thành tử cung. JZ: là vùng tín hiệu kém nằm giữa nội mạc tử cung (tín hiệu mạnh) và khối cơ tử cung (tín hiệu yếu).	Thang xám: Độ nhạy 95-100%. Nếu siêu âm thang xám không phân biệt được, thì (1) hỏi bệnh sử rất có ích, (2) siêu âm Doppler.
Adenomyosis	Kém đồng nhất, giới hạn không rõ, vùng giảm âm sau có dạng sọc dưa. Cấu trúc tuyến tử cung lạc vị + sợi cơ tăng sản nén trên <b>siêu âm đàm hồi</b> , có độ đàm hồi kém, cứng (cơ tử cung bình thường độ đàm hồi cao).	Mạch máu ở khắp khối u.	JZ > 40% độ dày thành tử cung. T2W: Có các điểm tăng tín hiệu với bản chất là xuất huyết.	Khảo sát Doppler có giá trị rất cao, gần tương đương MRI, có thể thấy được vùng JZ.	

			Thành sau dày hơn thành trước nhiều.	
Leiomyosarcoma		Có thể giúp phân biệt với u xơ cơ tử cung	Hình ảnh khối u dị thường.	Chỉ có chẩn đoán xác định bằng GPB.

– **Bài mới về siêu âm của thày Luân:**

- SIS có thể được chỉ định khi cần định danh chính **xác tồn thương nội mạc theo IETA**, phân biệt AUB-P, AUB-L, AUB-M.
- Siêu âm Doppler có thể được chỉ định khi cần định danh **tổn thương lớp cơ tử cung theo MUSA**, phân biệt AUB-L, AUB-A.

– **MRI:**

- Mô chứa nhiều nước cho tín hiệu mạnh trên T2, mô chứa nhiều mỡ cho tín hiệu mạnh trên T1.
- **Adenomyosis chứa nhiều nước so với JZ**, nên cho tín hiệu khá mạnh nhưng vẫn thấp trên T2.
  - Nhưng nhìn chung vẫn tín hiệu thấp trên T2.
  - Ở xuất huyết cũ: **Tín hiệu cao trên T2 trong lòng khối u.**
- Vùng kết nối chứa ít nước, **nên tín hiệu kém trên T2**.
- Cơ tử cung chứa ít nước, nhưng nhiều hơn vùng kết nối, nên tín hiệu kém trên T2. Ở pha phân tiết thì có nhiều nước hơn pha noãn.
- Nội mạc tử cung chứa nhiều nước nhất trong các thành phần của tử cung.
- Khảo sát MRI tử cung tốt nhất là **giữa chu kỳ, vì lúc này có sự phân biệt rõ hơn giữa các cấu trúc của tử cung**.
- U xơ cơ tử cung: Tín hiệu thấp trên T2, giới hạn rõ với cơ tử cung bởi một viền tín hiệu thấp khác.
  - Nếu có hoại tử thì vùng bên trong sẽ tín hiệu cao.
  - MRI thể hiện ưu thế vượt trội so với siêu âm ở chỗ giúp lập bản đồ tồn thương chính xác để lên kế hoạch can thiệp.

**Như thế nào Junctional Zone bất thường: (là inner myometrium)**

- (1) JZ/bè dày cơ tử cung > 40%. (bè dày cơ tử cung **không tính lớp nội mạc nha**).
- (2) JZ lớn nhất – JZ bé nhất > 5 mm
- (3) JZ > 12mm.**
- (4) Nếu **JZ < 8 mm** thì có thể loại trừ chẩn đoán.
- (5) Nếu **JZ từ 8 - 12 mm** thì chỉ chẩn đoán khi có (1) hoặc (2) , hoặc dày khu trú đáng kể.
- (6) MRI nên được thực hiện vào **cuối kì chê tiết (N11-N14)** vì lúc hành kinh, JZ có thể có độ dày tăng đáng kể, dẫn đến dương tính giả.

## U XƠ CƠ TỬ CUNG (Leiomyomas)

U xơ cơ tử cung là khối u sinh dục thường gặp nhất ở phụ nữ. Nó là khối u lành tính. Xuất độ tăng dần theo tuổi, đỉnh ở 40 tuổi. 2/3 u xơ không triệu chứng, và chỉ 1/3 u xơ cơ tử cung có triệu chứng.

70 – 80% phụ nữ 50 tuổi có ít nhất 1 nhân xơ tử cung.

Phân loại FIGO theo 3 vị trí: Dưới niêm mạc, Trong cơ, và Dưới thanh mạc. Tuy nhiên, về danh pháp thì chỉ có S (submucosal), O (Others), và H (Hybrid). H thì có 2 số, dưới niêm mạc – dưới thanh mạc.

### Giải phẫu bệnh và sinh bệnh học:

- Có nguồn gốc từ **các tế bào gốc cơ tử cung**, có thể do **đột biến các gene MED12 và HMGA2**, phát triển thành các **nguyên bào sợi cơ (myofibroblast)** sắp xếp **vô trật tự**, và **chất nền ngoại bào** (extracellular matrix). Đây là một khối u đơn dòng. Liên quan đến cả phiên mã và dịch mã.

- **Thụ thể để phát triển:** Điều kiện cần là **ER- $\alpha$  dưới tác động của estrogen** tạo ra **thụ thể PR**. Là yếu tố khởi đầu. Tuy nhiên, không có tình trạng cường estrogen.

- **PR là điều kiện đú và progesterone là yếu tố quyết định, vai trò cốt lõi trong sự phát triển của khối u và chất nền ngoại bào**, tăng phân bào nguyên nhiễm. Vắng nó, một mình ER- $\alpha$  không thể phát triển thành u xơ cơ tử cung được. **Nồng độ của estrogen càng cao, thì lượng thụ thể PR-A tạo ra càng cao**, dẫn đến tình trạng đê kháng progesterone càng tăng (cũng chính vì vậy mà trong adenomyosis có tình trạng đê kháng progesterone).

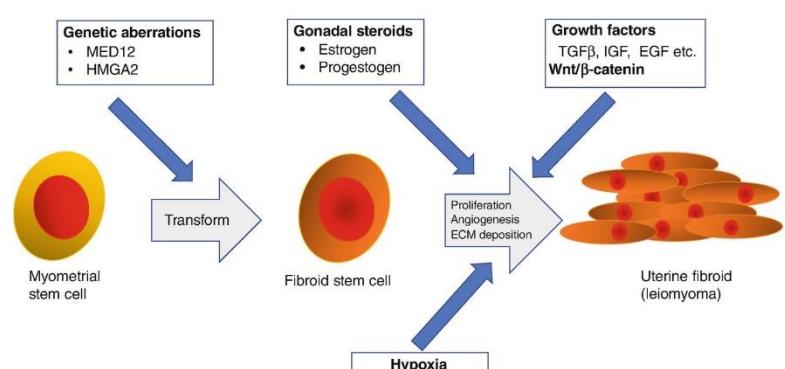
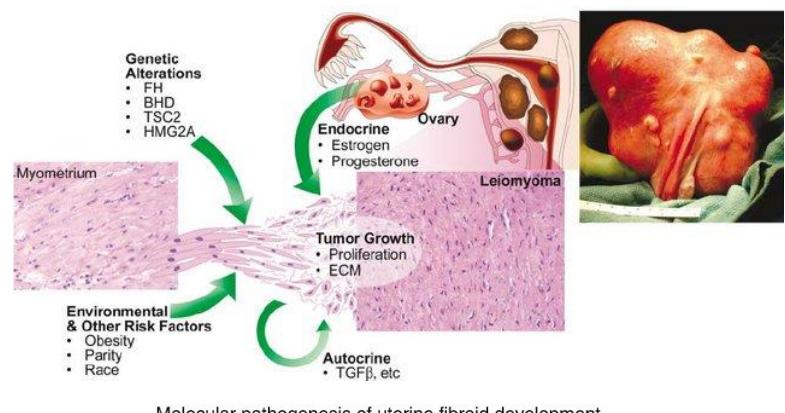
- Ngoài ra, còn có các chất trung gian thúc đẩy tăng trưởng khác: **EGF tăng sinh tế bào, ILGF-1 (ức chế tăng sinh u xơ cơ tử cung)...**

- **mi-RNA:** Có vai trò trong việc hình thành u xơ cơ tử cung, cũng như tiên lượng về việc đáp ứng của điều trị u xơ cơ tử cung. Do đó, việc nói điều trị nào tốt nhất cho u xơ tử cung ở một bệnh nhân là không thể, vì chưa biết được mi-RNA của bệnh nhân đáp ứng với loại điều trị nào.

- Khối u phát triển **chậm** dưới tác dụng của các hormone sinh dục nữ, ngưng và có chiều hướng thoái triển nếu vắng mặt các hormone đó.

- **Tử cung to** – là tử cung **> 300 gram hay có chiều cao ~ thai 12 tuần (8 cm) trở lên.**

Leiomyoma Subclassification System	
SM- Submucosal	0 Pedunculated Intracavitory
	1 <50% Intramural
	2 ≥50% Intramural
O - Other	3 Contacts endometrium; 100% Intramural
	4 Intramural
	5 Subserosal ≥50% Intramural
	6 Subserosal <50% Intramural
	7 Subserosal Pedunculated
	8 Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid Leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship with the serosa. One example is below
2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.



## Bệnh lý ác tính ở thân tử cung

Leiomyosarcom – Hiếm – chưa rõ là bệnh lí độc lập hay phát triển từ Leiomyomas.

- Sự tăng nhanh kích thước không phải là chỉ báo đáng tin cậy: 0.27%.
- Trong tất cả các trường hợp cắt tử cung vì bất kỳ lý do gì thì Leiomyosarcoma chỉ gặp ở 0.26%.
- Sự tăng nhanh kích thước u xơ cơ tử cung sau mãn kinh là yếu tố dự báo rất cao nguy cơ của sarcoma cơ tử cung. Những bệnh nhân này cần điều trị can thiệp.

**STUMP** – Các u cơ trơn với khuynh hướng ác tính không xác định.

- Đây là thuật ngữ về mô bệnh học, thể hiện cấu trúc nhân, chỉ số phân bào và hoại tử có đặc điểm ác tính nhưng chưa đủ kết luận.

- Có 2 tình huống: (1) ở bệnh phẩm đã cắt tử cung, (2) ở bệnh phẩm bóc khói u xơ.
- Theo dõi: lâm sàng, hình ảnh học mỗi lần tái khám, nếu xuất hiện bất thường ở tử cung thì chụp X-quang ngực thẳng.

**Tư vấn cho người có u xơ – cơ tử cung cần chú ý những điểm gì?**

**Thời gian tái phát nếu can thiệp nạo lấy u xơ – cơ tử cung là bao lâu?**

## Triệu chứng

Đa số bệnh nhân có u xơ cơ tử cung phát hiện tình cờ qua thăm khám tổng quát, đi khám phụ khoa vì một lý do khác. Trong nhóm những bệnh nhân có triệu chứng, **thường gặp nhất là xuất huyết tử cung bất thường**, biểu hiện nhiều nhất là **cường kinh**, sau đó là **rong kinh**. Chèn ép và đau là triệu chứng thứ nhì, và hiếm muộn.

## Điều trị u xơ cơ tử cung

Các nền tảng điều trị nội khoa hiện tại: *Nội tiết, thụ thể và gene*.

Điều cần nhớ luôn là điều trị vẫn đề chủ của bệnh nhân. Nội khoa là điều trị triệu chứng.

Điều trị Nội khoa nhằm: **(1) giảm lượng máu bị mất và (2) thu nhỏ kích thước u, (3) giảm đau khi có**.

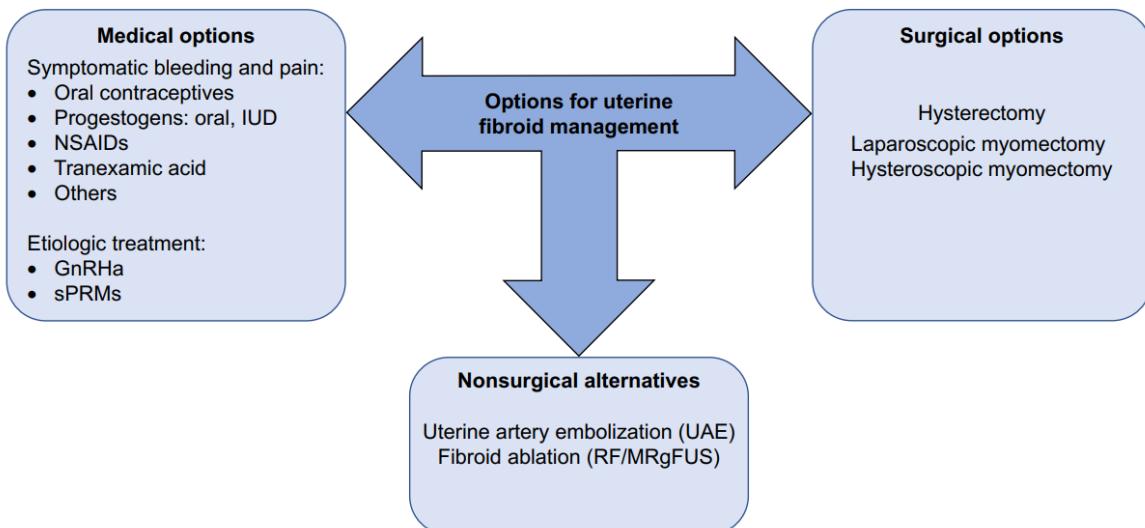
- Đau ở BN u xơ cơ tử cung có thể là: (1) thoái hoá hoại tử khói u khi khói u phát triển nhanh, không cấp máu đủ (đau âm ỉ vùng hạ vị, sốt nhẹ,...), hoặc (2) xoắn khói u có cuồng (đau đột ngột). Thường đáp ứng tốt khi điều trị với NSAIDs.

Khi lựa chọn phương pháp điều trị nội khoa, cần cân nhắc về: Mục đích sử dụng, Hiệu quả và thời gian bắt đầu tác dụng, Tác dụng phụ.

Có 4 nhóm thuốc lựa chọn bao gồm: Chứa **Progesterogen** (COCs, POPs, LNG-IUS...), GnRH agonist hoặc antagonist, Aromatase P450 inhibitors, và Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRM).

Trong đó, **hoạt chất chứa progesterogen chỉ dùng để giảm chảy máu**, không dùng để giảm kích thước, ba nhóm thuốc còn lại có thể sử dụng cho cả hai mục đích trên.

Những trường hợp **u xơ cơ tử cung trong dây chằng rộng, hoặc có nguy cơ chèn ép niệu quản thì phải giải quyết bằng ngoại khoa sớm**.



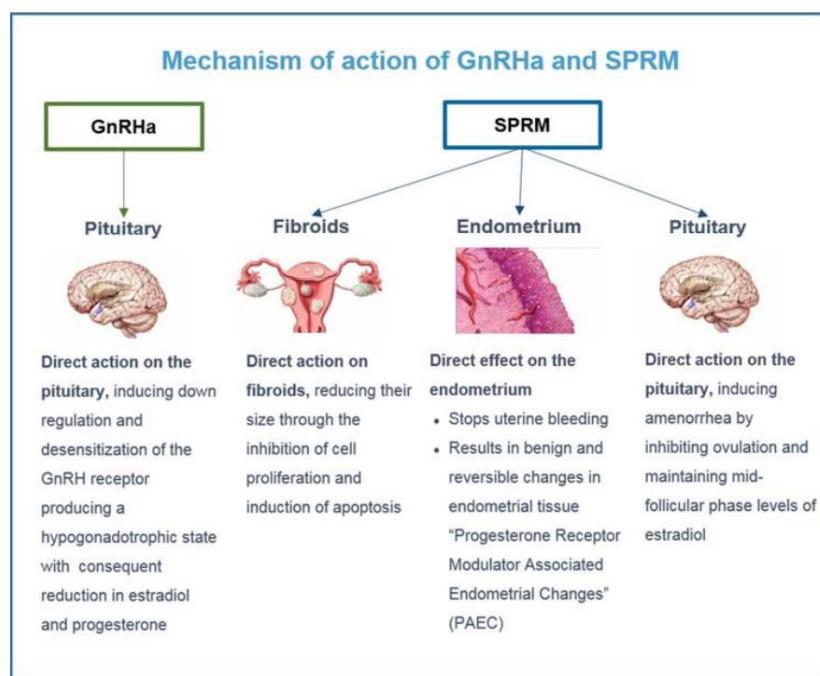
**Figure 1** Surgical, nonsurgical, and medical therapy currently used for the management of UFs.

**Abbreviations:** GnRH<sub>a</sub>, gonadotropin-releasing hormone agonists; IUD, intrauterine device; MRgFUS, magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; RF, radiofrequency ablation; sPRMs, selective progesterone receptor modulators; UAE, uterine artery embolization; UFs, uterine fibroids.

Nhóm thuốc	Thuốc	Liều	Thời gian tác dụng	Hiệu quả	Tác dụng phụ	Vấn đề cần thêm vào
Progestin	LNG-IUD			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progestin điều hòa <b>giảm ER và PR</b> ở u xơ, nên có thể làm giảm kích thước.</li> <li>- Progesterone tự nhiên, tăng EGF, ức chế ILGF-1 nên thúc đẩy u xơ phát triển.</li> <li>- Chỉ có bằng chứng giảm máu chảy, không sử dụng để giảm kích thước.</li> </ul>		
COCs				Giảm lượng máu mất <b>in short-term</b>		
LNG-IUD	Down regulation of ER and PR					Chỉ có thể đặt nếu lòng tử cung không bị biến dạng quá mức
GnRH agonist	<b>Leuprolide acetate</b>	.... Dùng trong 3 tháng	10-14 ngày Khôi phục thụ thể chậm	<b>Giảm chảy máu.</b> Kích thước khối u giảm 50% sau liệu trình 3 tháng. Thời gian tái phát trong 12 tuần.	Liên quan đến thiếu estrogen: Giảm calcium và tăng nguy cơ tim mạch. Bốc hỏa	Estrogen add-back cần thêm bằng chứng. Progesterone add-back làm mát hiệu quả của GnRH <sub>a</sub>
GnRH antagonist			Nhanh hơn GnRH cả về thời gian bắt đầu tác dụng và thời gian khôi phục thụ thể	Tương tự trên.  Đang uống giúp điều chỉnh được nồng độ estrogen để tránh tác dụng phụ vì thiếu hụt estrogen	Như trên	Giá thành đắt
Aromatase P450 Inhibitors	Letrozole			Hiệu tương tự GnRH agonist		

SPRM	Mifepristone	2.5 mg	Dùng trong 3-6 tháng	Hiệu quả như trên		
	Ulipristal acetate	5 mg 10 mg	Thời gian tái phát sau 6 tháng sau khi ngưng.	Hiệu quả giảm thể tích khối u chỉ khoảng 20% nhưng giảm chảy máu từ 90% trở lên.	Không còn được sử dụng do có thể gây <b>Tổn thương gan nghiêm trọng</b> Hiện nay không còn được đồng thuận sử dụng.	

Ngoài ra, Danazol có thể là một ứng cử viên nhưng giảm thể tích khối u ít (20-25%), mà tác dụng phụ lại nhiều, đặc biệt là nam hóa và khàn giọng không hồi phục.



**Figure 5** Mode of action of GnRH agonists and SPRMs (Selective Progesterone Receptor Modulators). GnRH agonists have a direct impact on the pituitary. SPRMs have a direct impact on fibroids, endometrium and the pituitary.

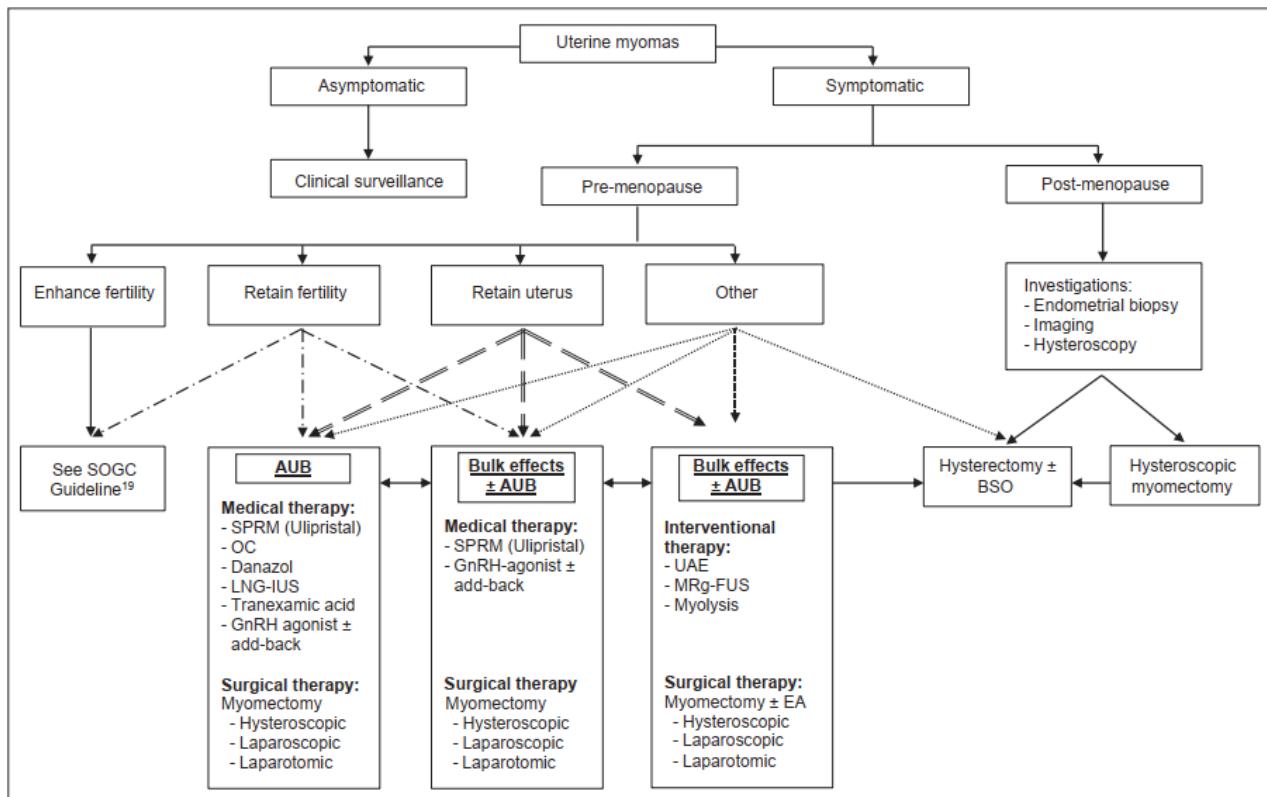
#### So sánh giữa SPRMs và GnRHa

Thời gian dùng là 3 tháng, thì thời gian để xuất huyết giảm và tỉ lệ hết chảy máu ở nhóm SPRMs cao hơn GnRHa, và tác dụng phụ như (bốc hỏa) thấp hơn đáng kể. Tuy nhiên, mức độ giảm kích thước thấp hơn nhóm GnRHa gần 50%, nhưng hiệu quả duy trì lâu hơn (6 tháng so với 12 tuần).

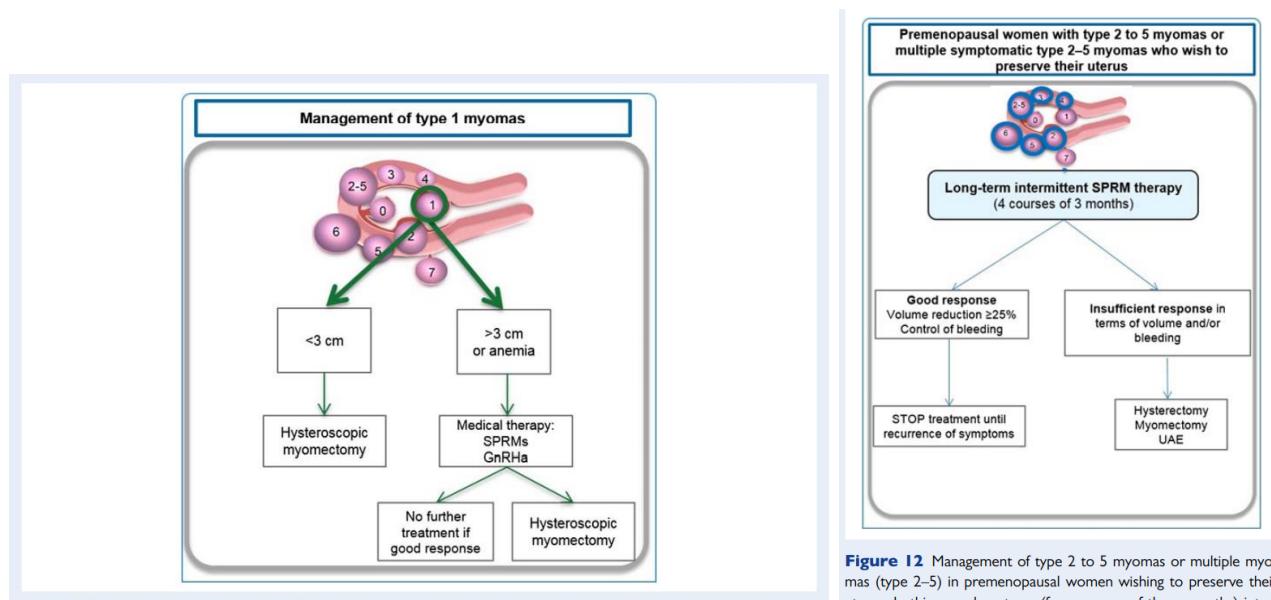
**Điều trị ngoại khoa** – Có 4 lựa chọn chính: (1) nội soi buồng tử cung, (2) Bóc u xơ, (3) cắt tử cung, (4) Thuyên tắc mạch.

**Chỉ có cắt và thuyên tắc mới là điều trị triệt đẽ.** (1) và (2) đều là điều trị triệu chứng.

**Figure 2. Algorithm for the management of uterine myomas**



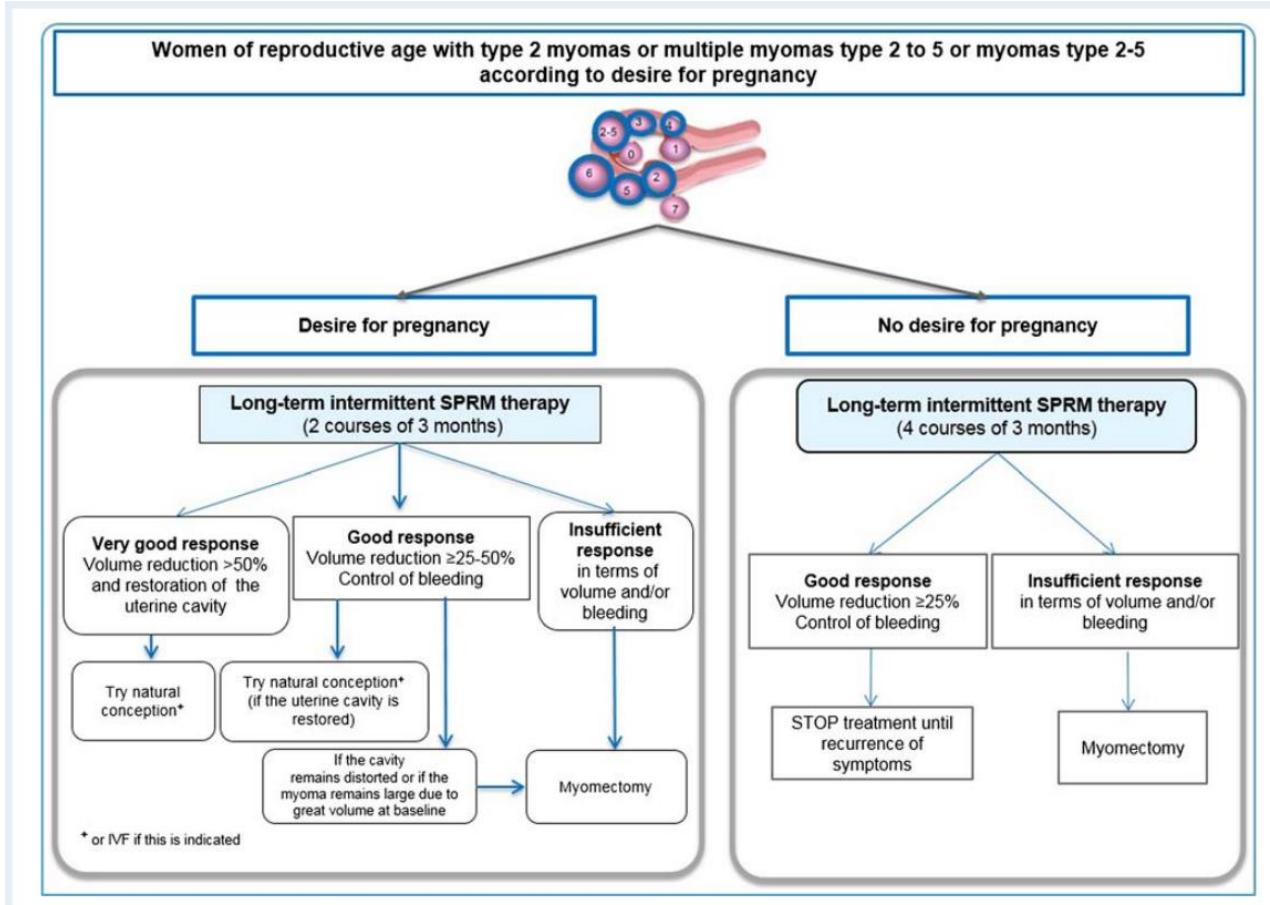
BSO: bilateral salpingo-oophorectomy; MRg-FUS: Magnetic resonance-guided focused ultrasound; OC: oral contraceptives



**Figure 8** Management of type I myomas. Depending on the myoma size, presence of anemia and the surgeon's skill, hysteroscopic myomectomy combined or not with ulipristal acetate(UPA) should be proposed. Fibroid classification cartoon republished with permission from Munro et al. (2011).

**Figure 12** Management of type 2 to 5 myomas or multiple myomas (type 2-5) in premenopausal women wishing to preserve their uterus. In this case, long-term (four courses of three months) intermittent therapy with SPRMs is proposed. Fibroid classification cartoon republished with permission from Munro et al. (2011).

Theo Figure 8 và 12, ta thấy được S0 và S1 mới là ưu tiên của bóc u qua ngả nội soi. Trong khi đó, AUB-L S2 thì có vẻ như ưu tiên điều trị nội khoa trước. **Một đáp ứng tốt là kích thước giảm ≥ 25% hoặc vẫn đè xuất huyết được kiểm soát** ở những đối tượng tiền mãn kinh muốn giữ tử cung.



*Thời gian có thai: sau khi bóc u xơ cơ tử cung phải 1 năm lận!!!* SOGC thì 6 tháng

[pdf \(rbmjournal.com\)](http://pdf.rbmjournal.com)

Kích thước của khối leiomyoma có ảnh hưởng như thế nào đến quyết định điều trị? (*Myomectomy là bóc u xơ cơ tử cung*)

- (1) Sự gia tăng kích thước ở sau mãn kinh của leiomyoma là **chỉ định của cắt tử cung** vì có sự nghi ngờ của leiomyosarcoma (SOCG).
- (2) Xem ở dưới.

### Nguy cơ của Myomectomy?

- Tỉ lệ chảy máu cao hơn.
- Thời gian phẫu thuật lâu hơn cắt tử cung.
- Nguy cơ tồn thương niệu quản.
- Tỉ lệ tái phát cao, khoảng 10% cuối cùng cần phải cắt tử cung (SOCG).
- Cần phải tư vấn cho bệnh nhân nguy cơ phải cắt tử cung nếu bóc khôi u không thành công, hoặc có biến chứng như chảy máu nặng không thể giải quyết được.

**Khuyến cáo về Myomectomy:** Phụ thuộc số lượng, kích thước, vị trí,...

**SOGC 2015**

- (1) Lấy u xơ cơ tử cung dưới niêm mạc qua nội soi buồng tử cung

- Kích thước khối u có thể lên **đến 4-5 cm** đối với kỹ thuật viên có kinh nghiệm.

- **Khối u S2 khó lấy hơn S0 và S1**, cần chú ý đặc biệt ở những ca **bờ khối u cách thanh mạc < 5mm**, vì có nguy cơ thủng tử cung.

**(2) Đối với trường hợp HMB và không còn nguy cơ vong có con:**

- Có thể xem xét cắt đốt (ablation) nội mạc tử cung, biện pháp này được chứng minh có tỉ lệ thành công cao hơn.

**(3) Nguy cơ:** - Thủng tử cung, hấp thu dịch quá mức gây phù phổi, đốt cháy các phần khác của sinh dục nữ.

**(4) Đối với nội soi ổ bụng:**

- Số lượng hay kích thước của khối u xơ có thể lấy được **chỉ giới hạn bởi khả năng của phẫu thuật viên**.
- Cần lưu ý vị trí dễ có biến chứng: Ở phần thấp, hay chỗ nối cổ tử cung – tử cung, vì tăng nguy cơ chảy máu nặng (do đó open surgery is more appropriate)
- Nếu khối **u có kích thước > 10 cm**, hay **có nhiều u**, **nên cân nhắc mở mổ**.
- Nguy cơ vỡ tử cung sau này: Chưa có một bằng chứng cụ thể, tuy nhiên khuyến cáo cần phải theo dõi những bệnh nhân này. **Đây không phải là chống chỉ định của VBAC**.
- **Thời điểm có thai sau phẫu thuật:** Một vài phân tích cho thấy **cần thời gian 6 tháng** để các mô tử cung sửa chữa trọn vẹn sẹo cơ tử cung, nên khuyến cáo **có thai sau 6 tháng phẫu thuật**.

**(5) Đối với UAE**

- Có thể là lựa chọn tốt nhất ở bệnh nhân muốn điều trị triệt để, nhưng không muốn cắt tử cung và không còn muốn có thai.
- Nếu tử cung quá lớn (> 20 tuần) thì có thể không có đáp ứng đáng kể trên lâm sàng.

### Điều trị và đánh giá trước phẫu thuật

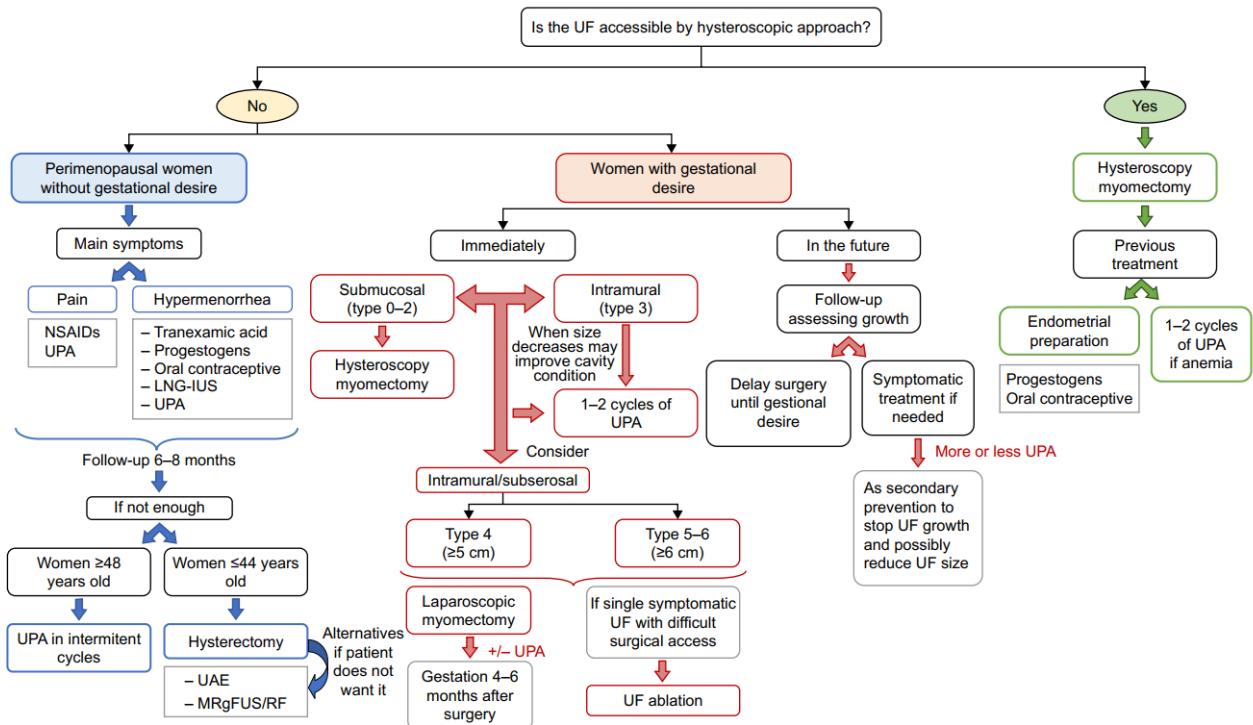
#### SOGC 2015

Giải quyết vấn đề thiếu máu giúp cải thiện tiên lượng tử cung: **Cung cấp sắt**.

GnRH agonists kết hợp với sắt trước phẫu thuật giúp cải thiện thiếu máu, giảm kích thước khối u, giảm biến chứng, tuy nhiên, tỉ lệ tái phát sau 6 tháng lại cao hơn nhóm không điều trị.

- *GnRH agonists giúp cải thiện thiếu máu vì?* Nghiên cứu cho thấy **leuprolide acetate khi sử dụng chung với sắt, giảm thiếu máu nhiều hơn (75%) so với nhóm chỉ dùng sắt (49%).**
- Có lẽ do làm giảm chảy máu cho bệnh nhân.

**Câu hỏi:** Nếu bệnh nhân HMB/fibroids, sử dụng COCs để điều trị có tăng nguy cơ huyết khối ở phẫu thuật sau này?



**Figure 4** Medical algorithm for the management of UFs according to the patient's profile. **Updated approaches for management of uterine fibroids-Ayra M:**  
**Abbreviations:** LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system; MRgFUS, magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RF, radiofrequency ablation; UAE, uterine artery embolization; UF, uterine fibroid; UPA, ulipristal acetate.

#### STUMP - SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL

Là thuật ngữ để diễn tả một nhóm về giải phẫu bệnh và sinh học của các u tế bào cơ tử cung có những đặc điểm không thỏa mãn u xơ cơ tử cung hay sarcoma cơ tử cung, cho dù chúng có những đặc điểm làm gia tăng nghi ngờ theo hướng ác tính. (Uptodate).

Chẩn đoán dựa vào giải phẫu bệnh. Không một phương tiện hình ảnh học nào có thể phân biệt được.

Lựa chọn điều trị trên bệnh nhân đã có giải phẫu bệnh là STUMP là:

- Cắt tử cung.
- **Theo dõi tái khám hàng năm**, và thực hiện hình ảnh học khảo sát vùng chậu.
  - Siêu âm qua ngả âm đạo.
  - Thăm khám lâm sàng.
  - **Chụp X-quang ngực khi có bất thường trong khám phụ khoa.**
  - Tần suất: Hàng năm, cũng có thể mỗi 3-6 năm.

## ADENOMYOSIS

<b>Triệu chứng</b>	<b>Thuốc</b>	<b>Cơ chế</b>	<b>Lựa chọn</b>	<b>Hiệu quả</b>	<b>Vấn đề khác</b>
Thống kinh	NSAIDs	Ức chế PGE2	Kinh nghiệm, không cần bằng chứng adenomyosis	Giai đoạn đầu Không hiệu quả khi diễn tiến tới viêm thận kinh-sinh mạch	First-line Hiệu quả không cao Không gây trì hoãn điều trị hiếm muộn
	COCs	Ức chế COX-2	Kinh nghiệm, hoặc Có bằng chứng adenomyosis		First-line Hiệu quả không cao
	Dienogest Là một progestin. Visanne 2mg 1tr3 hộp 28 viên.	Ức chế ở hạ đồi <b>Tại chỗ:</b> ức chế IL-1β, tái lập PR-A:PR-B, giảm bất thường biểu hiện ER. Ức chế tổng hợp PGE2	Thuốc duy nhất được nhán dán Có bằng chứng.	<b>First-line Hiệu quả cao</b>	Mắc tiền 2 mg/ngày, trong 24 tuần hoặc hơn.
	Aromatase Inhibitors	Ức chế P450 aromatase STAR	Đau tái phát Thất bại với các thuốc giảm đau hàng 1		Thiếu hụt estrogen: loãng xương, mạch máu Second-line
	GnRH agonists	Leuproreotide acetate	Hàng 2, hiệu quả tốt, tác dụng phụ.		Tái phát sau khi ngưng từ 12-18 tháng
AUB	COCs		Lựa chọn đầu tiên		Đây là 2 lựa chọn đầu tay.
	LNG-IUD		Lựa chọn thứ nhì		
	Dienogest		Chưa được dán nhán, nên không được lựa chọn đầu tay		Ra kinh nhiều hơn trong 3 tháng đầu, sau đó giảm dần.
	Ais hay GnRHa				
Hiếm muộn					

*Dienogest* có hoạt tính progesterone rất mạnh, đồng thời có hoạt tính anti-androgenic cũng mạnh.

## Định nghĩa

Nội mạc tử cung lạc trong cơ tử cung và có sự tăng sinh cơ tử cung kế cận.

## Đặc điểm sinh bệnh học

Đặc điểm **hình thái** của nội mạc tử cung lạc vị giống nội mạc tử cung chính vị. Nhưng về **biểu hiện gene có sự khác biệt**:

- Nội mạc tử cung chính vị: **GATA 2 được methyl hóa** – biểu hiện gene, GATA6 không được methyl hóa – không biểu hiện gene.
- Nội mạc tử cung lạc vị: **GATA 2 không được methyl hóa** – không biểu hiện gene, GATA6 được methyl hóa – biểu hiện gene.

### Cường estrogen tại chỗ:

- Sợi cơ tăng sản và tăng duỗi. Do đó, thường có tình trạng tăng sản cơ trên toàn bộ tử cung chứ không khu trú như trong trường hợp của u xơ cơ tử cung.
- Estrogen được tăng sản xuất ngay cả ở trong các tế bào nội mạc tử cung, do việc gia tăng nồng độ các enzyme **aromatase P450** và **17-β hydroxyl dehydrogenase**.
- Thành sau dày hơn thành trước. Mật độ cơ cứng (quả cầu cứng như gỗ).

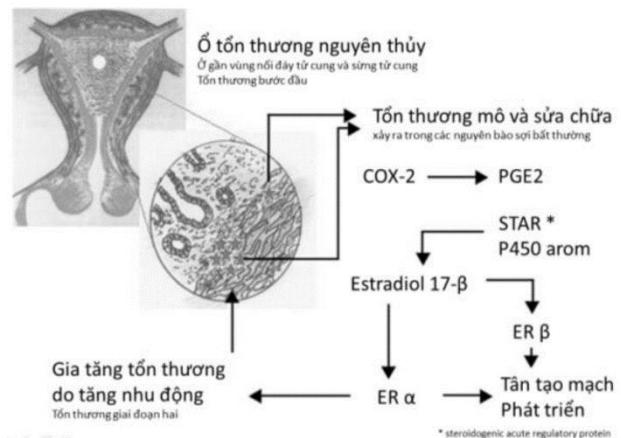
### Thuyết vi sang chấn – tái tạo (TIAR)

Ở mô hình này, khởi đầu của quá trình là **vi sang chấn**, có thể do co thắt nghịch thường, hoặc vì can thiệp nào đó như nạo kinh, mổ lấy thai, tuy nhiên, để diễn tiến, thì đáp ứng viêm sau đó bất thường (có thể do miRNA, hiện nay là giải thích được chấp nhận nhiều nhất) nên không thể thải trừ hoàn toàn **tế bào gốc trung mô bị lạc vị**, dẫn đến tình trạng viêm diễn tiến, thúc đẩy quá trình cường estrogen và hình thành vòng xoắn bệnh lý.

Viêm: Do COX-2 đóng vai trò chủ lực, tạo ra PGE2, tăng hoạt STAR và P450aromatase.

Cường estrogen tại chỗ gây ra tác động chủ yếu so với từ bồng trứng như đã viết ở trên, lúc này gây ra hậu quả:

- Gia tăng thụ thể ER- $\alpha$ , làm tăng tình trạng co thắt nghịch thường, làm nặng thêm vi sang chấn. Tạo nên **vòng xoắn Leyendacker** là co thắt nghịch thường tử cung đó.
- Gia tăng ER- $\beta$  dẫn đến **viêm thận kinh** – **sinh mạch**, tân tạo mạch.
- **Tăng tổng hợp thụ thể PR-A**, làm gia tăng tỉ lệ PR-A:PR-B, dẫn đến tình trạng đề kháng **progesterone** ở nội mạc tử cung. Vấn đề do cấu hình lập thể của PR-A chỉ cho phép gắn với *co-repressor* (úc ché), trong khi PR-B mới giúp gắn với *co-activators* (hoạt hóa).



### Thuyết tử cung cũ – mới

Tử cung ở loài người gồm:

- Tử cung cổ: có nguồn Muller, đó chính là nội mạc tử cung, và lớp cơ vòng, lê thuộc steroid.
- Tử cung mới: có nguồn gốc trung mô, đó chính là lớp cơ tử cung mới hình thành.
- Giữa hai vùng này, kết nối với nhau được gọi là vùng kết nối – *junctional zone*, với hoạt động phân bào khác hẳn giữa vùng cũ và mới. Do đó, trên MRI, có thể nhận ra được vùng này nhờ hình ảnh giảm đậm độ so với cơ tử cung và nội mạc tử cung ở T2W.

Trong adenomyosis, vùng kết nối này có bất thường, và tế bào của tử cung cổ, hiện diện trong vùng tử cung mới (chính là cơ tử cung).

Thuyết này giúp giải thích được việc kết hợp thường xuyên giữa u xơ cơ tử cung với adenomyosis, một vài trường hợp adenomyosis không triệu chứng, và lạc nội mạc tử cung sâu trong vùng chậu.

### Chẩn đoán

Lâm sàng của adenomyosis với các đặc trưng:

- **Thống kinh: là triệu chứng thường gặp nhất.**
- AUB-A: kiệu rong huyết, xuất huyết âm đạo kéo dài, lượng nhiều.
- Hiếm muộn.

### Điều trị

(1) Cách sử dụng GnRH antagonist trong adenomyosis như thế nào?

### Ảnh hưởng đến sinh sản

Adenomyosis ảnh hưởng tới vô sinh có thể do:

- Bất thường **vận chuyển tử cung – vòi trứng:**
  - o Bất thường lòng tử cung.
  - o Bất thường nhu động vòi trứng và vận chuyển tinh trùng.
  - o Cấu trúc và chức năng bình thường của nội mạc bị phá hủy.
- **Chức năng và tính tiếp nhận của nội mạc tử cung bị thay đổi:**
  - o Bất thường **tổng hợp chuyển hóa steroid** ở nội mạc tử cung.
  - o Thay đổi **môi trường oxy hóa** ở tử cung.
  - o **Khả năng làm tổ bị suy giảm:** thiếu biểu hiện các yếu tố kết dính...
- Dự trữ buồng trứng có thể bị ảnh hưởng.

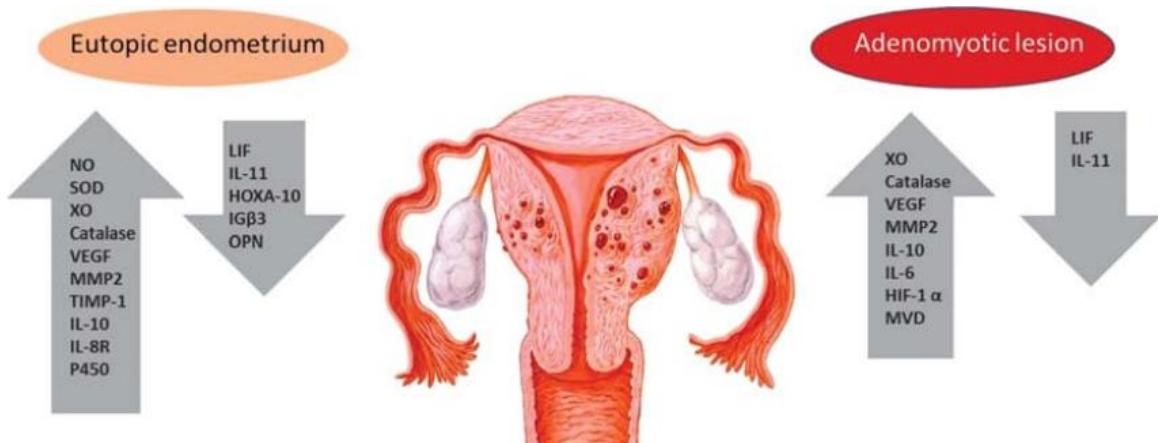


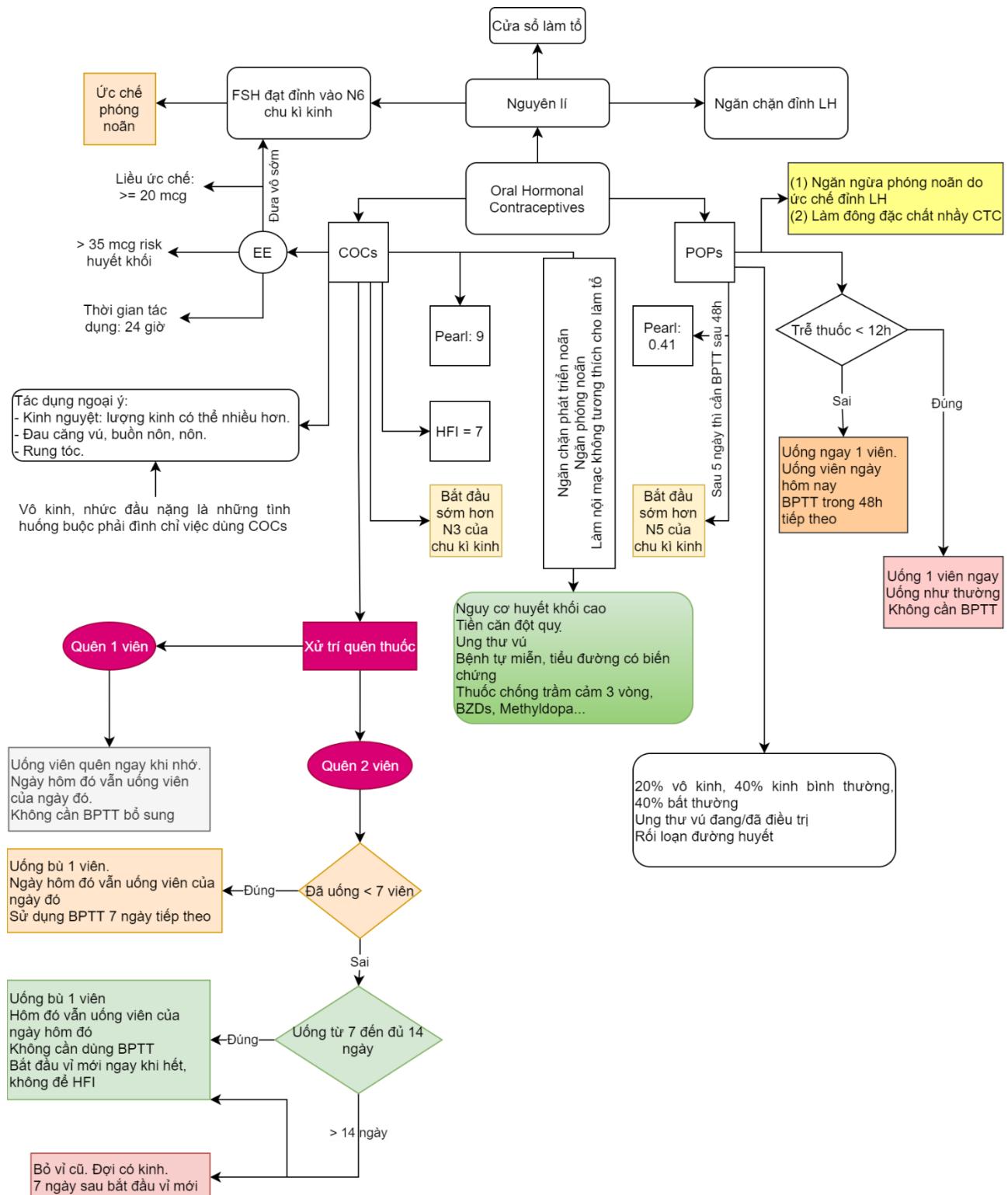
FIG. 3. Implantation factors showing altered concentration in adenomyosis-associated infertility.

# SỬ DỤNG NỘI TIẾT TRÁNH THAI

## ESTROGEN

Có hai loại estrogen cần nhớ là  $17\beta$  hydroxyl estradiol và  $17\alpha$  ethinyl estradiol, trong đó loại sau là EE trong các COCs.

Trong các loại EE phối hợp với Progestins, thì **35 mcg EE kết hợp với Norgestimate có nguy cơ huyết khối thấp nhất.**



## Các nguyên lý sử dụng nội tiết tránh thai

(1) **Nguyên lí thứ nhất:** Đưa lượng lớn E<sub>2</sub> vào cơ thể với **mục tiêu trung gian** là **ức chế hoàn toàn** sự tiết FSH từ tuyến yên, với mục tiêu **cuối cùng** là **không có sự xuất hiện của nang noãn vượt trội.**

- FSH đạt đỉnh vào ngày thứ 6, tuy nhiên đưa E<sub>2</sub> lượng lớn sau đó vẫn có thể dẫn đến **sự phát triển nang noãn không hoàn toàn**, có thể đạt được mục tiêu cuối cùng là **không có sự xuất hiện nang noãn vượt trội**, nhưng nguy cơ thất phai hiển nhiên cao hơn?. Tuy nhiên, cần dùng càng sớm càng tốt.
- **17 $\alpha$ -EE được sử dụng** vì: (1) EE chuyển thành E2 ở gan, (2) **chu trình gan-ruột** giúp tái hấp thu EE nhờ hệ vi khuẩn tách phức hợp EE-đường thành EE, nên có thể dùng 1 lần trong 24h. Còn *E<sub>2</sub> ở dạng ester hay vi hạt mịn* bị chuyển hóa lần đầu ở gan ít hơn, nhưng cần phải dùng nhiều lần trong ngày.
- EE cũng bị chuyển hóa thành 1 chất làm tăng nguy cơ huyết khối và xơ vữa động mạch, phụ thuộc cơ địa là chủ yếu.
  - > 35 µg thì nguy cơ huyết khối tăng nhiều, phụ thuộc theo liều.
  - 20 – 35 µg: khả năng huyết khối giảm nhiều, không đáng kể, nhưng vẫn có khả năng ức chế hoàn toàn tuyến yên.
  - < 20 µg: Mất khả năng ức chế hoàn toàn tuyến yên, sẽ có sự phát triển nang noãn, **nhưng không đủ FSH cao để trở thành nang de Graaf**. Tuy nhiên, nguy cơ tiến triển thành nang de Graaf bắt kì lúc nào khi FSH vượt ngưỡng.
    - Khả năng thất bại cao, cường estrogen tương đối, AUB do mất cân bằng giữa estrogen và progesterone gia tăng nguy cơ mắc phải.
  - Do đó, hầu như EE đều có hiệu quả trong việc đạt mục tiêu cuối cùng là **ngăn cản sự xuất hiện của nang noãn trưởng thành**, ở nhiều nồng độ EE.
- Khi dùng chung với progestins, thì nguy cơ huyết khối cũng phụ thuộc vào loại progestins (như droperinone có nguy cơ cao hơn levonorgestrel hay norgestimate), phụ thuộc vào khả năng chuyển thành EE của progestogen đó, chứ không phải của bản thân progestins.

(2) **Nguyên lí thứ hai:** Đưa lượng lớn P4 vào cơ thể với **mục tiêu trung gian** là ngăn chặn đỉnh LH, và **mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn phóng noãn.**

- Progestogen xuất hiện với nồng độ cao sẽ phản hồi âm lên hạ đồi – tuyến yên, ức chế tiết LH, có thể ức chế hoàn toàn tiết LH, dẫn đến việc không thể phóng noãn.

(3) **Nguyên lí thứ ba:** Liên quan **đến cửa sổ làm tổ**, do ảnh hưởng theo thời gian và thời điểm hiện diện của P4, **mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn phôi làm tổ.**

- Cửa sổ làm tổ: Mở ra vào ngày thứ 5 sau sự hiện diện của P4, và đóng lại 5 ngày sau đó.
- Nếu đưa P4 vào thì cửa sổ làm tổ sẽ dời về phía trước, còn nếu đưa vô liên tục thì **sẽ đóng thường trực**, do hoạt tính kháng estrogenic, nội mạc sẽ không được chuẩn bị bởi estrogen nữa.
- Cấu trúc của *progesterogen*: khác nhau, sẽ có khả năng ức chế LH hay biến đổi cửa sổ làm tổ (nội mạc tử cung) khác nhau.
- Tương tự E2, P4 cũng chịu chuyển hóa qua gan, nên hiện tại sử dụng các phân tử progesterogen.

#### Các loại thuốc tránh thai thường dùng:

- **COCs:** Mercilon (30 mcg EE + DSG), Drosperine (EE + Drospirenone), Marvelon (EE + DSG)
  - Có đầy đủ 3 nguyên lý tránh thai ở trên. Trong đó, **ngăn phát triển nang noãn là cơ chế sơ cấp**, còn **2 cơ chế của P4 là thứ cấp và back-up**.
  - HFI (*hormone-free interval*): Thời gian không có hormone, để thải trừ toàn bộ hormone nhân tạo, **tạo hành kinh và tránh các biến chứng do phơi nhiễm hormone kéo dài**. Tuy nhiên, nếu HFI càng lớn thì nguy cơ phát triển nang noãn càng lớn. Do đó, với các  $EE \geq 20$  mcg, thì  $HFI = 7$ , còn  $EE < 20$  mcg thì HFI bắt buộc phải ngắn lại (như 4 ngày).
    - **$HFI > 24$  giờ nhưng  $< 36h$**  thì chưa ảnh hưởng nhiều đến ức chế nang noãn.
    - **$HFI > 7$  ngày** thì có nguy cơ hiện diện nang noãn trội, mà nếu dùng sau thời điểm này, thì dù FSH giảm, nang noãn trội vẫn tiếp tục phát triển mà không bị thoái triển.
    - Dùng **thuốc chưa đủ 7 ngày** thì sự ức chế nang noãn có thể chưa hoàn toàn.
  - Số lượng thuốc còn lại trong vỉ nếu quên thuốc 2 ngày, thì cũng là vấn đề. Khi đã dùng thuốc đủ 7 ngày, thì quên thuốc 2 ngày, không cần dùng BPTT sau đó.
  - **Tác dụng phụ:** **Vô kinh, nhức đầu nặng, tắc tĩnh mạch sâu, bệnh lí mạch máu** cần phải ngưng thuốc.
  - **Về ung thư:**
    - Giảm nguy cơ: Ung thư buồng trứng (50% sau 5 năm, 80% sau 10 năm), ung thư nội mạc tử cung (20% sau 1 năm, 60% sau 4 năm, kéo dài 30 năm kể từ khi ngưng), ung thư đại trực tràng
    - Tăng nguy cơ: Ung thư vú (hiện tại không có bằng chứng), **ung thư cổ tử cung**.
  - Đối với các COCs có hàm lượng  $EE < 20$  mcg, thì HFI là lý do cần để thu hẹp.

- Quan điểm nhiều pha ngày xưa là tạo *chu kỳ nhâm tạo với môi trường nội tiết giống với biến đổi sinh lí bình thường*, vì ngày xưa EE > 30 mcg là phổ biến. Còn hiện tại, yếu tố đa pha thì lý do là liên quan đến khoảng HFI này.
    - Tác dụng phụ nhiều, **hiệu quả không cao do cường estrogen, mất cân bằng estrogen – progesterone**. Cần phải tuân thủ chặt chẽ điều trị.
  - **Tương tác thuốc:** Loại 3 khi dùng chung với các **thuốc chống động kinh, rifampicin, TCAs** do tương tác với progestogens. .
- **POPs:** Embevin (desogestrel), **Ovrette** (norgestrel), **Femulen** (ethynodiol), **Excluton** (lynesterol).
- **POPs** cỗ điển là thế hệ thứ 1 hoặc 2, *Overtte, Femulen (ethynodiol là thế hệ 1)*, Excluton (lynesterol cũng thế hệ 1), thời gian 3h: **chủ yếu cơ chế là làm đặc chất nhầy cổ tử cung (nhờ hoạt tính kháng estrogenic)**, còn thay đổi nội mạc ngăn làm tổ là **cơ chế back-up**.
  - **POPs** mới là thế hệ 3, 4, như *Embevin (desogestrel)* thời gian 12h: chủ yếu cơ chế là **ngăn phóng noãn**, cơ chế của cỗ điển cũng có nhưng là **cơ chế dự phòng**.
  - Hiệu quả tránh thai có vẻ tương đương giữa cỗ điển và mới dù cơ chế tránh thai khác nhau.
  - Nôn ói và quên thuốc là hai điểm cần lưu ý:
    - Nếu nôn ói trong **vòng 2 giờ** sau uống thuốc thì phải uống lại ngay 1 viên.
    - Quên thuốc > 3 h đối với cỗ điển/>12h đối với mới thì phải uống bù ngay, và dùng BPTT song hành 48h sau bù.
    - Nếu dùng sau 21 ngày hậu sản thì phải dùng BPTT song hành 48h sau đó.
    - Nếu **bắt đầu sau ngày 5, thì dùng BPTT 48h**, trước 5 ngày thì khôi. Dùng sau 21 ngày sau sinh thì cũng cần phải dùng BCS, trước đó thì không cần.
  - **AUB:** 20% sê vô kinh, 40% hành kinh bất thường, 40% hành kinh bình thường (đa số sê bất thường hành kinh).
    - **Nguyên nhân:** Mất sự đồng bộ của progesterone và estrogene lên nội mạc.

**Progesterins là progestogens tổng hợp và được sử dụng trong y học.** Chỉ có Drospirenone bị ảnh hưởng bởi chuyển hóa lần đầu qua gan, và nó không phải là dẫn xuất của estrane, mà dẫn xuất của spinorolactone. **Hiện tại, các progesterins sử dụng chỉ có 1 ít ảnh hưởng rối loạn chuyển hóa glucid.** Thé hệ thứ nhất còn có lynesterol, norethisterol (NET).

**Nếu quên COCs thì sử dụng thuốc tránh thai khẩn cấp gì?**

**Nếu quên POPs thì sử dụng thuốc tránh thai khẩn cấp gì?**

**Các nguyên tắc lựa chọn phương pháp tránh thai**

– Tính an toàn:

- Dựa theo phân loại của WHO với 4 nhóm. Chỉ nên dùng nhóm 1 và 2.

– Tính hiệu quả:

- PI dùng để so sánh hiệu quả khi sử dụng hoàn hảo.
- Nên sắp xếp một danh sách có tính hiệu quả từ trên xuống dưới.

– Tính kinh tế:

– Tính chấp nhận:

- Đánh giá cả trước và sau khi sử dụng biện pháp tránh thai. Cần phải giải thích, quan sát đánh giá ý kiến bệnh nhân để sử dụng tốt nhất.

Tính kinh tế và chấp nhận cùng nhau tạo thành tính phù hợp với bệnh nhân.

Figure 1: Four generations of progestins in oral contraceptives

- **First generation:**  
1) Estranes derived from testosterone  
norethindrone, norethynodrel,  
norethindrone acetate, ethynodiol diacetate  
2) Pregnanes derived from 17-OH progesterone  
medroxyprogesterone acetate,  
chlormadinone acetate
- **Second generation: Gonanes derived from testosterone**  
levonorgestrel, norgestrel
- **Third generation: Gonane (Levonorgestrel) derivatives**  
desogestrel, gestodene,  
norgestimate/norelgestromine,  
etonorgestrel
- **Fourth generation**  
1) Non ethylated estranes: dienogest,  
drospirenone  
2) Pregnanes (19-norprogesterones)  
nestorone, nomegestrol acetate,  
trimegestone

## CÁC HỆ THỐNG PHÓNG THÍCH STEROID TÁC DỤNG DÀI (LASDS)

Loại	Thời gian	Hiệu quả	Cách sử dụng	Chống chỉ định	Tác dụng phụ
<b>DMPA</b> Depo-provera	13 tuần (3 tháng) 1 ng/mL mỗi ngày. Hoặc 14 tuần khi tiêm 150 mg thì rụng trứng không xảy ra. Không được xoa vị trí tiêm	PEARL 6	150 mg IM hoặc 104 mg SC. Muộn nhất là N5. Tiêm cách nhau <b>12 tuần kể cả có kinh (TBL)</b> .	Người nguy cơ loãng xương. Gây giảm mật độ xương <i>không hồi phục</i> . Tăng sinh NMTC. (ACOG 2018 gây loãng xương có hồi phục, đa số trong t/h dùng < 2 năm)	Vô kinh, rong kinh, tàn suất cao nhất trong các LASDS. Tăng dần sau 1 năm dùng thuốc Rong huyết kéo dài: <b>(1) NSAID, (2) Estrogen.</b> 80% vô kinh sau 5 năm tiêm thuốc 50% có lại sau 6 tháng, và 25% vẫn vô kinh sau 1 năm ngưng
<b>Implanon</b> Etonogestrel	Mỗi 3 năm	<b>Hiệu quả nhất</b> PEARL 0.05	68 mg cáy, phóng thích 60 mcg mỗi ngày Cáy vào đầu chu kì kinh, <b>muộn nhất N5</b> . Khi không có thai		<b>Vô kinh rất thường gấp.</b> Thỉnh thoảng có AUB, cầm tử vẫn rõ.
<b>LNG-IUD</b> <b>Mirena</b> <b>Liletta</b>	Mirena 5 năm Liletta 3 năm Kho chứa năm nửa trong – nửa ngoài cơ thể.	PEARL 0.2	Đặt vào đầu chu kì, <b>muộn nhất vào N5</b> . <i>Uptodate: cần tránh thai 7 ngày tiếp theo để đợi vòng có tác dụng.</i>		Vô kinh Đau vú, ói, nhức đầu do mất cân bằng P và E. LASDS nào cũng vậy.
<b>Vòng đặt âm đạo</b> Nuva-ring (EE và ETG)	Mỗi 21 + 7 ngày.	PEARL 9	Sử dụng giống COCs.		(Chung) Buồn nôn, đau vú, nhức đầu, ói.

**Vấn đề chính** của hệ thống LASDS là tính chấp nhận không cao, chủ yếu nằm ở các tác dụng phụ và tình trạng vô kinh. DMPA gây AUB do sự tác dụng kháng estrogenic không đồng đều lên nội mạc tử cung, dẫn đến sụp đổ từng phần, điều trị với việc dùng NSAIDs đầu tiên, nếu thất bại thì sử dụng COCs. Các LASDS đều gây mất cân bằng giữa estrogenic – progesterogenic nên gây vô kinh, rong kinh, rối loạn kinh nguyệt.

**MPA và ETG đều có 3 cơ chế là (1) ức chế đỉnh LH, (2) làm đặc chất nhầy, và (3) thay đổi nội mạc.** MPA phóng thích nồng độ lớn MPA, còn ETG thì phóng thích nồng độ nhỏ ETG, nhưng cả hai đều đủ ức chế LH. **Đối với LNG-IUG, nó không tạo được nồng độ đủ cao để ức chế LH hoàn toàn, tác dụng này lại thay đổi tùy mỗi người, do đó LNG có cơ chế tránh thai chủ yếu là tác dụng tại chỗ, và cơ chế gây viêm của IUD.** DMPA và ETG tuy là phóng thích kéo dài, trực tiếp vào máu, nhưng độ ổn định của ETG cao hơn, còn DMPA phụ thuộc vào nhiều khả năng phóng thích ở cơ, hoặc mô dưới da, vì vậy có thể không ổn định ở giai đoạn cuối một kỳ tiêm.

AUB của LASDS là ***AUB-I liên quan đến sự thay đổi của nội mạc*** khi sử dụng thuốc. ***Rong huyết thường gấp nhất ở DMPA, còn vô kinh thường gấp nhất ở Implanon và LNG-IUD.*** Việc tư vấn sử dụng LASDS là rất quan trọng.

Tác dụng phụ do sự mất cân bằng estrogen và progesterone: đau đầu, nôn ói, đau vú,...

## INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICES

### Các loại IUD

Có 2 loại chính là (1) Cu-IUD và (2) LNG-IUD

Đối với phụ nữ đã phá thai, IUD có thể (can be) đặt ngay sau (immediately) khi phá thai ở tam cá nguyệt thứ nhất; nhìn chung có thể (can generally be) đặt ngay sau khi phá thai ở TCN thứ hai, nhưng không nên đặt ngay sau khi phá thai nhiễm trùng.

### Thời điểm đặt vòng

**Bất kì ngày nào trong thai kì và đảm bảo không có thai,** có thể dùng Quickstick hoặc một trong các yếu tố sau:

- (1) Không quan hệ tình dục kể từ kinh chót.
- (2) Sử dụng chính xác và liên tục một biện pháp tránh thai nào đó.
- (3) Trong vòng 7 ngày từ khi bắt đầu kì kinh cuối.
- (4) Trong vòng 7 ngày sau khi phá thai/sảy thai
- (5) Trong 4 tuần đầu sau sinh.
- (6) Trong 6 tháng đầu của cho bú vô kinh.

Thay đổi từ biện pháp tránh thai khác. Cu-IUD có hiệu quả tránh thai ngay khi đặt, **còn LNG-IUD có hiệu quả sau 7 ngày**, (TBL thì 5 ngày), nên cần có back-up trong giai đoạn này.

Không có nhiễm trùng đường sinh dục, không có STDs đang hiện diện. Do đó, *khuyến cáo xét nghiệm STDs trước khi đặt* (NAAT dịch tiết cổ tử cung làm *C.trachomatis*). Nếu không xét nghiệm, sử dụng doxycyclin (ưu tiên hơn) hoặc azithromycin để dự phòng.

Nếu có kết quả dương tính, thì phải được điều trị trước khi đặt. Thời gian sau điều trị đặt có hiệu quả nhất vẫn chưa rõ, có thể là **sau 3-4 tuần điều trị khỏi**.

### Vị trí vòng phù hợp

Kích thước buồng tử cung cũng liên quan đến hiệu quả của IUD. Mỗi vòng sẽ có mỗi kích cỡ phù hợp theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Vòng	Mirena	Liletta	Cu T380A
<b>Buồng tử cung</b>	6-10 (up to 14) cm	Lower limit 5.5 cm. No upper limit	6-9 cm Not recommended in > 10 cm.
<b>Vị trí phù hợp</b>			

### Biến chứng

**Tổng xuất vòng ở 3-6% trong năm đầu.**

- Tần suất cao hơn ở người trẻ tuổi, ví dụ như gấp 2 lần ở người < 19 tuổi so với người từ 20 tuổi trở lên.
- Sau phá thai ở tam cá nguyệt hai.

**Kiểm tra dây của IUD không thấy được** thì cho **bệnh nhân siêu âm kiểm tra** vị trí vòng.

- Siêu âm nếu IUD ở vị trí bình thường thì không cần tiếp tục làm gì theo
- Siêu âm nếu không thấy IUD thì cần phải thực hiện các CLS hình ảnh học khác để xác định vị trí của IUD (X-quang, CT-scan chư đường có đi chụp MRI), để phòng trường hợp thủng tử cung.

**PID:** tần suất cao nhất **trong 20 ngày (3 tuần) đều với 1%,** còn 0.5% trong 3-6 tháng đầu.

Chị Uyên: Trong 20 ngày đầu tiên, nguy cơ nhiễm trùng gấp 6 lần so với bình thường.

Sau đó, nguy cơ giảm dần về giống người không đặt vòng.

*Nguyên nhân:*

- Kích hoạt tình trạng nhiễm trùng tiềm ẩn (hiện diện ở 0-5%) bệnh nhân.
- Do quy trình không đảm bảo vô trùng (hiếm gặp)

**Xử trí:** Tương tự các trường hợp khác, không cần lấy IUD ngay ra dù mới đặt, cần điều trị trước khi lấy vòng ra hay không.

### **Thủng tử cung**

- Triệu chứng lúc đầu đặt có thể chồng lấp. Sợ nhất khi đặt IUD trong thời gian 48h đến 4 tuần (thầy Luân thì 6 tuần), WHO thì liên quan đến **nhiễm trùng**.
- Tỉ lệ theo Uptodate: 1/1000, theo chị Uyên: 1/3000.
- **Gợi ý:**
  - Lúc đặt không có cảm giác đê kháng của đáy tử cung.
  - Đau bụng dai dẳng, nặng.
  - Huyết động học không ổn định.
  - **Chảy máu nhiều từ lỗ cổ tử cung.**
  - Dây IUD không thấy được hay quá ngắn (<2cm)

**Lệch vị trí:** ở 10%

- Nhu khi IUD thấy được ở phía ngoài CTC, ở phần dưới tử cung.
- Trục của IUD bị xoay.
- Đâm vào cơ tử cung.
- Đâm xuyên cơ tử cung: *Thường xuất hiện vào những năm cuối của đặt vòng.*
- **Xử trí:**
  - Nếu IUD xuyên qua thanh mạc, hay lệch ra lỗ ngoài cổ tử cung (thấy được khi khám mò vịt) thì đề xuất lấy ra và đặt lại nếu cần thiết. Cần lưu ý PID có đang có hay không?
  - Nếu IUD lạc vị trí khác 2 yếu tố trên, và bệnh nhân có triệu chứng như đau, chảy máu thì nên thay.

- Nếu IUD lạc vị trí khác 2 yếu tố trên, không có triệu chứng thì có thể theo dõi hoặc thay mới. Hiện chưa có guideline hướng dẫn cụ thể?

**Đau bụng dưới** – điều trị bằng NSAIDs.

#### **Đối tác cảm thấy được vòng dây**

- Khuyến cáo nên **cắt 2 cm** để hạn chế tối đa cảm giác này. Không cần điều trị nếu vẫn đe này không làm phiền partner.
- Theo lí thuyết, nếu dây < 2cm thì mình nghi ngờ vòng dây ngắn.

#### **Tái khám sau khi đặt vòng**

Tái khám thường quy để kiểm tra có tụt dây hay không không được khuyến cáo. Tái khám bao nhiêu lâu tùy cơ sở y tế, **có thể sau 1-3 tháng**. Mục đích nhằm kiểm tra tác dụng phụ, khách hàng có hài lòng với phương pháp tránh thai đó hay không.

#### **Mang thai khi đang đặt IUD**

Có hai trường hợp, trong đó nếu là ectopic pregnancy thì không cần lấy vòng tránh thai, trừ trường hợp cần nạo lòng để chẩn đoán (? Theo Uptodate).

##### **Nếu thai trong tử cung:**

- Nếu bệnh nhân **không mong muốn có con** thì **IUD nên được lấy sau khi đã phá thai nội khoa** (đã uống thuốc) hoặc cùng lúc với việc phá thai ngoại khoa.
- Nếu bệnh nhân **mong muốn thai kì**, thì việc lấy IUD là cần cân nhắc:
  - Nếu IUD **đã ở cổ tử cung, ở dưới vị trí túi thai (gần cổ tử cung) và còn thấy được dây**, thì nên lấy càng sớm càng tốt ngay vào lần khám đầu tiên.
  - Nếu IUD nằm ở vị trí bình thường, hay không còn thấy dây, thì cần cân nhắc thảo luận với bệnh nhân về nguy cơ của lấy IUD và để nguyên IUD, và sảy thai.
- Trước khi để BN quyết định, cần tư vấn cho bệnh nhân hiểu rõ nguy cơ của việc giữ nguyên IUD khi có thai:
  - Tăng nguy cơ nhiễm trùng ối.
  - Tăng nguy cơ sinh non, vỡ ối non.
  - *Nguy cơ sảy thai cao 47-57% ở tam cá nguyệt 1.*
  - **Cần lưu ý:** Thai không bị gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh khi vẫn còn IUD.

Thai ngoài tử cung: Nếu có thai, thì cần lưu ý rằng tỉ lệ thai ngoài tử cung sẽ tăng cao, tới 1:20.

Đối với tiền căn thai ngoài tử cung, thì WHO mới nhất phân vào nhóm 1.

**AUB** – thường chỉ xuất huyết vào giai đoạn sớm sau khi đặt vòng, thường nhất là 3 tháng đầu sau đặt, liên quan đến kiếu rong huyết, kinh nguyệt không đều, sau đó về lại bình thường. Do đó, nếu một AUB xuất hiện xa thời điểm đặt IUD, cần nghĩ đến nguyên nhân khác trước khi đồ lỗi cho IUD.

#### **Cơ chế tác dụng**

Cu-IUD:

- Cơ chế chính là gây viêm. Hiệu quả hơn vòng đón thuần nhờ sự tham gia của Cu<sup>2+</sup>.
- Nồng độ Cu<sup>2+</sup> đạt ngưỡng gây độc cho giao tử và phôi, tiêu diệt phần lớn tinh trùng, làm suy yếu phần còn lại.
- Thời gian: 11 năm.
- PEARL = 0.8.

LNG-IUD:

- Cơ chế kép: (1) viêm, (2) phóng thích progestins kéo dài làm biến đổi nội mạc tử cung, đặc chất nhầy.
- PEARL: 0.2

Sau khi đã hết thời gian, cả 2 loại này đều còn tác dụng tránh thai của một IUD trơ, vì vậy, nếu bệnh nhân ở độ tuổi gần mãn kinh, có thể giữ nguyên và lấy sau khi đã mãn kinh, nếu không có biến chứng gì khác. Việc này phải cân đối giữa lợi ích và nguy cơ (lớn nhất là lúc đặt và lấy IUD).

## DMPA – DEPOT MEDROXYPROGESTERONE ACETATE

### Sơ lược

Sau khi tiêm 150 mg MPA thì rụng trứng sẽ không xảy ra sau 14 tuần.

Nếu BN đến trễ hơn >1-2 tuần (sau tuần thứ 15 hoặc sau tuần thứ 14) thì cần kiểm tra có thai không, sau đó tiêm lại và tránh thai bở sung hoặc không giao hợp trong vòng 7 ngày tiếp theo.

Thời gian trung bình là 13 tuần, theo TBL là sau 12 tuần cần phải tiêm nhắc lại.

Nếu BN tới sớm quá, nếu được thì tốt nhất hẹn BN tái khám lại. Hoặc có thể chấp nhận tiêm lần này.

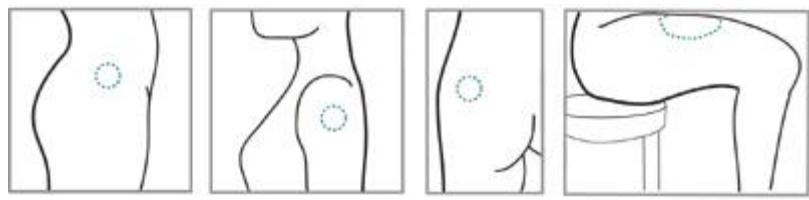
Sử dụng phương pháp tránh thai bở sung trong vòng 7 ngày nếu:

- Sử dụng DMPA sau 7 ngày tính từ lúc bắt đầu hành kinh,
- Sau phá thai và DMPA không sử dụng lúc mới phá thai xong.
- Rút IUD vào ngày chích DMPA.

### Theo dõi:

- Sau tiêm không xoa vùng tiêm, để đảm bảo hoàn thành được kho chứa trong mô.
- Không cần tái khám theo dõi sau tiêm.
- Tư vấn rõ ràng khả năng về vô kinh, rong huyết, tác dụng phụ lên xương cho khách hàng.

Đây có lẽ là biện pháp kín đáo nhất, không thể sờ thấy, không thể cảm nhận được của đối tác.



### **DMPA và tác dụng phụ lên xương (ACOG2014)**

- Với bằng chứng hiện tại, thì DMPA gây loãng xương những hồi phục được sau khi ngưng DMPA.
- Tác động của DMPA lên mật độ xương (BMD) và nguy cơ gãy xương có thể có không nên là tác động khiến cho bác sĩ không kê toa DMPA nhiều hơn 2 năm.

## **ETONOGESTREL CONTRACEPTIVE IMPLANT**

### **Sơ lược về ETG implant (Implanon)**

Kích thước: 40 mm x 2 mm, chứa **68 mg ETG**.

Implant và IUD không thể thấy được, dù cái thanh implant có thể sờ được. DMPA injection là sự lựa chọn **riêng tư** nhất nhưng có thể gây vô kinh

### **Side effects**

*Tại chỗ cấy que*

- Nổi ban, tụ máu, đau, sưng.
- Kích ứng, ngứa, xơ hóa sau khi lấy que ra.

*Hệ thống*

- Rối loạn kinh nguyệt

### **Cách dùng**

Sau khi cấy que, thì sử dụng **biện pháp back-up sau 7 ngày cấy que**, nếu implant được cấy > 5 ngày tính từ ngày kinh đầu tiên của chu kỳ kinh chót.

## TRÁNH THAI KHẨN CẤP – EMERGENCY CONTRACEPTIVES

**Table 12.2** Common side effects associated with plan B (adverse events in  $\geq 5\%$  of women, by % frequency)

Most common adverse events in 977 users (plan B, levonorgestrel)	(%)
Nausea	23.1
Abdominal pain	17.6
Fatigue	16.9
Headache	16.8
Heavier menstrual bleeding	13.8
Lighter menstrual bleeding	12.5
Dizziness	11.2
Breast tenderness	10.7
Other complaints	9.7
Vomiting	5.6
Diarrhea	5.0

### Khi nào sử dụng?

Nhìn chung, ECPs sẽ được sử dụng ở những trường hợp quan hệ tình dục có nguy cơ cao. Theo WHO, bao gồm các trường hợp có *sexual intercourse* như sau:

- **Không sử dụng biện pháp tránh thai nào.**
- Xâm hại tình dục ở những phụ nữ chưa được bảo vệ bởi những phương pháp tránh thai có hiệu quả.
- Khi có nghi ngờ thất bại tránh thai, hay sử dụng không đúng, bao gồm:
  - Bao cao su bị rách, sử dụng không đúng.
  - COCs: **quên  $\geq 3$  viên liên tiếp** (*trong khi quên 2 viên, thì sẽ xử trí theo ngày đã dùng*)
  - POPs:
    - Thê hệ cũ: quên  $> 3$  giờ từ thời điểm uống thuốc thường ngày, hoặc  $> 27$  giờ so với thời gian uống viên trước đó (*ethynodiol, lynesterol*).
    - Thê hệ mới: Quên  $> 12$  giờ quên  $> 3$  giờ từ thời điểm uống thuốc thường ngày, hoặc  $> 36$  giờ so với thời gian uống viên trước đó (*Embevin – desogestrel*).
  - **Tiêm tránh thai:**
    - $> 4$  tuần kể từ thời điểm cần tiêm DMPA nhắc lại.
    - $> 2$  tuần kể từ thời điểm cần tiêm NET-EN nhắc lại.
    - $> 7$  ngày kể từ thời điểm cần tiêm CICs nhắc lại (*combined injectable contraceptive*).
  - Lấy mũ tránh thai, chụp sai cách.
  - IUD hay que cấy thai bị tống ra ngoài.
  - Các trường hợp xuất tinh ngoài thất bại, tính ngày sai, sử dụng thuốc diệt tinh trùng không đúng cách.

Theo TBL, ECPs chỉ được sử dụng ở những trường hợp quan hệ tình dục có nguy cơ có thai. Đối với một chu kỳ kinh đều, thì giai đoạn này rõ ràng, vào khoảng tuần thứ 2 – 3 trong chu kỳ kinh, hay trước khi rụng trứng 1 tuần, sau phόng noãn 24h. Còn đối với chu kỳ kinh không đều, thì điều này không xác định được, nên có lẽ là áp dụng đối với mọi trường hợp. .

### Cách sử dụng

#### Đối với Progestin – Levonorgestrel LNG uống:

- Uống liều đầu tiên càng sớm càng tốt, muộn nhất 72h, không khuyến cáo dùng sau 120h.
- Nếu sử dụng Postinor 75 mg, thì **liều thứ 2 uống cách liều thứ nhất 12h (recommended)-24h (Williams)**.

#### Mifepristone 10-25 mg-50 mg

- Liều này thấp hơn rất nhiều so với liều phá thai (300 mg).
- Hiệu quả ít nhất bằng LNG, dĩ nhiên hiệu quả hơn Yuzpe. Dùng được thời gian muộn nhất là 120h.
- Uống 1 liều duy nhất. Rẻ hơn SPRMs.

#### Ulipristal acetate 30 mg:

- Được khuyến cáo: Ellaone 30 mg (cần nhớ là **Esmyna 5 mg cũng là ulipristal**, mới là loại thuốc bị thu hồi, do tác dụng phụ nghiêm trọng về gan, còn ellaOne thì hiện tại vẫn được lưu hành).
- Hiệu quả cao hơn LNG. (TBL: **hiệu quả ít nhất bằng, mà tác dụng phụ ít hơn**)

#### Cu-IUD:

- Có thể được sử dụng trong vòng **5 ngày sau** QHTD không bảo vệ (TBL 7 ngày)

#### Công thức Yuzpe:

- Trong vòng 72h, uống 4 viên COCs, mỗi viên chứa 30 mcg EE.
- Sau đó 12h, lặp lại liều thứ hai như vậy.
- **Hiệu quả thấp có ý nghĩa** khi so với các nhóm khác.

### Hiệu quả của các loại tránh thai khẩn cấp

- LNG-EC chỉ hiệu quả khi xài trước khi có sự bắt đầu tăng LH để đạt đỉnh (*start of LH surge*), sử dụng sau đó không còn hiệu quả. Trong khi đó, SPRMs vẫn còn hiệu quả khi LH đã bắt đầu tăng, chỉ không còn hiệu quả khi và/hoặc sau khi **LH đạt đỉnh (LH peak)**.
- Nếu sau 72h thì sử dụng SPRMs, trước 72h thì có thể sử dụng 1 trong 2, nhưng lưu ý rằng hiệu quả của SPRMs vượt trội (Table 3).

#### Tỉ lệ có thai:

- Cu-IUD < 0.1%.
- SPRMs 1-2%.
- LNG-EC 0.6-2.6%.

- Diễn giải: Trong số người sử dụng ...., có ....% người có thai. Chứ không phải diễn giải là nếu dùng ....trước phóng noãn, nguy cơ có thai là....
- Tỉ lệ thai kì được ngăn cản bởi phương pháp tránh thai là khác nữa!!!

**Table 3: Pregnancy risk after administration of ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception (meta-analysis of data from two large randomised controlled trials)<sup>39</sup>**

Hours since UPSI	OR*	95% CI (p)
0–24	0.35	0.11–0.93 (0.035)
0–72	0.58	0.33–0.99 (0.046)
0–120	0.55	0.32–0.93 (0.025)

\*OR = UPA-EC pregnancy rate/LNG-EC pregnancy rate.

CI, confidence interval; LNG-EC, levonorgestrel for EC; OR, odds ratio; UPA-EC, ulipristal acetate for EC.

## Các vấn đề cần thắc mắc

**Uống thuốc tránh thai khẩn cấp có ảnh hưởng tới chức năng sinh sản sau này không?**

*Trả lời:* Với các bằng chứng hiện tại thì không có.

**Có trường hợp nào uống ECPs rồi mà vẫn có thai không? Vì sao lại có thai?**

*Trả lời:* ECPs không triệt tiêu hoàn toàn nguy cơ có thai. Nếu không sử dụng thuốc thì cứ 100 người thì 8 người có thai. Sau khi sử dụng ECPs đúng cách, thì tỉ lệ này còn 1/100.

**Vậy nếu có thai thì thai nhi có nguy cơ bị dị tật bẩm sinh hay không?**

*Trả lời:* Với các bằng chứng hiện tại thì không có nguy cơ gia tăng dị tật bẩm sinh.

**Hiện tại tôi đang có thai, mà tôi mới uống ECPs gần đây, liệu thai kì tôi có vấn đề gì không?**

*Trả lời:* Với các bằng chứng hiện tại, ECPs không làm tăng nguy cơ sảy thai hay dị tật bẩm sinh, nên chị không nên lo lắng.

**Sau khi dùng ECPs thì bao giờ tôi có kinh?**

*Trả lời:* Thông thường, chị có thể có kinh trước 1 tuần hoặc sau 1 tuần so với chu kỳ kinh bình thường. Tuy nhiên, nếu chị **trễ kinh 3 tuần**, thì nên đi khám vì có thể đã có thai. ECPs cũng không làm tăng nguy cơ thai ngoài tử cung.

**Theo International Consortium of Emergency Contraception**

The research shows that ECPs are extremely safe, even when used repeatedly. Compared with the potential health risks of pregnancy, taking ECPs to prevent unintended pregnancy is much safer. Women should be able to access and use ECPs as many times as they need.

**ECPs tác dụng phụ:** buồn nôn, nôn, mệt mỏi, rối loạn kinh nguyệt nhưng không ảnh hưởng lớn đến các vấn đề khác.

**Có thể sử dụng ECPs nhiều lần trong một tháng hay không?**

*Trả lời:* Có thể. Không có hại về sản khoa sau này, chủ yếu có tác dụng phụ về đường tiêu hóa và ra huyết âm đạo bất thường. Tuy nhiên, vì **LNG và UPA có thời gian tác dụng 24h**, nên nếu QHTD trong khoảng thời gian 24h thì không cần uống thêm 1 liều nữa.

### **Sử dụng ECPs cho phụ nữ cho con bú được không?**

*Trả lời:* Với SPRMs thì chưa có nghiên cứu trực tiếp trên người, dù ulipristal qua sữa mẹ tốt trong 24h. **Đối với LNG thì qua sữa mẹ rất ít**, nên vẫn được chấp nhận sử dụng ở phụ nữ cho con bú.

Sử dụng **nếu có QHTD không bảo vệ sau ngày thứ 21** (trừ khi LAM).

Đối với trường hợp sảy/phá thai, thai ngoài tử cung, hút nạo thai trứng, thì sử dụng ECPs nếu có QHTD sau ngày thứ 5 (FSRH).

### **Sử dụng tránh thai hàng ngày sau ECPs:**

- Đối với ECPs là SPRMs (ulipristal/mifepristone): **Khả năng trì hoãn phóng noãn bị giảm sút nếu dùng progesterone trong vòng 120h sau khi uống SPRMs.** Do đó, **nếu muốn tránh thai bằng POPs/COCs thì cần sử dụng sau > 5 ngày.** Đối với IUD-Cu thì sử dụng được ngay sau dùng SPRMs, còn LNG-IUD cũng có thể được đặt ngay sau đó nếu có thể khẳng định là khách hàng không có thai.
- Nếu đang sử dụng COCs và POPs mà quên thuốc, **thì lượng progesterone còn lại trong máu theo lý thuyết có thể làm giảm hiệu quả của SPRMs, vì vậy, nên sử dụng Postinor tốt hơn, hoặc Cu-IUD.**
- Tương tự nếu LNG-EC mà dùng SPRMs tránh thai khẩn cấp sau đó, trong vòng 120h, cũng làm giảm hiệu quả.
- Nếu sử dụng LNG-EC thì tránh thai bằng nội tiết sau đó có thể khởi động luôn.

### **Cơ chế tác động**

#### *SPRMs*

Hai thuốc hiện được sử dụng là Mifepristone và Ulipristal acetate.

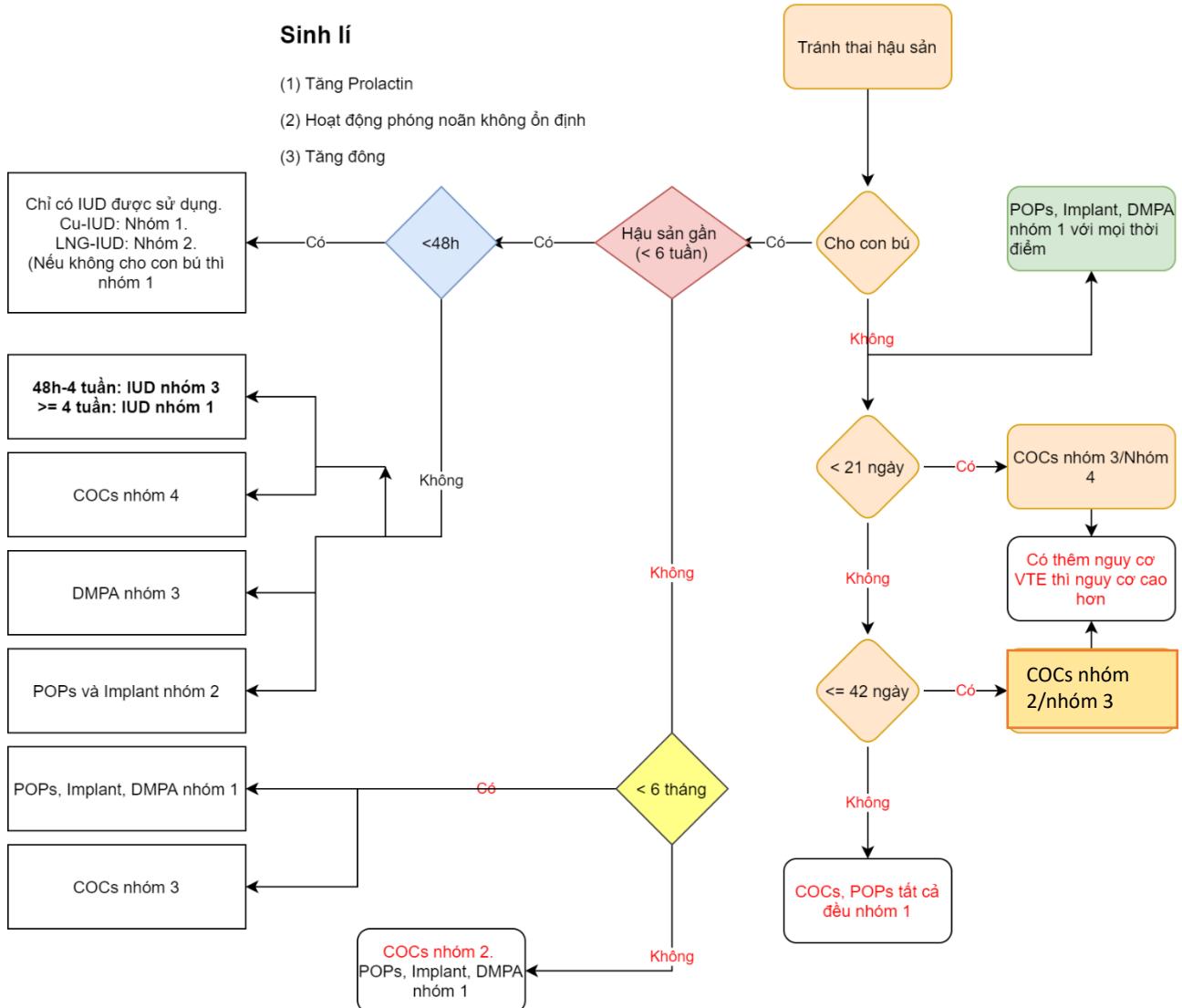
Mifepristone: khi nghiên cứu với liều cao (200 mg ~ phá thai) cho thấy:

(1) **Gắn vào các thụ thể progesterone ở nội mạc tử cung**, làm nội mạc không tiếp nhận progesterone nữa, nên không thể phân tiết, phá hủy cửa sổ làm tổ.

(2) **Úc chế LH ở hạ đồi, dẫn đến ly giải sớm hoàng thể.**

Tuy nhiên, những nghiên cứu trên chưa được lặp lại với liều mifepristone thấp ở ngưỡng tránh thai khẩn cấp.

# TRÁNH THAI HẬU SẢN



## Tránh thai bằng phương pháp cho bú vô kinh - LAM – Lactational Amenorrhea method

### Phai gồm đủ 3 tiêu chuẩn:

- (1) Vô kinh
- (2) Nuôi con bằng sữa mẹ **hoàn toàn**, khoảng cách giữa các cử bú không quá 4 tiếng vào ban ngày, và không quá 6 tiếng vào ban đêm.
- (3) Kéo dài không quá 6 tháng.

### Cơ chế

Suckling **induces a reduction in the pulsatile release of gonadotropin releasing hormone (GnRH)** which almost suppresses luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) secretions, which in turn increases the duration of the lactational amenorrhea. The mechanism seems to involve an intracerebral opioid pathway (**local release of P-endorphin, inhibiting hypothalamic release of GnRH and suppressing dopamine secretion**, thereby stimulating prolactin secretion).

Khi thỏa mãn đủ 3 yêu cầu trên, tỉ lệ có thai là 1-2%. Theo emedicine, hiệu quả bảo vệ này **tương đương khi sử dụng phương pháp tránh thai đường uống kết hợp**. Trên emedicine có đề cập, với *perfect use* và *typical use*, LAM có PEARL INDEX lần lượt là 0.5% và 2%.

Hoạt động của buồng trứng bị ức chế trong suốt thai kì, và thường khôi phục lại trong vòng 2-3 tuần sau khi sinh. Chu kì phóng noãn sau sinh đầu tiên có thể xảy ra sớm nhất vào 6 tuần sau sinh.

Cho con bú vô kinh ***không ức chế hoàn toàn sự phát triển của các nang noãn, với các bằng chứng hiện diện các nang nhỏ***, kích thước tối đa 8mm ở phụ nữ cho con bú trong 6 tháng đầu. Nhưng ngăn cản sự xuất hiện của nang de Graf, và không có sự phóng noãn.

Nghiên cứu cho thấy khi cho con bú, thì GnRH bị ức chế, tuy nhiên, nồng độ FSH vẫn đủ để xảy ra sự phát triển của nang noãn và sản xuất estradiol. Nhưng đỉnh LH không thể đạt được, do đó, không xảy ra sự phóng noãn (*có vẻ giống với việc dùng COCs liều thấp*).

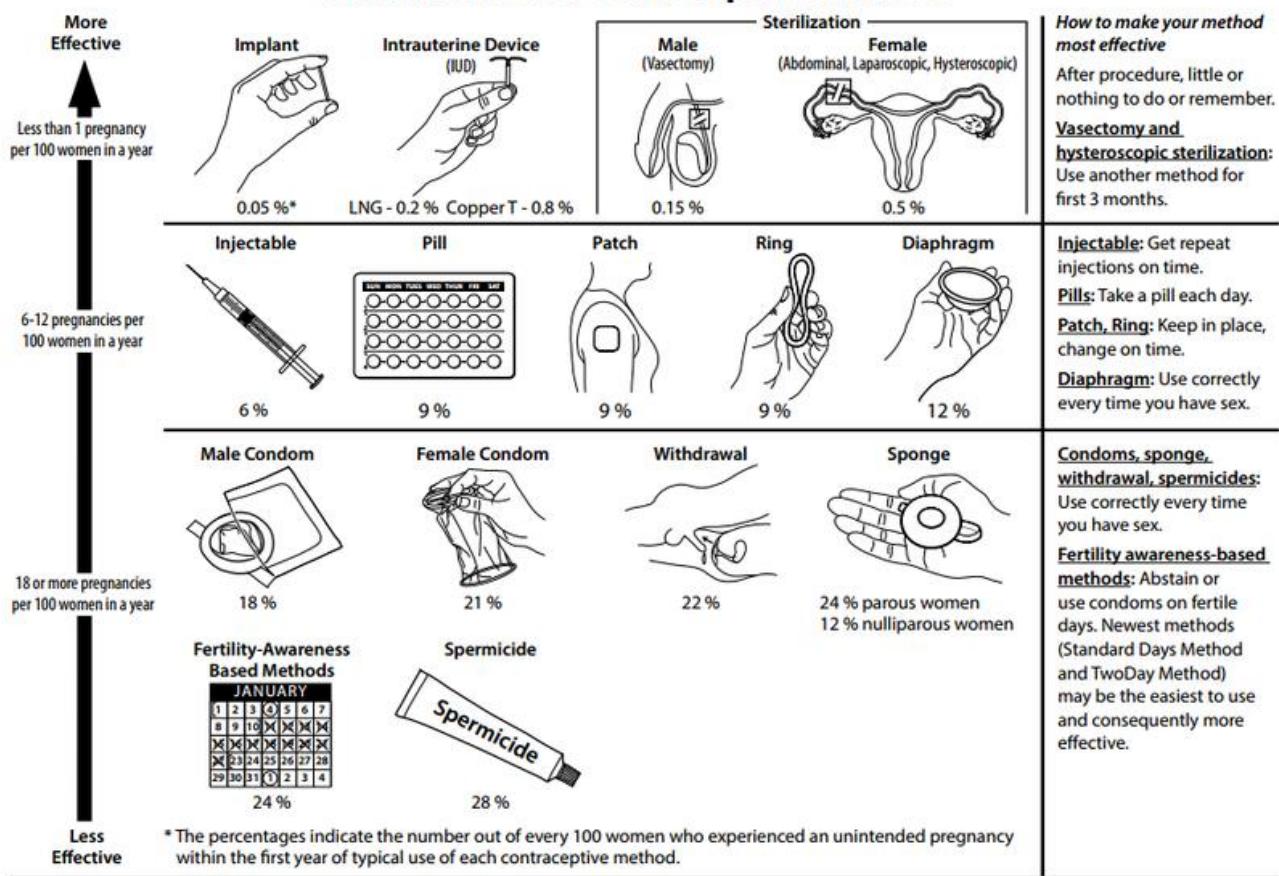
SUMMARY TABLE							
	COC//P/CVR	CIC	POP	DMPA/NET-EN	LNG/ETG/ IMPLANTS	CU-IUD	LNG-IUD
<b>POSTPARTUM</b> (breastfeeding or non-breastfeeding women, including after caesarean section)							
a) < 48 hours including insertion immediately after delivery of the placenta						1	not BF=1; BF=2
b) ≥ 48 hours to < 4 weeks						3	3
c) ≥ 4 weeks						1	1
d) Puerperal sepsis						4	4
<b>BREASTFEEDING</b>							
a) < 6 weeks postpartum	4	4	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>		
b) ≥ 6 weeks to < 6 months (primarily breastfeeding)	3	3	1	1	1		
c) ≥ 6 months postpartum	2	2	1	1	1		
<b>POSTPARTUM</b> (non-breastfeeding women)							
a) < 21 days							
i) without other risk factors for venous thromboembolism (VTE)	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>					
ii) with other risk factors for VTE	4 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>					
b) ≥ 21 days to 42 days							
i) without other risk factors for VTE	2 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>					
ii) with other risk factors for VTE	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>					
c) > 42 days	1	1	1	1	1		

Ngoài yêu cầu về tần suất cho bú, còn có ***lượng thức ăn dặm, không vượt quá 10-15% tổng lượng cho ăn***.

Nguy cơ VTE ở phụ nữ cho hay không cho con bú là tương đương nhau. Tuy nhiên, vẫn đề về ảnh hưởng đến con ở phụ nữ cho con bú là điều cần cân nhắc khi sử dụng CHCs.

Còn vấn đề POPs là có hay không ảnh hưởng đến con.

## Effectiveness of Contraceptive Methods



**>99%**  
**Set and forget**



←  
Less than 1 in 100

**93-99%**  
**Works well if used perfectly every time**



←  
1-7 in 100 depending on method

**76-99%**  
**Less effective methods**



←  
1-24 in 100 depending on method

**Used perfectly** – when the rules are followed perfectly EVERY time.  
**Used typically** – real life use where mistakes can sometimes happen (for example: forgetting a pill, condom not used correctly). If you experience unwanted side-effects with your contraceptive method, it is important to seek medical advice from a health professional.

Without contraception around 80 in 100 women of reproductive age will get pregnant in a year.

[Understanding contraceptive failure \(nih.gov\)](http://nih.gov)

**Table 1**

Percentage of women experiencing an unintended pregnancy during the first year of typical use and the first year of perfect use of contraception, and the percentage continuing use at the end of the first year; USA.

Method (1)	Women experiencing an unintended pregnancy within the first year of use (%)		Women continuing use at 1 year (%) <sup>c</sup> (4)
	Typical use <sup>a</sup> (2)	Perfect use <sup>b</sup> (3)	
No method <sup>d</sup>	85	85	
Spermicides <sup>e</sup>	29	18	42
Withdrawal	27	4	43
Fertility-awareness-based methods	25		51
Standard Days method <sup>f</sup>		5	
TwoDay method <sup>f</sup>		4	
Ovulation method <sup>f</sup>		3	
Sponge			
Parous women	32	20	46
Nulliparous women	16	9	57
Diaphragm <sup>g</sup>	16	6	57
Condom <sup>h</sup>			
Female	21	5	49
Male	15	2	53
Combined pill and progestin-only pill	8	0.3	68
Patch	8	0.3	68
Ring	8	0.3	68
3-month injectable	3	0.3	56
Intra-uterine devices			
Copper T	0.8	0.6	78
Levonorgestrel intra-uterine system	0.2	0.2	80
3-year implant	0.05	0.05	84
Female sterilization	0.5	0.5	100
Male sterilization	0.15	0.10	100
Emergency contraceptive pills: treatment initiated within 72 h after unprotected intercourse reduces the risk of pregnancy substantially.			
Lactational amenorrhoea method is a highly effective, temporary method of contraception. <sup>i</sup>			

Source: Trussell.<sup>3</sup>

<sup>a</sup> Among typical couples who initiate use of a method (not necessarily for the first time), the percentage who experience an accidental pregnancy during the first year if they do not stop use for any other reason.

<sup>b</sup> Among couples who initiate use of a method (not necessarily for the first time) and who use it perfectly (both consistently and correctly), the percentage who experience an accidental pregnancy during the first year if they do not stop use for any other reason.

<sup>c</sup> Among couples attempting to avoid pregnancy, the percentage who continue to use a method for 1 year.

<sup>d</sup> The percentages becoming pregnant in Columns (2) and (3) are based on data from populations where contraception is not used and from women who cease using contraception in order to become pregnant. Among such populations, about 89% become pregnant within 1 year. This estimate was lowered slightly (to 85%) to represent the percentage who would become pregnant within 1 year among women now relying on reversible methods of contraception if they abandoned contraception altogether.

<sup>e</sup> Foams, creams, gels, vaginal suppositories and vaginal film.

<sup>f</sup> The Ovulation and TwoDay methods are based on evaluation of cervical mucus. The Standard Days method avoids intercourse on cycle days 8–19.

<sup>g</sup> With spermicidal cream or jelly.

<sup>h</sup> Without spermicides.

<sup>i</sup> However, to maintain effective protection against pregnancy, another method of contraception must be used as soon as menstruation resumes, the frequency or duration of breast feeds is reduced, bottle feeds are introduced, or the baby reaches 6 months of age.

## TRÁNH THAI VĨNH VIỄN

### ***Khuyến cáo của WHO 2015***

Tránh thai vĩnh viễn có chỉ số PEARL ở nam là 0.15, ở nữ là 0.5. Lý do có thể ở kĩ thuật, hoặc việc không đảm bảo đúng thời gian chờ đợi (đợi sạch tinh trùng ở nam ~20 lần), hay khả năng tái tạo của vòi trứng (như hậu sản, vòi trứng bị bầm dập lúc thực hiện).

Tuy nhiên, đây là phương pháp tránh thai không thể hồi phục, do kĩ thuật phục hồi khó, hiệu quả không rõ ràng và thay đổi, nên nếu muốn mang thai, cặp vợ chồng được khuyến cáo **thụ tinh trong ống nghiệm**.

Theo WHO, các phương pháp này chia làm 4 nhóm:

(1) **A – accept:** có chấp nhận được

- Người chưa có con (nulliparous) vẫn chấp nhận được.

(2) **D – delay:** chấp nhận mà trì hoãn cho đến khi tình trạng bệnh lí được giải quyết.

- Có thai.
- Hậu sản 7-42 ngày (1-6 tuần), hậu sản nhiễm trùng.
- Sang chấn đường sinh dục
- Thuyên tắc mạch
- Viêm vùng chậu cấp.
- Thiếu máu < 7 g/dL ở nữ.

(3) **C – caution:** có thể thực hiện được trong điều kiện bình thường nhưng phải thận trọng và chuẩn bị đầy đủ hơn

- **Nữ trẻ:** 20% phụ nữ triệt sản ở độ tuổi trẻ sau này nuôtiếc vì quyết định này, **đồng thời đây cũng là yếu tố dự đoán nuôtiếc mạnh nhất.**
- Béo phì, tiền sử viêm vùng chậu, tiền sử phẫu thuật nhiều.
- **Trầm cảm ở nam.**

(4) **S – special:** tình huống đặc biệt cần bác sĩ có kinh nghiệm, phối hợp nhiều chuyên khoa với nhau.

### ***Thắt ống dẫn tinh***

Thắt đoạn ống dẫn tinh, ngăn cản tinh trùng từ mào tinh di chuyển đến túi tinh. Vì vậy, sau khi thắt, túi tinh vẫn còn có tinh trùng. Có thể quan hệ tình dục lại từ 1 tuần sau phẫu thuật, tuy nhiên, lúc này vẫn có nguy cơ có thai. Do đó, phải dùng bao cao su trong **ít nhất 20 lần QHTD kể từ lúc triệt sản và có xuất tinh, hoặc trong vòng 3 tháng sau khi triệt sản.** **Chắc chắn nhất là làm tinh dịch đồ.**

If there is **less than one nonmotile sperm per 10 high-power fields** (less than 100,000 sperm/ml) in the fresh sample, then the man can rely on his vasectomy and stop using a backup method for contraception.

### ***Gián đoạn vòi trứng***

Có nhiều kĩ thuật cắt vòi trứng, PI của phương pháp này lại thấp hơn trong thắt ống dẫn tinh, có thể do sự tái thông của vòi trứng, phẫu thuật tiến hành trong lúc sinh con, hay mô ống dẫn trứng bị dập nát.

Phương pháp: Pomeroy, hay dùng vòng cao su, clip qua ngả nội soi ổ bụng, hoặc tắc đoạn kẽ của vòi trứng qua ngả nội soi buồng tử cung.

### ***Mang thai trở lại***

Phẫu thuật phục hồi lại vòi trứng hay ống dẫn tinh có kết quả thay đổi, và không hiệu quả bằng thụ tinh trong ống nghiệm, nên nếu muốn mang con lại thì khuyến cáo nên thụ tinh trong ống nghiệm.

Ngoài ra, trong thắt ống dẫn tinh, nếu làm tổn thương màng cơ bản ở tinh hoàn, sinh ra kháng thể kháng tinh trùng, làm giảm theo nồng độ tinh trùng. Nếu không có thì không sao.

## TRÁNH THAI RÀO CHĂN

### Định nghĩa

Tránh thai rào chấn bao gồm bao cao su nam, bao cao su nữ và các chế phẩm diệt tinh trùng, màng chấn âm đạo, mũ chụp cổ tử cung...

Trong đó, **chỉ có bao cao su là biện pháp tránh thai duy nhất ngăn ngừa được các bệnh lây truyền qua đường tình dục.**

### Các loại bao cao su

#### Bao cao su từ cao su (tự nhiên):

- Ôm khít thân dương vật, khó tụt, giá thành rẻ
- Mùi khó chịu, có thể gây dị ứng.
- Độ bền nhiệt kém, có thể hỏng khi tiếp xúc với chất bôi trơn nền dầu, do đó chỉ dùng được với chất bôi trơn dạng nước.

#### Bao cao su từ Latex/chất dẻo tổng hợp:

- Không mùi khó chịu, không gây dị ứng, độ bền nhiệt và bền nói chung cao hơn
- Không có tính đàn hồi cao, dễ bị tụt, **“on ào” hơn.**
- Một số than phiền rằng giảm cảm giác khi quan hệ.

#### Lưu ý khi sử dụng:

- Bóp nhẹ túi khí ở đầu condom sau khi đã mang.
- Đối với BCS nữ, vòng trong phải được đẩy đến sâu nhất có thể được, còn vòng ngoài phải phủ được ở phía ngoài âm hộ.
- **Mũ chụp cổ tử cung làm bằng cao su**, cần phải đo đếm vừa với cổ tử cung, khuyến cáo sử dụng chung với thuốc diệt tinh trùng, **giữ nguyên trong âm đạo ít nhất 6h sau QHTD**, phải đẩy sát đến cổ tử cung và bao phủ được hết cổ tử cung.
- Màng ngăn âm đạo cũng sử dụng tương tự mũ chụp cổ tử cung.

### Thuốc diệt tinh trùng

Có nhiều loại, hiện tại hoạt chất là **Nonoxynol-9** và **Benzalkonium chloride** được sử dụng nhiều nhất. **Nonoxynol-9** phá hủy **acrosome**, còn benzalkonium tạo **lớp cation bao phủ âm đạo** làm phá hoại màng tinh trùng, cả hai đều làm mất khả năng xâm nhập của tinh trùng. Cần phải tuân thủ tuyệt đối cách sử dụng, tuy nhiên, ngay cả lúc đã tuân thủ, thì hiệu quả vẫn thấp.

#### Cách sử dụng:

- Có thể sử dụng chung với các biện pháp tránh thai khác, trừ miếng xốp đặt âm đạo (vì đã có sẵn), hay với bao cao su tự nhiên (cần thận). **Không nên dùng đơn độc.**
- Sử dụng bôi âm đạo 15 phút (đối với Nonoxynol-9) và 30 phút (đối với Benzalkonium) trước khi tiến hành xâm nhập.

- **Không được thụt rửa âm đạo trong vòng 6 giờ sau xuất tinh**, để bảo vệ lớp thuốc diệt trong âm đạo.
- Không nên sử dụng ở những người có nguy cơ nhiễm HIV/AIDS, thường xuyên bị nhiễm trùng tiêu, khả năng mang thai cao ( $<30$  tuổi hoặc QHTD  $\geq 3$  lần/tuần) (Loại 3 hoặc 4 theo WHO).

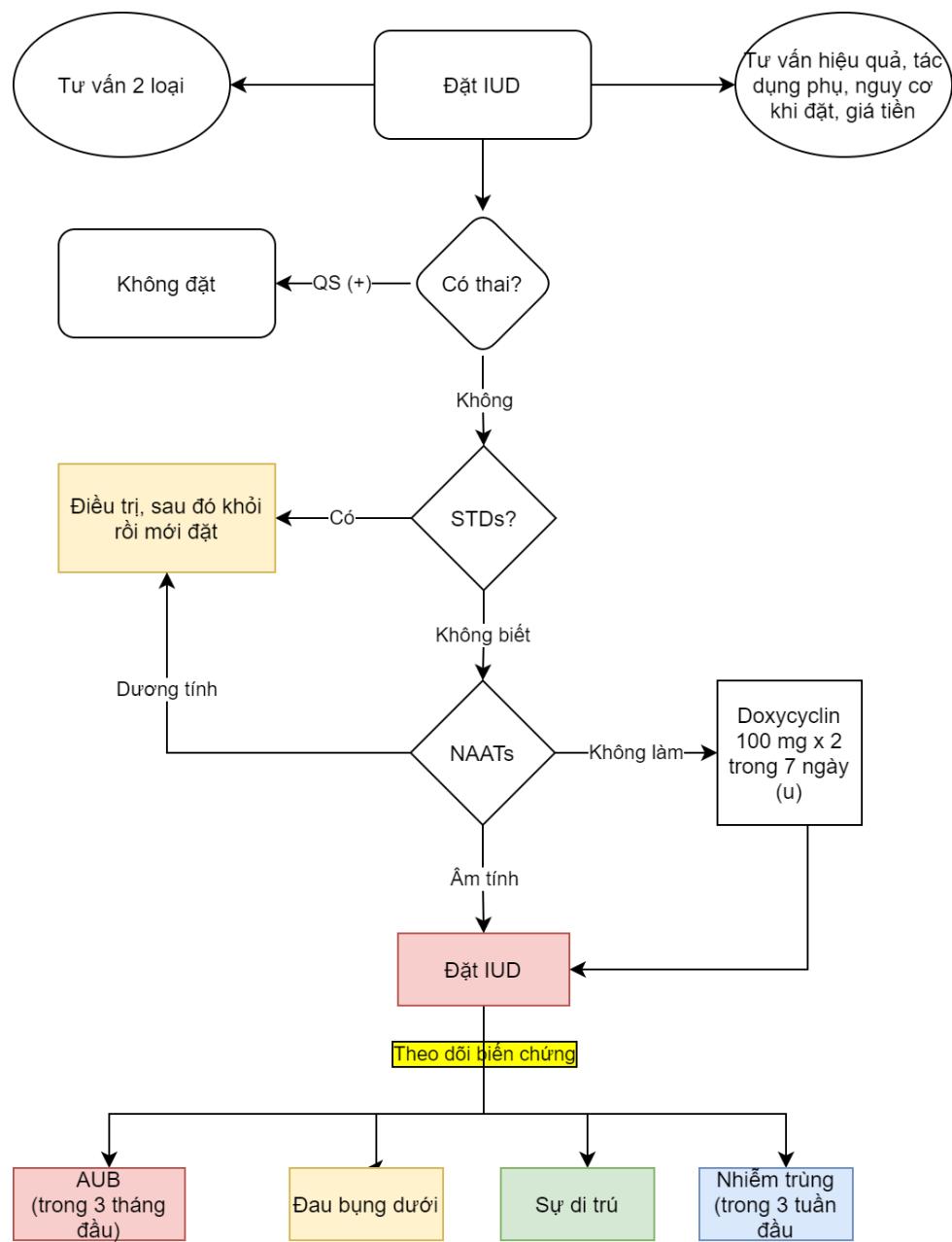
### **TRÁNH THAI BẰNG PHƯƠNG PHÁP CANH NGÀY**

Chỉ áp dụng cho chu kỳ kinh từ **26-32 ngày**.

Ngày nguy hiểm là: **8 - 19 ngày** (hoặc 11 – 19 ngày).

Tỉ lệ thất bại: 24%. (*thấp hơn dùng spermicide mới hay ~ 28%*)

Lý do: 1 tuần trước phỏng noãn và sau phỏng noãn 24h.



### Điều trị dự phòng nếu không xét nghiệm *C.trachomatis*

- (1) Doxycyclin 100 mg x 2 trong 7 ngày, hoặc
- (2) Azithromycin 1 g 1 liều duy nhất

## PHÂN LOẠI CỦA WHO VỀ CÁC CÁCH TRÁNH THAI THEO BỆNH LÍ

WHO 2015 – Medical eligibility criteria for contraceptive use, và bản update lẻ tẻ 2019 về HIV, khác nhiều so với 2015. (tập trung những gì Long nghĩ đặc biệt thôi)

Bệnh	Biện pháp tránh thai	Phân nhóm WHO	Lý do/nghiên cứu
<b>Nguy cơ cao nhiễm HIV</b>	Tất cả các biện pháp tránh thai	<b>1</b>	ECHO Trial WHO 2019
	POPs	<b>1</b>	Giai đoạn 3,4 thì vẫn 1.
<b>Đã nhiễm HIV</b>	IUD	<b>2/3</b>	
<b>STDs, nguy cơ cao STDs</b>	COCs	<b>1</b>	
	IUD	<b>2/3</b>	
	POPs	<b>1</b>	
<b>≥ 40 tuổi</b>	COCs	<b>2</b>	Do nghi ngờ giảm mật độ xương, tăng nguy cơ gãy xương (dù bằng chứng không đồng nhất)
<b>Không giới hạn tuổi</b>	POPs	<b>1</b>	Trừ DMPA là 2 khi > 45 tuổi
<b>Béo phì ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>	COCs	<b>2</b>	Tăng nguy cơ huyết khối.
	POPs	<b>1</b>	Trừ DMPA là 2
	Tránh thai khẩn cấp	<b>1</b>	
<b>Hút thuốc lá &lt;35 tuổi ≥ 35 tuổi</b>	COCs	<b>2</b> <b>3 (nếu hút &lt; 15 điếu/ngày),</b> <b>4 (nếu ≥ 15 điếu)</b>	Tăng nguy cơ mắc bệnh lí tim mạch, nhồi máu cơ tim
	POPs	<b>1</b>	Trong mọi t/h
	IUD	<b>1</b>	
<b>Thai ngoài tử cung</b>	COCs		
	POPs		

	Cu-IUDs	<b>1</b>	
<b>Tăng huyết áp</b>	COCs	<b>3</b>	
	POPs	<b>1 (&lt;160), 2 (<math>\geq 160</math>)</b>	
<b>Ung thư gan</b>	COCs	<b>4</b>	
<b>Bệnh lí nguyên bao nuôi GTD</b>	COCS	<b>1</b>	
<b>CIN/cervical cancer (đang chờ mổ)</b>	COCs	<b>2</b>	
<b>Ung thư buồng trứng</b>	COCs	<b>1</b>	
<b>ART</b>	COCs	<b>1</b>	
	POPs	<b>1</b>	
	IUD	<b>2/3</b>	
<b>Sau PT lớn</b>	POPs	<b>2</b>	
<b>Bất động</b>		<b>1</b>	
<b>Không bất động</b>			
<b>Tiền căn thai ngoài tử cung</b>	Tránh thai nội tiết Tránh thai khẩn cấp	<b>1</b>	
	IUD	<b>1</b>	

**Hầu hết các phương pháp rào chắn đều là nhóm 1.** Tuy nhiên, đối với thuốc diệt tinh trùng, và diaphragm (màng ngăn) là **nhóm 4** đối với **người nguy cơ cao mắc HIV, nhóm 3** đối với **người đã mắc HIV** (giai đoạn LS 1,2,3,4). Do đó, nếu đã dùng ART thì cũng là nhóm 3.

## PHÁ THAI – ABORTION

### Phá thai ngoại khoa

Các phương pháp phá thai ngoại khoa:

- (1) Hút lòng tử cung → Hút chân không có nong hoặc không.
- (2) Sử dụng dụng cụ lấy mô.
- (3) Nong và nạo
- (4) Nong và cắt

Hỏi bệnh sử

Xác định tình trạng thai

Các XN

Thảo luận về thai kì này

Các phương pháp phá thai

### Quy định phá thai ở Việt Nam

Ở mọi độ tuổi, với nguyên nhân phá thai và tuổi thai phù hợp với quy định của pháp luật.

Phá thai > 22 tuần tuổi, hay với mục đích lựa chọn giới tính là trái với quy định của pháp luật.

### Các khuyến cáo của WHO

- (1) **Hút lòng tử cung** (*vacuum aspiration*) là phương pháp được lựa chọn cho tuổi thai lên đến **12 đến 14 tuần tuổi, có thể lên đến 15 tuần tuổi**.
  - Thời gian: 3 – 10 phút.
- (2) Phá thai nội khoa không có giới hạn độ tuổi, nhưng có chia các mốc để chia liều: **≤ 63 ngày** (**9 tuần 0 ngày**), **9 tuần đến 12 tuần 0 ngày**, và **> 12 tuần 0 ngày**.
- (3) Đối với thai kì từ 12 – 14 tuần tuổi trở lên, phá thai nội khoa và D&E được khuyến cáo tương đương nhau (mức độ khuyến cáo mạnh, bằng chứng thấp), lựa chọn sẽ tùy thuộc vào cơ sở y tế.

- *TBL không nhắc đến phá thai nội khoa trên 12 tuần, do đó có lẽ > 12 tuần sẽ phá thai ngoại khoa.*

#### (4) Chuẩn bị trước phá thai:

- **Chuẩn bị cỗ tử cung:**
  - *Đối với tuổi thai 12-14 tuần trở lên, luôn chuẩn bị cỗ tử cung.*
  - **Phương pháp:** Mifepristone **200 mg** (trước 24-48h) **hoặc** misoprostol **400 mcg** (trước 2-3h) đều đặt âm đạo, hoặc que hút âm (laminaria hoặc Dilapan) 6-24 giờ trước phá thai (thường cho tam cá nguyệt 2).
- **Nếu lựa chọn D&E ở thai > 14 tuần,** thì chuẩn bị cỗ tử cung bằng que hút âm hoặc misoprostol.
  - **Sau 12-14 tuần tuổi,** thì không còn lựa chọn hút chân không được nữa.
  - **Thời gian D&C:** Thường kéo dài < 30 phút.
- **Kháng sinh dự phòng:** Đối với mọi khách hàng phá thai ngoại khoa, nên được sử dụng kháng sinh dự phòng, còn phá thai nội khoa thì không cần thiết.
- **Giảm đau:** Giảm đau NSAIDs nên được sử dụng thường quy cho cả bệnh nhân phá thai nội khoa và ngoại khoa. Gây mê không được khuyến cáo thường quy trong phá thai ngoại khoa.

#### (5) Rh âm:

- Nếu thai phụ biết Rh âm, thì **sử dụng Anti-D vào thời điểm dùng misoprostol**. Liều từ 50 mcg – 300 mcg tùy độ tuổi thai.
- Nếu thai phụ không biết nhóm máu, và **thai < 9 tuần**, thì không cần xét nghiệm nhóm máu và không cần dùng Anti-D vì nguy cơ cơ máu mẹ gặp máu con rất hiếm.
  - Còn nếu ở nơi có tỉ lệ Rh âm cao (phương Tây) thì Anti-D dùng thường quy không cần xét nghiệm.
  - Nơi Rh âm tỉ lệ thấp (như ở Việt Nam) thì không cần kiểm tra nhóm máu Rh cũng như không cần dùng anti-D.
- Không cần xét nghiệm nhóm máu con.

#### (6) Khảo sát mô thai sau phá thai ngoại khoa:

- **Mục đích:** (1) Có gai nhau và túi thai không (thai ≥ 6 tuần tuổi), nếu không thì coi chừng Ectopic pregnancy, (2) Có đầy đủ thành phần không để đề phòng sót nhau, và (3) có gợi ý thai trứng không, đặc biệt ở những nơi có tỉ lệ thai trứng cao.
- Khảo sát giải phẫu bệnh không cần thiết.

#### (7) Biến chứng của phá thai

- **Thai kì vẫn tiếp diễn:** Thường gặp ở phá thai nội khoa hơn,

- Phá thai ngoại khoa:
  - Thủng tử cung, xuất huyết nhiều: là biến chứng sớm.
  - Nhiễm trùng: Biến chứng muộn.
  - BN tái khám khi: đau bụng, sốt, ra huyết âm đạo nhiều.
  - Sử dụng Anti-D ngay trước phá thai ngoại khoa ở Rh(-).

**Nếu sau sử dụng Mifepristone và/hoặc Misoprostol mà không muốn phá thai nữa hay thai vẫn đang tiếp tục thì sao?**

- (1) Cần giải thích rõ cho bệnh nhân nếu đã sử dụng thuốc thì khả năng cao thai kì sẽ diễn tiến sảy thai. Cơ chế này là không thể đảo ngược nếu nó đã xảy ra.
- (2) Nếu sau dùng thai vẫn chưa xảy, cần lưu ý rằng **misoprostol có khả năng gây dị tật bẩm sinh thai nhi, nên tốt nhất cần tiến hành phá thai ngoại khoa bằng mọi giá.**
- (3) Nếu bệnh nhân vẫn muốn tiếp tục duy trì. Cần giải thích bệnh nhân hiểu rõ về nguy cơ cao dị tật bẩm sinh, thai có thể sảy và lưu bất kì lúc nào, và vẫn theo dõi thai kì như những thai phụ bình thường.
- (4) Mifepristone không có bằng chứng gây dị tật bẩm sinh.

#### **Theo dõi sau phá thai nội khoa**

- (1) Tỉ lệ thành công: **95-98%.**
- (2) Tác dụng phụ có thể xảy ra:
  - Buồn nôn, nôn.
  - **Tiêu chảy.**
  - Sốt hoặc ớn lạnh (kéo dài < 2h)
  - Các triệu chứng nhức đầu, suy nhược, chóng mặt... thường ở mức độ nhẹ, tự giới hạn trong thời gian ngắn, không cần điều trị.
- (3) Các triệu chứng có thể có và xử trí:
  - Sau khi sử dụng misoprostol khoảng 30 phút đến 4 giờ, thì tiến trình sảy thai bắt đầu xảy ra.
    - Đau bụng, ra huyết âm đạo, và sảy thai.
    - Thời gian ra huyết: **9 – 16 ngày**, lượng máu ra giảm dần.
    - Khách hàng cần thay băng vệ sinh như bình thường.
    - Sử dụng NSAIDs giảm đau nếu đau nhiều.
  - Không nên quan hệ tình dục trong thời gian này.
  - Các triệu chứng nặng cần tái khám nếu có triệu chứng:
    - Ra huyết nhiều: mỗi giờ thâm hết 2 BVS, trong 2 giờ liên tiếp.
    - Sốt > 38°C, kéo dài > 2h: sợ viêm nội mạc tử cung (chứ misoprostol cũng gây sốt, đặc biệt là nếu dùng liều cao).

- Đau bụng nhiều và liên tục, không giảm với pain relievers (*có thể TNTC vỡ*).
- Dị ứng thuốc
- Không ra huyết sau 24 giờ dùng misoprostol.
- **Tái khám sau 14 ngày** để kiểm tra đã sảy thai hoàn toàn hay chưa.

### **Theo dõi sau phá thai ngoại khoa**

Đi tái khám lại nếu có: (1) Ra máu âm đạo nhiều, (2) Sốt, (3) Đau bụng nhiều.

Để tránh bỗn sót, đi khám lại khi:

- Các triệu chứng không mất đi sau 1 tuần.
- Không có kinh trở lại sau 6 tuần.

Không nên quan hệ tình dục, hay đặt tampon âm đạo trong 2 tuần đầu, để tránh nhiễm trùng.

### **Phác đồ cụ thể**

#### **Phối hợp 2 loại thuốc**

Đối với thai kì **< 63 ngày**:

- N1: Mifepristone 200 mg uống
- N3 (sau 48h): Misoprostol **800 mcg NDL, áp má**. Nếu < 49 ngày tuổi, thì có thể dùng misoprostol 400 mcg đường uống.

Thai kì **9 – 12 tuần vô kinh**: phá thai tại cơ sở y tế

- N1: Mifepristone 200 mg uống.
- N3 (36-48h sau): **Misoprostol 400 mcg đặt âm đạo. (TBL 800 mcg), sau đó có thể lặp lại misoprotol NDL/AD 400 mcg mỗi 3h, tối đa 4 liều.**

Bảng 1: So sánh phá thai nội khoa và phá thai ngoại khoa

Phá thai nội khoa	Phá thai ngoại khoa
Không xâm lấn	Xâm lấn
Đòi hỏi tái khám nhiều lần	Đòi hỏi một lần khám
Mất vài ngày đến hàng tuần để hoàn thành	Thường hoàn thành trong vài phút
Áp dụng trong thai nhỏ	Áp dụng trong thai nhỏ và thai lớn
Tỷ lệ thành công cao (94-97%)	Tỷ lệ thành công cao hơn (99%)
Đòi hỏi phải theo dõi để đảm bảo hoàn thành phá thai	Không đòi hỏi theo dõi trong đa số các trường hợp
Có tính bảo mật cho một số trường hợp, thay đổi tùy từng đối tượng	Có tính bảo mật cho một số trường hợp, thay đổi tùy từng đối tượng
Sự tham gia của khách hàng trong nhiều bước	Sự tham gia của khách hàng trong ít bước hơn
Có thể dùng giảm đau nếu muốn	Cho phép dùng an thần, giảm đau
Không đòi hỏi huấn luyện ngoại khoa, nhưng đòi hỏi có thể phải sử dụng biện pháp ngoại khoa	Đòi hỏi huấn luyện ngoại khoa và đôi khi phải có giấy phép

*Phá thai an toàn phải đảm bảo được:*

**(1) Khám và tư vấn trước phá thai:**

Đây là điều kiện ***tiên quyết*** để phá thai an toàn.

Bệnh sử, tuổi thai, các vấn đề liên quan giúp bước hai tốt nhất.

**(2) Lựa chọn phương pháp phá thai và tiến hành phá thai.**

Tuổi thai là yếu tố quyết định:

Phá thai nội khoa sau 9 tuần cần sử dụng misoprostol liều lặp lại.

Ngoại khoa thì sử dụng phương pháp nào.

Có cần chuẩn bị cổ tử cung hay không

Giảm đau, kháng sinh dự phòng

**(3) Theo dõi và chăm sóc sau phá thai.**

Tư vấn tránh thai dài hạn là nội dung bắt buộc sau phá thai.

**Lý thuyết phá thai nội khoa**

Phá thai nội khoa dựa trên nguyên tắc: (1) gây sự sụp đổ hoàng thể, (2) hoại tử màng rụng, (3) co thắt của cơ trơn tử cung với mục đích tổng xuất hoàn toàn sản phẩm thụ thai.

Không được phá thai nội khoa khi có chẩn đoán thai ngoài tử cung, hay chưa loại trừ được. Do đó, việc siêu âm thấy được túi thai trong lòng tử cung là bắt buộc, có thể thực hiện sớm nhất vào tuần thai thứ 5.

Chống chỉ định của phá thai nội khoa:

- Khối u phần phụ chưa được chẩn đoán.
- Có IUD
- Suy thận mạn, sử dụng corticosteroid kéo dài, rối loạn đông máu.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin di truyền.
- Không thể hiểu và theo dõi điều trị
- Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.

**Mifepristone** là một SPRMs, nó có tác dụng anti-progestogenic rất mạnh, làm giảm xung GnRHs từ hạ đồi, giảm nồng độ LH, do đó dẫn đến ly giải hoàng thể và sụt giảm progesterone. Điều này dẫn đến việc hoại tử màng rụng, đồng thời tăng độ nhạy của cơ tử cung với estrogen, có thể gây co thắt cơ tử cung. Tuy nhiên, dùng đơn độc mifepristone thì hiệu quả không cao. Liều dùng là 200 mg (có hiệu quả tương đương 600 mg). Mifepristone đặt nên dùng liều thấp có hiệu quả kinh tế hơn.

**Misoprostol** là một prostaglandin E1, gây kích thích co cơ tử cung, vì vậy sử dụng chung sẽ làm tăng hiệu quả phá thai so với dùng đơn độc từng cái. Misoprostol rẻ hơn, tuy nhiên dùng liều cao thì tăng tác dụng phụ. Hơn nữa, sử dụng misoprostol đường nào và liều lượng bao nhiêu phụ thuộc vào được lực học của nó. Cụ thể là:

- Đường dùng uống: đạt đỉnh nhanh sau 30 phút, **kéo dài nhiều giờ sau đó, nhưng đỉnh này thấp**, chỉ hiệu quả khi thai < 49 ngày tuổi.
- Đường áp má, hoặc ngâm dưới lưỡi: đạt đỉnh nhanh sau 30 phút, **cao, kéo dài nhiều giờ nên sử dụng được cho mọi thai nhi** <= 63 ngày tuổi, với liều 800 mcg.
- Đường đặt âm đạo: tuy tạo đỉnh thấp hơn, nhưng nồng độ kéo dài sau đó, do đó được dùng với liều 800 mcg cho thai từ 9-12 tuần vô kinh (TBL). Ở thời điểm dùng này, có thể lặp lại 400 mcg đặt âm đạo mỗi 3 giờ, tối đa 4 lần (1600 mcg) để tăng hiệu quả.
- Thời điểm dùng misoprostol là 36-48 giờ sau khi dùng mifepristone.

**Tài liệu tham khảo**

[CHAPTER 14 - Male Condoms | Family Planning \(fphandbook.org\)](#)

[Emergency contraception \(who.int\)](#)

## GIẢI PHÃU HỌC, MÔ HỌC VÀ HÌNH ẢNH HỌC TUYẾN VÚ

Vú phát triển nhờ tác động của estrogen và progesterone. Estrogen giúp phát triển mô tuyến vú, mô mỡ ở vú. Còn progesterone hỗ trợ phát triển tiêu thùy, phân chia và phân tiết nang sữa, nhờ vậy, chuẩn bị sữa cho giai đoạn này.

Tiêu thùy vú gồm có nang tuyến, óng dẫn sữa, sau đó phình ra thành xoang sữa đổ vào núm vú. Biểu mô là biểu mô trụ đơn, ở ngoài có cơ trơn.

Cơ chế sản xuất sữa và tiết sữa.

Mammogram hay xạ hình tuyến vú là tiêu chuẩn vàng để tầm soát ung thư vú ở phụ nữ 45 tuổi có nguy cơ trung bình. Xạ hình tuyến vú kĩ thuật số tái tạo hình ảnh tốt hơn và cho kết quả tốt hơn. Hai mặt phẳng cần phải thực hiện là trên dưới (craniocaudal) và phim giữa chéo bên (mediolateral oblique view). Để đạt tiêu chuẩn, cần lấy được núm vú phía trước, cơ ngực lớn phía sau. Vị trí thường xuất hiện khối u bất thường là 1/4 trên ngoài vú.

MRI dùng để tầm soát, tuy nhiên, không dùng đơn độc mà kết hợp với nhũ ảnh, ở những trường hợp nguy cơ cao như: (1) gia đình có gene BRCA1, BRCA2, (2) người thân trực hệ ung thư vú, (3) bản thân có đột biến BRCA1, BRCA2, (4) chiểu xạ vùng ngực 10-30 tuổi, (5) đặt túi ngực, (6) từng bị ung thư vú đối bên, (7) mô vú dày.

### Nhũ ảnh

### Siêu âm

## CÁC VẤN ĐỀ THƯỜNG GẶP Ở TUYẾN VÚ

### Đau vú

Đau vú là triệu chứng thường gặp nhất dẫn tới đi khám ở phụ nữ, gặp ở 50% người đi khám. Có đến 60-70% phụ nữ từng đau vú ít nhất một lần trên đời. Gồm 3 dạng chính: (1) theo chu kì, (2) không theo chu kì, (3) *biểu hiện của bệnh lý ngoài vú*. Khi thăm khám, cần loại trừ ung thư vú và trấn an bệnh nhân.

	<b>Đau vú theo chu kì</b>	<b>Đau vú không theo chu kì</b>	<b>Đau vú là biểu hiện của một bệnh ngoài vú</b>
Lứa tuổi	Thường gặp ở 30-40 tuổi.	Thường 40-50, quanh menses	
Thời gian đau	Xảy ra trước hành kinh 1-2 tuần, hết khi ra máu kinh		
Kiểu đau	Cảm giác nặng, sưng đau, có thể lan ra nách hoặc cánh tay. Đau lan tỏa 2 bên, không xác định được vị trí. Đôi khi đau 1 bên nhiều hơn, và thường đau nhất ở ¼ trên ngoài vú (Uptodate)	Cảm giác nóng bỏng trong vú. Thường 1 bên, và khu trú ở ¼ vú.	

Cơ chế	Chưa có cơ chế giải thích thỏa đáng, gợi ý là do sự thay đổi nội tiết và một điều gì đó ở vú. Các giả thuyết: Tăng estrogen, giảm progesterone, tăng prolactin. Giữ nước: tăng giữa ngày 5 và ngày 25. Caffeine, methylxanthine.		
Liên quan thường gặp	Stress <b>Chiếm đến 2/3 trường hợp đau vú thật sự</b>	Chu kì kinh nguyệt không đều Stress Hoại tử mô mỡ sau chấn thương Sẹo mô cũ ở vú Xoắn dây chằng Copper, hội chứng Mondor, bệnh lí tuyến vú ở người tiêu đường	

## Dánh giá tình trạng đau vú

### Cardiff Breast Pain

Bệnh sử cũng đủ để đánh giá mức độ đau vú. Tuy nhiên, lời khai của bệnh nhân có thể không chính xác. Lúc này, sử dụng thang điểm đánh giá đau vú của Cardiff Breast Pain, ở những bệnh nhân đau vú theo chu kì và không theo chu kì. Nếu mức độ đau là nặng, cần theo dõi thang điểm trong 2 tháng liên tục. Thang điểm đánh giá mức độ đau gồm 3 mức: đau nhiều (tô kín ô), đau ít (tô chéo  $\frac{1}{2}$  ô), không đau (không tô), ghi chú chu kì kinh ("K"). Do đó, không ghi nhiều được về mức độ đau, và vú bị đau.

**Thang điểm đau 1-10** có thể được sử dụng để đánh giá mức độ đau của bệnh nhân. Nếu được thì có thể hướng dẫn bệnh nhân đánh giá mức độ đau theo từng vú.

### Siêu âm và chụp nhũ ảnh

Được sử dụng để chẩn đoán và loại trừ các nguyên nhân thứ phát. Đối với những bệnh nhân đau vú, nên **được thực hiện nhũ ảnh từ 35 tuổi trở lên**.

### Điều trị

Vì phần lớn đau vú có nguyên nhân rõ ràng, nên điều trị đau vú sẽ là điều trị nguyên nhân của đau vú. Tuy nhiên, ở nhóm đau vú không rõ nguyên nhân, điều trị kiểm soát đau vú bao gồm có điều trị không thuốc và điều trị có thuốc. Theo SOGC và Uptodate, **first line là điều chỉnh lối sống, dùng NSAIDs/acetaminophen**, còn **second line là dùng thuốc nội tiết**.

### Điều trị không thuốc

Trong trường hợp điều trị đau vú theo chu kì, các biện pháp can thiệp có hiệu quả đã được chứng minh bao gồm:

– **Thay đổi kích cỡ áo ngực cho phù hợp:** Đến 70% phụ nữ sử dụng sai kích cỡ áo ngực, cải thiện sau 12 tuần, đặc biệt ở người có kích cỡ ngực to.

- Mặc áo ngực mềm, nhẹ vào buổi tối để nâng đỡ ngực cũng giảm đau vú.

– **Liệu pháp thư giãn:** giảm triệu chứng tới 60% bệnh nhân.

- Có lẽ là chườm đá hoặc chườm nóng, massage vú.

#### **Các phương pháp còn lại chưa có bằng chứng rõ ràng:**

– Vitamin

– Thoa dầu thảo dược buổi tối: không có đủ bằng chứng tốt khuyến cáo, nhưng vẫn dùng.

– Chế độ ăn ít chất béo

– Hạn chế caffeine, methylxanthine

– Tập thể dục

**Điều trị có thuốc** gồm có điều trị bằng NSAIDs và các thuốc nội tiết

Các thuốc nội tiết không được sử dụng quá 2-6 tháng vì tác dụng phụ.

**NSAIDs:** Diclofenac dùng tại chỗ giảm được khoảng 80% đau vú, mà không có tác dụng phụ, có thể sử dụng đầu tay trong 3 tháng đầu cho bệnh nhân.

**Tamoxifen** 10 mg hằng ngày, không quá 6 tháng, vì tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Tác dụng phụ bao gồm rối loạn kinh nguyệt, nóng bừng mặt. Thuốc lựa chọn sau khi NSAIDs thất bại

**Danazol 200 mg** hằng ngày, trong 3-6 tháng, sau đó giảm liều rồi ngưng điều trị, là thuốc duy nhất được FDA công nhận. Đây là dẫn xuất của testosterone, có tác dụng đối kháng gonadotropin.

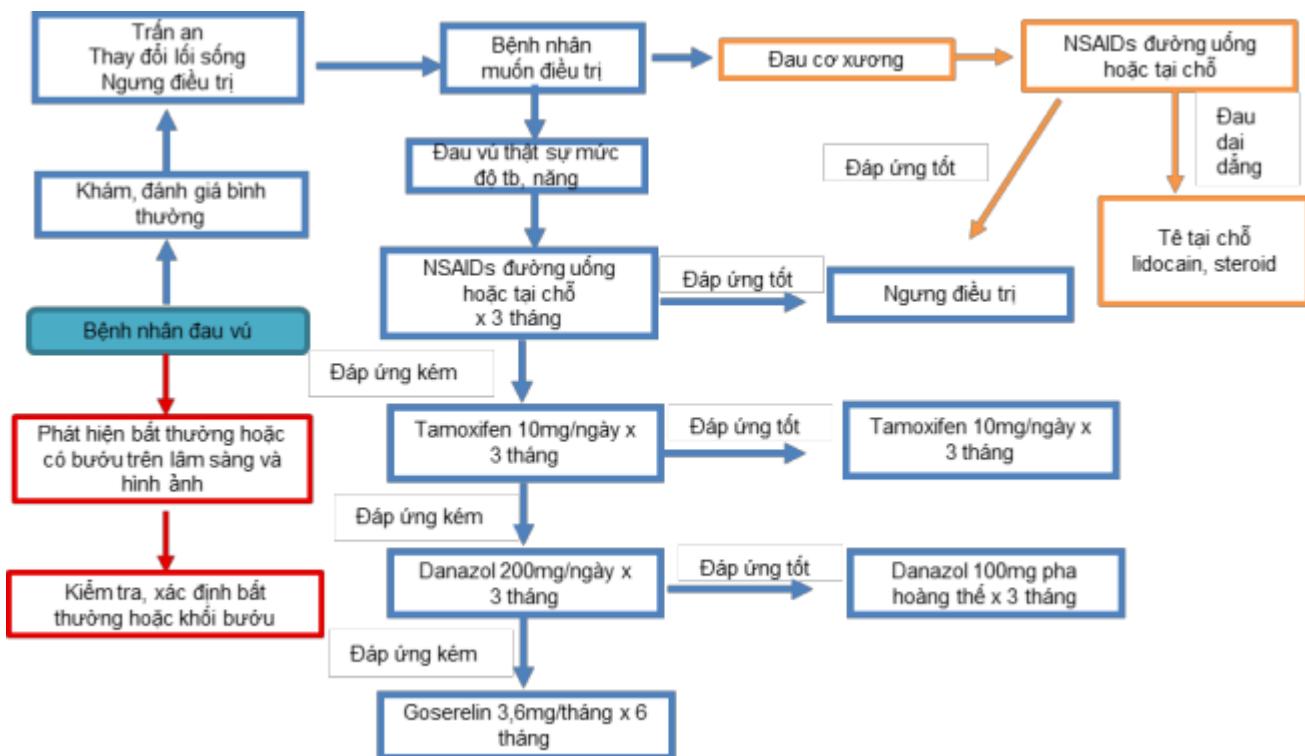
- Chỉ nên sử dụng Danazol ở trường hợp đau vú nặng, thất bại sau điều trị 3-6 tháng sau tamoxifen.
- Thuốc có thể lựa chọn thứ 3 sau NSAIDs và tamoxifen thất bại.
- Tác dụng phụ: mọc tóc, rậm lông, mụn trứng cá, tăng cân, rối loạn kinh nguyệt, thay đổi âm vực giọng nói không hồi phục, trầm cảm, giảm hiệu quả của COCs, quái thai.

**Bromocriptine** 5 mg hằng ngày, là đồng vận dopamine, ngăn chặn phòng thích prolactin. Tác dụng phụ buồn nôn, nôn ói, chóng mặt.

COCs và progesterone có bằng chứng trái ngược hiệu quả trong điều trị đau vú.

Thuốc	Liều	Theo chu kỳ	Không theo chu kỳ	Tái phát sau ngưng
<b>Diclofenac 2%</b>	Thoa tại chỗ đau		80%	
<b>Tamoxifen</b>	10 mg	70-90%	56%	50%
<b>Danazol</b>	200 mg (Mỹ)	70%	31%	50%

	50 mg -> 50 mg x2 (Ân Độ) 100 mg (Âu)		
<b>Bromcriptine</b>	5 mg	47-88%	



**Phẫu thuật** cắt vú và tạo hình là lựa chọn cuối cùng tuy nhiên, 50% triệu chứng sẽ không cải thiện sau phẫu thuật.

**SOGC 2006**

**Hạt lanh (Flaxseed) hiệu quả trong điều trị đau vú theo chu kỳ**, đây là first-line treatment.

**Table 3 Selective treatment, side effects and relative cost**

Drug	Usual dose	Side effects	Relative cost
Tamoxifen	10 mg od	Hot flashes, menstrual irregularity, (nausea, bloating, vaginal dryness, rarely DVT, pulmonary embolus)	+
Danazol	100 mg bid	Amenorrhea, menstrual irregularity. Weight gain, (hirsutism, deepening voice, hot flashes)	++++
Bromocriptine	2.5 mg bid after gradual increase	Nausea, dizziness, headache, postural hypotension, (rarely seizures, stroke or hypertension)	+++
Evening Primrose Oil	3000 mg od	Soft stool, headaches	++

DVT: Deep vein thrombosis.

Note: parentheses denote rare side effects.

## Tổn thương lành tính của vú

	Bướu sợi tuyển	Bướu diệp thể	Bướu nhú trong ống dẫn sữa	Nang vú	Bệnh Harmatomas	Bệnh vú thay đổi sợi bọc
Lứa tuổi	20-30 tuổi	Trên 40 tuổi		Mọi lứa tuổi, hiếm sau mãn kinh		20-50 tuổi
Lâm sàng	Thường phát hiện tình cờ do bệnh nhân sờ thấy, không đau.	Bướu phát triển nhanh, to. Da bướu căng bóng, đôi khi dẫn tĩnh mạch dưới da  Núm vú rất ít khi bị xâm lấn/co kéo	Tiết dịch núm vú dạng máu hoặc huyết thanh máu  Gặp trong 60-80% t/h nếu có tr/ch này.		Khối u vú rõ ràng Có thể xuất hiện ở nhiều cơ quan khác. H/c Cowden.. Đột biến gene PTEN.	Mô vú đậm đặc hơn, cảm giác có nhiều mô nốt hoặc hạt. Có thể tiết dịch núm vú tự nhiên
Tính chất u	Vị trí thường ở ¼ trên ngoài.  Hình cầu, mịt độ chắc, <b>giới hạn rõ</b> , rất di động. Kích thước 1-5 cm.  Thường đơn độc	60% lành tính 20% giáp biên 20% ác tính.  5% di căn	Lành tính, đơn độc, chỉ thấy 1 bên vú, và ở <b>trong vòng 1 cm quanh quầng vú</b> .		Lành tính, tương tự tân sinh Mô tuyển và mô mờ được bao bọc bởi vỏ bao	Thoái triển mô vú, phát triển mô sợi/xơ hóa khu trú, giortality không rõ Sẹo hình sao, xơ hóa vú
Bản chất	Sự tăng sản của biểu mô và mô đệm ở đơn		Tế bào biểu mô ống tuyển		Mô tuyển và sợi, được bao quanh	Do mất cân bằng giữa E và P.

	vị tuyến tận. Tiêu thùy to lên			bởi mô mỡ và vỏ bao.	
<b>Siêu âm</b>	Bờ đều, hoặc có múi Bờ trước dày, tăng âm phía sau vừa phải Phản âm bên trong đồng nhất	Khối giảm âm, rải rác vài vùng nang hóa. Vùng nang hóa và khe rãnh đặc trưng	U trong (1) ống tuyến, (2) Nang, (3) dạng đặc. Nếu u quá nhỏ, chỉ thấy ống dẫn		
<b>Nhũ ảnh</b>	<b>Lành tính:</b> Hình tròn hay bầu dục, bờ đều, có thùy, không xâm lán, thường có một lớp mỏng mỡ thấu quang xung quanh bướu.  <b>Vi vôi hóa ngoại vi bướu</b>	Khối lớn, giới hạn rõ, hình tròn/bầu dục, chia nhiều thùy, có thể có vôi hóa.	Không thấy bất thường	Bờ rõ tròn, không calci hóa, không tăng đậm độ	Hình ảnh mô thấu quang cản quang, được bao bởi vỏ bao mỏng cho hình “breast within breast”
<b>Chẩn đoán</b>	<b>FNA để chẩn đoán phân biệt với nang vú</b>	FNA kém tin cậy, do bướu không đồng nhất	Chụp ống sữa cản quang.  Sinh thiết trọn bướu nên làm (1 <sup>st</sup> )  Sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm		

<b>Điều trị</b>	<p><b>Phẫu thuật là hiệu quả nhất.</b></p> <p>Nên làm giải phẫu bệnh, vì có những trường hợp ác tính.</p>	<p>Phẫu thuật cắt rộng Đoạn nhũ khi bướu quá to với kích thước vú</p> <p>Tái phát nếu bờ phẫu thuật không đủ rộng</p>	<p>Điều trị theo <b>kết quả giải phẫu bệnh</b></p>	<p>Có thể lựa chọn chọc hút nang. Nếu dịch máu/nguy cơ cao thì phải sinh thiết hoặc chụp nhũ ảnh</p>	<p>Phẫu thuật cắt bỏ u Nếu trong hội chứng Cowden thì tầm soát ung thư nguy cơ cao</p>
-----------------	---	---	--	--	--

#### Các tổn thương lành tính có khả năng phát triển thành ác tính:

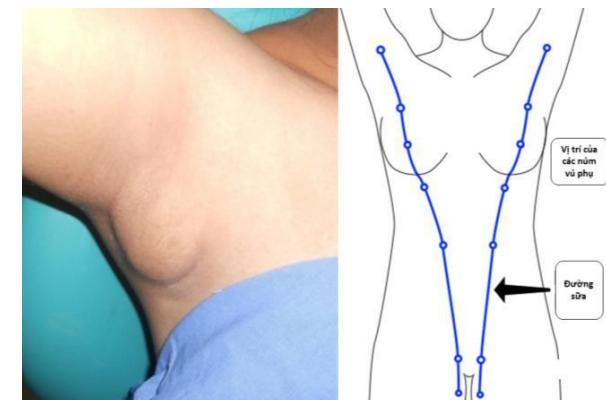
- Tăng sinh trong ống sữa
- Bệnh lí xơ nang tuyến vú
- Bướu sợi tuyến vú phức tạp
- Tăng sản không điển hình
- Sẹo hình sao

#### Tuyến vú phụ

- Núm vú thường gặp nhất ở dưới vú bình thường
- Tuyến vú phụ thường gặp nhất ở vùng nách
- Vẫn có thể mắc bệnh lý như vú bình thường.

Bảng 2: Phân loại bệnh lý lành tính tuyến vú theo đặc điểm mô học

Tổn thương không tăng sinh	Nang đơn giản
	Nang phức tạp
Tổn thương tăng sinh không có tế bào không điển hình (without atypia)	Tăng sinh ống tuyến vú (Ductal hyperplasia)
	Bướu sợi tuyến
	U nhú trong ống tuyến (Intraductal adenoma)
	Bệnh xơ nang tuyến vú (Sclerosing adenoma)
	Sẹo hình sao (Radical scars)
Tăng sinh không điển hình	Tăng sinh ống tuyến không điển hình (Ductal) Tăng sinh tiêu thùy không điển hình (Lobular)



## UNG THƯ VÚ

### Dịch tễ

Ung thư vú thường gặp nhất ở phụ nữ, chiếm 18% các trường hợp ung thư (có lẽ vậy nên mới lấy > 20% là nguy cơ cao :v).

### Yếu tố nguy cơ

#### Mô hình đánh giá

Có nhiều mô hình đánh giá, ở đây xét 4 mô hình: Gail, Claus, BRCAPRO, và Cuzick Tyrer. Các mô hình được sử dụng với mục đích lựa chọn những người có nguy cơ cao để tham gia các khảo sát nâng cao như tham vấn di truyền, MRI, khám lâm sàng thường xuyên hơn, hay chiến lược giảm nguy cơ.

Độ chính xác của mô hình thể hiện bởi AUC (area under curve), AUC càng cao, độ chính xác càng lớn. Do đó, Claus là mô hình kém chính xác nhất ( $AUC = 0.716$ ) còn Cuzick Tyrer chính xác nhất ( $AUC = 0.762$ ).

#### Đánh giá nguy cơ theo CDC

Đánh giá dựa vào yếu tố nguy cơ gia đình là chủ yếu, với mục đích tham vấn di truyền và tiến hành tầm soát sớm.

Nhóm nguy cơ	Đặc điểm	Ví dụ	Xử trí
Cao (strong)			
Trung bình (moderate)			
Tương đương dân số chung (average – bình quân)			

## TÀM SOÁT UNG THƯ VÚ

Công cụ tầm soát ung thư vú theo TBL chỉ có 2 loại là: (1) Nhũ ảnh, (2) Cộng hưởng từ vú. Không có siêu âm vú.

Tự nhận thức về vú không được khuyến cáo là công cụ để tầm soát ung thư vú ở nhóm nguy cơ quân bình vì thiếu các thử nghiệm lâm sàng và không mang lại lợi ích đúng theo ý nghĩa của từ tầm soát. Tuy nhiên, tự nhận thức về ung thư vú vẫn được khuyến khích thực hiện ở nhóm nguy cơ quân bình  $\geq 20$  tuổi.

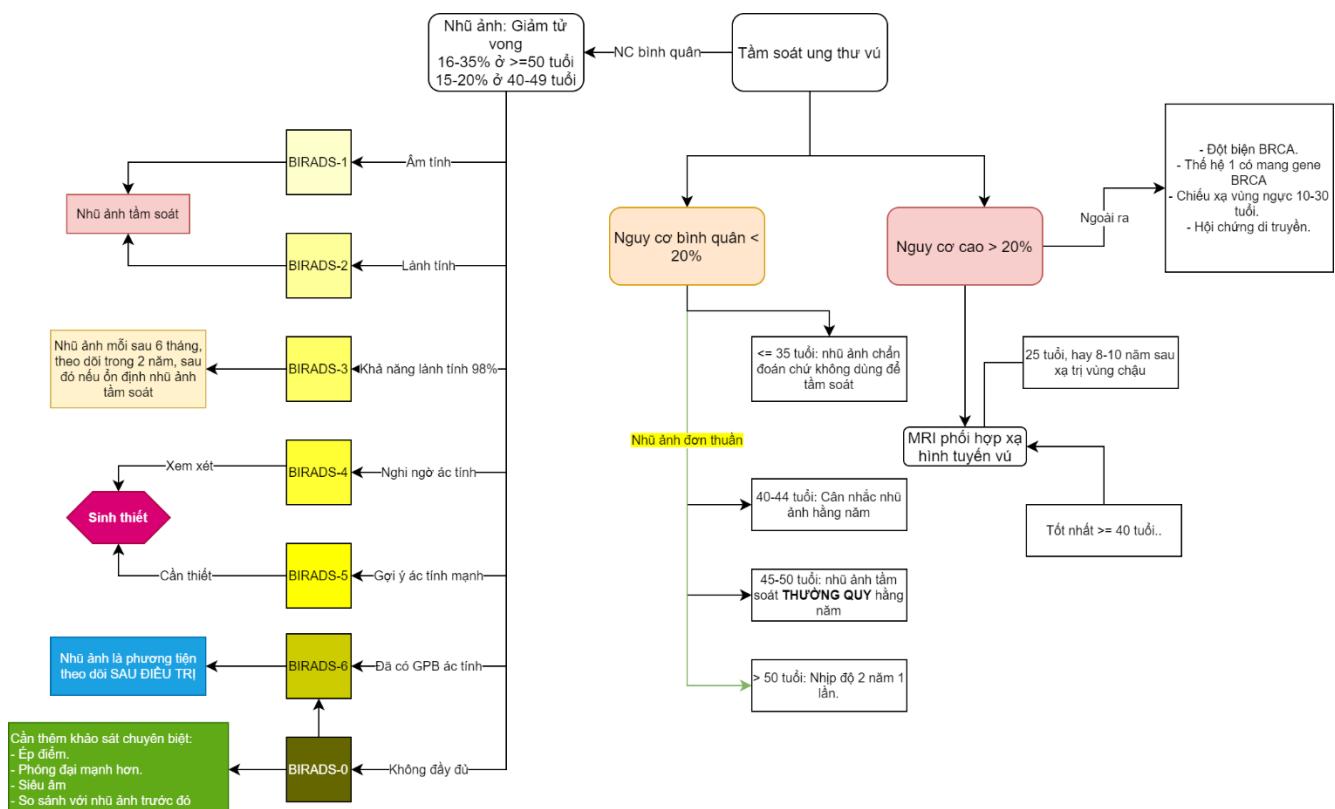
Khám vú:

- **Tốt nhất vào ngày thứ 8 của chu kỳ kinh.**
- Nguy cơ quan bình từ 25-39 tuổi: 1-3 năm một lần. Từ 40 tuổi, mỗi năm 1 lần.

Tiết dịch núm vú có thể nghiêm trọng nếu có các triệu chứng sau:

- Ở người > 50 tuổi.
- Một bên vú ở người < 50 tuổi.
- Dịch lẩn máu.
- Co rút núm vú hay biến dạng núm vú.

Hai yếu tố quyết định công cụ tầm soát: (1) tuổi của phụ nữ, và (2) Đánh giá nguy cơ.

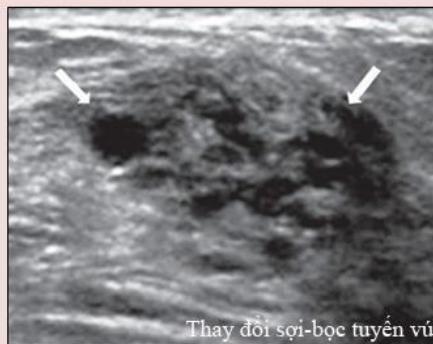


[Breast and Ovarian Cancer and Family History Risk Categories | CDC](#)

## Các đặc điểm thường thấy của một u lành tính của tuyến vú



Nang đơn giản tuyến vú



Thay đổi sợi-bọc tuyến vú



Bướu sợi-tuyến tuyến vú

U dạng oval (ellipsoid), đường kính lớn ở mặt phẳng ngang, tăng âm hay đẳng âm, bờ viền rõ, mỏng, có không nhiều hơn ba thùy, và không có đặc điểm nào của ác tính

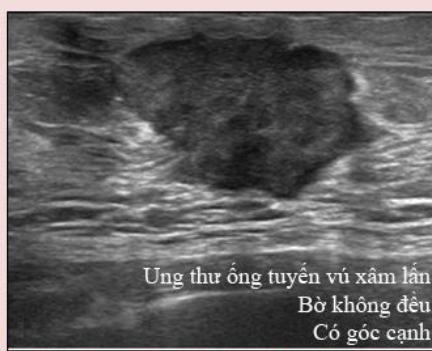
## Các đặc điểm có giá trị gợi ý ác tính (PPV cao)



Bè cao lớn hơn bè ngang  
Biến dạng hình sao  
Giảm âm



Ung thư ống tuyến vú xâm lấn  
Biến dạng hình sao  
Bờ không đều, góc cạnh, giảm âm



Ung thư ống tuyến vú xâm lấn  
Bờ không đều  
Có góc cạnh

U với bè cao lớn hơn bè ngang (81.2), bờ viền có góc cạnh (67.5), với biến dạng hình sao (91.8), có nhiều hơn ba thùy (48.2), phân nhánh (64.0), giảm âm (60.1). (Trị số trong ngoặc là PPV)

Đặc điểm hình ảnh	PPV của ác tính (%)
Biến dạng hình sao	91.8
Bè cao lớn hơn bè ngang	81.2
Bờ góc cạnh	67.5
Có bóng âm	64.9
Phân nhánh	64.0
Giảm âm	60.1
Vôi hóa	59.6
Giãn ống tuyến	50.8
Nhiều thùy nhỏ	48.2

Bảng 19: Giá trị dự báo dương (PPV) của các hình ảnh có thể gợi ý ác tính.  
Nguồn: Gokhale. 2009.

Gene **BRCA1** ở nhiễm sắc thể 17, **BRCA2** ở NST 13, là di truyền lặn trên NST thường. Chỉ cần 1 đột biến BRCA cũng gia tăng nguy cơ ung thư rồi.

Các đối tượng rơi vào trong một trong các trường hợp sau nên được thực hiện khảo sát đột biến gene BRCA:

- Bệnh nhân có  $\geq 3$  người thân được chẩn đoán ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng, trong đó có 1 người dưới  $< 50$  tuổi
- 2 người thân thế hệ 1 hoặc 2 bị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng
- Có người thân bị ung thư vú nam giới
- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trước 50 tuổi
- Người thân bị ung thư vú và ung thư buồng trứng nên xét nghiệm BRCA

**Tham khảo:**

[Breast and Ovarian Cancer and Family History Risk Categories | CDC](#)

TBL Bài giảng Phụ khoa – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

## HỆ SINH SẢN NỮ

Tham khảo Chapter 9. Female Reproductive System

### Giải phẫu chức năng

Primordial follicles = nang nguyên thủy

Primary follicle = nang sơ cấp

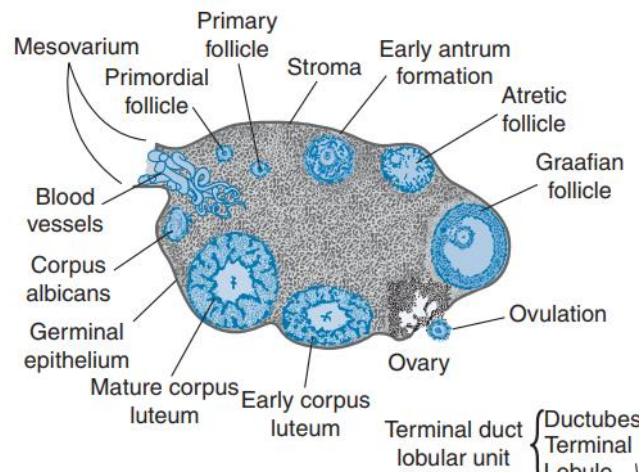
Granulosa cells = tế bào hạt.

Atretic follicle = nang de Graff, nang trưởng thành

Theca cells = tế bào vỏ.

Zona pellucida = glycoprotein-rich eosinophilic material surrounding the oocyte.

Hệ sinh sản nữ bao gồm: buồng trứng, vòi trứng, tử cung, và tuyến vú.



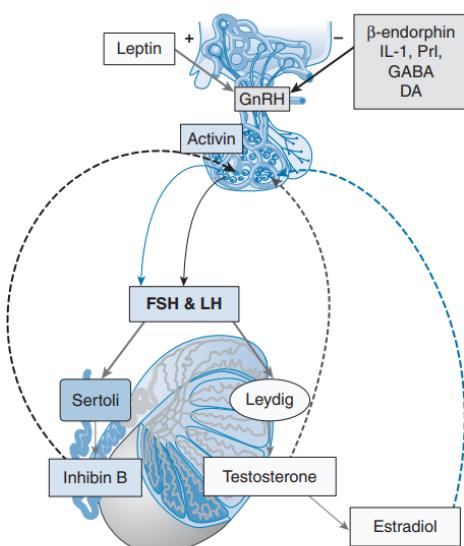
### Chức năng điều hòa của Gonadotropin

GnRH điều hòa hoạt động tiết LH ( $T_{1/2} = 30$  phút) và FSH ( $T_{1/2} = 1-3$  giờ) từ tuyến yên trước.

LH có biên độ dao động cao hơn FSH, nồng độ FSH ổn định và ít thay đổi hơn so với LH. GnRH được phóng ra theo xung, với cơ chế chưa hoàn toàn hiểu rõ, tuy nhiên một vài tín hiệu trung tâm và ngoại biên kiểm soát các neuron tiết GnRH đã được phát hiện ở vùng hạ đồi.

- Kích thích tiết GnRH: norepinephrine và neuropeptide Y.
- Ức chế tiết GnRH:  $\beta$ -endorphin, interleukin-1, GABA, dopamine, testosterone (nhờ chuyển sang  $17\beta$ -estradiol tại hạ đồi)
- Kích thích/ức chế:  $17\beta$ -estradiol (E2).

GnRH neuron được kiểm soát bởi **KNDy neuron bởi peptide kisspeptin** (kích thích) hoặc dynorphin, neurokinin (ức chế). KNDy neuron chịu kiểm soát của vỏ não đồng thời của các steroid giới tính từ tầng dưới trực. KNDy đáp ứng kích thích dương của estradiol bằng sự giải phóng lượng lớn kisspeptin.



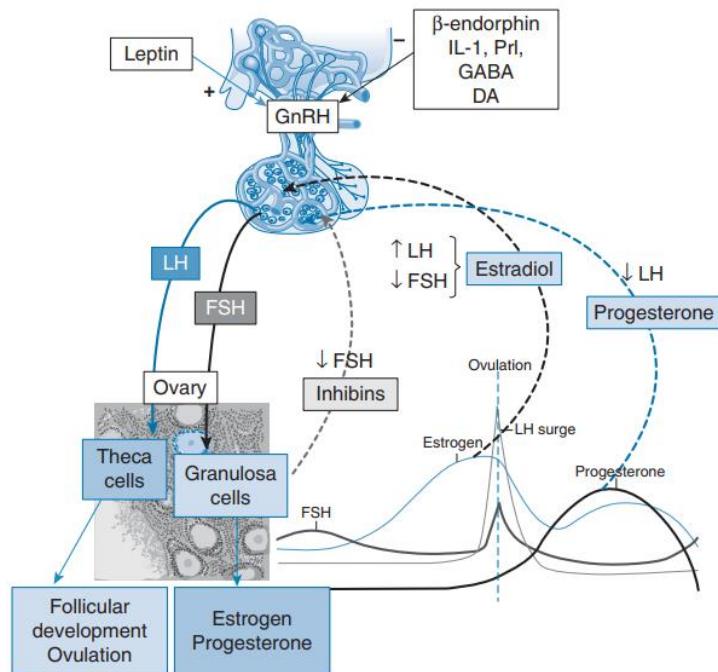
**Figure 8-2.** Negative feedback regulation of gonadotropin synthesis and release. Gonadotropin release from the anterior pituitary gland is controlled by the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse generator. Factors that stimulate GnRH release include norepinephrine (NE), neuropeptide Y (NPY), and leptin. Factors that inhibit GnRH release include  $\beta$ -endorphin, interleukin 1 (IL-1),  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), and dopamine (DA) neurons. The activity of the pulse generator and the release of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) are regulated by the gonadal hormones testosterone and inhibin B and by locally produced factors such as activin. Activin interacts with inhibin B, thus increasing FSH  $\beta$ -subunit synthesis. The negative feedback regulation exerted by testosterone is mediated by local conversion to  $17\beta$ -estradiol.

## Võ Châu Hoàng Long – Y2015B – tổ 10

Tần số phát xung có liên quan đến tỉ lệ tổng hợp FSH hay LH. GnRH có tần số xung chậm thì β-subunit của FSH được sản xuất ưu thế, nhưng nó lại bị úc chế khi GnRH phát xung nhanh hơn, lúc này β-subunits của LH sẽ tăng tổng hợp. Testosterone úc chế tiết LH và FSH ở tuyến yên nhờ được chuyển sang 17β-estradiol tại đây.

Ở nữ, LH kích thích rụng trứng, phóng noãn; duy trì và kích thích hoàng thể tiết progesterone. LH kích thích tế bào vỏ sản xuất androgen. FSH kích thích tế bào hạt tổng hợp estrogen và là động lực chọn lọc noãn nang.

Ở nam, LH điều hòa sự sản xuất testosterone từ tế bào Leydig, còn FSH đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của tinh hoàn chưa trưởng thành, đặc biệt trong kiểm soát sự tăng sinh tế bào Sertoli và tăng sinh ống sinh tinh (seminiferous).



### Tổng hợp hormone buồng trứng

#### Estrogen

#### Androgen

#### Progesterone

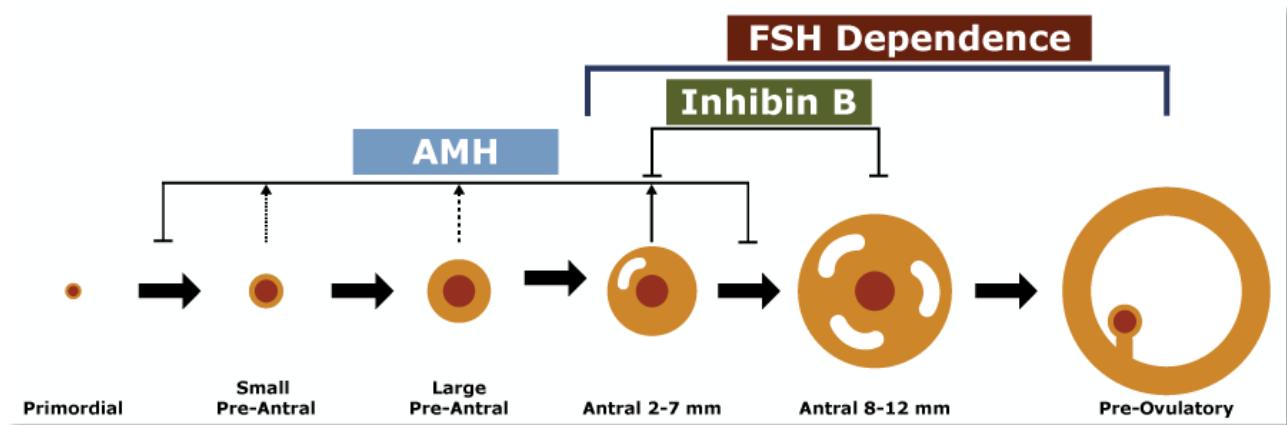
LH thúc đẩy tổng hợp được progesterone chẳng qua là thay đổi biểu hiện enzyme, nên không đi theo con đường chuyển thành estradiol mà thành progesterone.

#### Inhibins

Inhibin được sản xuất từ tế bào hạt dưới sự điều hòa của FSH và LH, và bởi các yếu tố tăng trưởng tại chỗ. Inhibin B là một marker tốt của chức năng tế bào hạt dưới sự kiểm soát của FSH, còn inhibin A là marker của chức năng hoàng thể (corpus luteum) dưới sự kiểm soát của LH. Inhibin kiểm soát FSH và LH bằng cơ chế feedback *lên tuyến yên trước*. Inhibin A tăng vào giữa pha phân tiết, và giảm vào cuối pha phân tiết, giúp cho FSH tăng lên được vào pha noãn nang.

**Table 9–1.** Production and secretion rates of principal female sex steroid hormones

Hormone	Production/Secretion rate (mg/d)	
	Follicular	Luteal
Progesterone	2/1.7	25/24
Estradiol	0.09/0.08	0.25/0.24
Estrone	0.11/0.08	0.26/0.15
Androstenedione	3.2/2.8	NC
Testosterone	0.19/0.06	NC
NC, no change.		



### Activin và follistatin

Activin được sản xuất bởi tế bào hạt. Chức năng cản tiết của nó giúp tăng biểu hiện thụ thể FSH trên tế bào hạt, kích thích tế bào hạt tăng sinh, điều chỉnh tổng hợp các hormone sinh dục. Trên trực hạ đồi, activin là đối vận với inhibin.

### Buồng trứng kiểm soát hoạt động của GnRH và gonadotropin

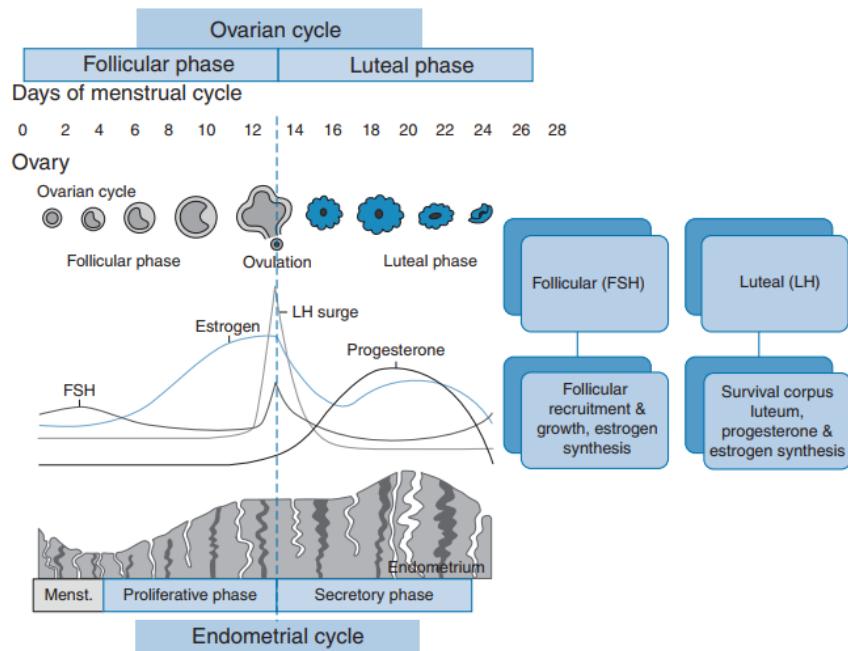
Estradiol và progesterone cho feedback lên cả hạ đồi và tuyến yên trước, inhibin chỉ có feedback lên tuyến yên trước.

### Pha tăng sinh (pha noãn nang)

Estradiol tăng dần tới giữa chu kỳ, FSH giảm dần. Khi estradiol đủ nồng độ cần thiết, nó tạo **feedback dương lên hạ đồi và tuyến yên trước**, tăng tần suất xung GnRH, tăng biểu hiện thụ thể GnRH ở tuyến yên, dẫn đến LH tăng tiết với tần số xung khoảng 90 phút, tạo ra đỉnh LH. Sau đó 24-36 giờ, (TBL là 36 giờ), hiện tượng phóng noãn xảy ra. Inhibin B được sản xuất bởi các nang có hốc, đạt đỉnh sau 4 ngày FSH đạt đỉnh giảm nồng độ đột ngột 2 ngày trước khi phóng noãn. Inhibin A tăng dần từ cuối pha nang noãn.

### Pha phân tiết (pha hoàng thể)

Progesterone tăng dần, **tạo feedback âm lên hạ đồi và tuyến yên**, làm giảm dần nồng độ LH. LH chịu trách nhiệm bảo vệ sự toàn vẹn của hoàng thể. Hoàng thể tiếp tục sản xuất estradiol và progesterone.

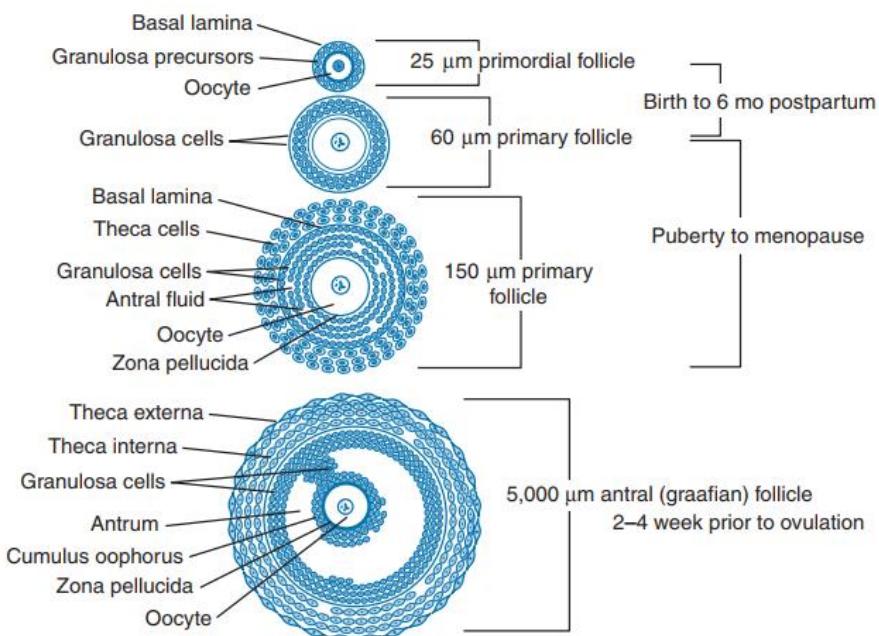


**Figure 9–4.** Hormonal events during the ovarian and endometrial cycles. Plasma concentrations of inhibins, estrogen, progesterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone (FSH) during the human menstrual cycle correspond to proliferative and secretory changes in the endometrium and to follicular development and ovulation.

### Phát triển noãn nang và sự tạo thành nang noãn ưu thế

Thai nhi

Từ tuần thứ 15, các tế bào sinh dục nguyên thủy tăng sinh và di cư đến gò sinh dục. Sau đó, chúng bắt đầu giảm phân, và dừng ở **prophase (tiền kì) của giảm phân một**, với bộ nhiễm sắc thể 2 X. Sau sinh, các tế bào trứng huy động các tế bào hạt bên cạnh, tạo thành các nang nguyên thủy. Khi đến tuổi sinh sản, chỉ còn khoảng 10% nang nguyên thủy.



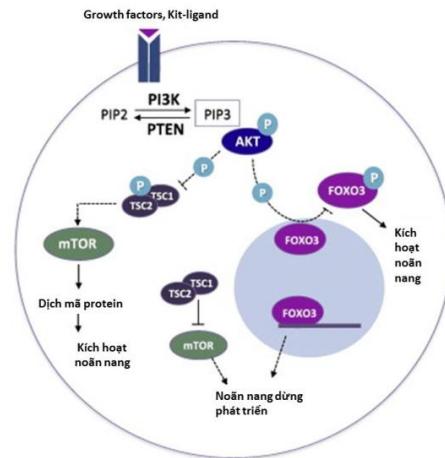
Độ tuổi sinh sản

## Võ Châu Hoàng Long – Y2015B – tổ 10

Có hai giai đoạn: Không phụ thuộc Gonadotropin (tiền hốc) và giai đoạn phụ thuộc gonadotropin (nang có hốc hay trưởng thành).

### Sự chiêu mộ nang noãn

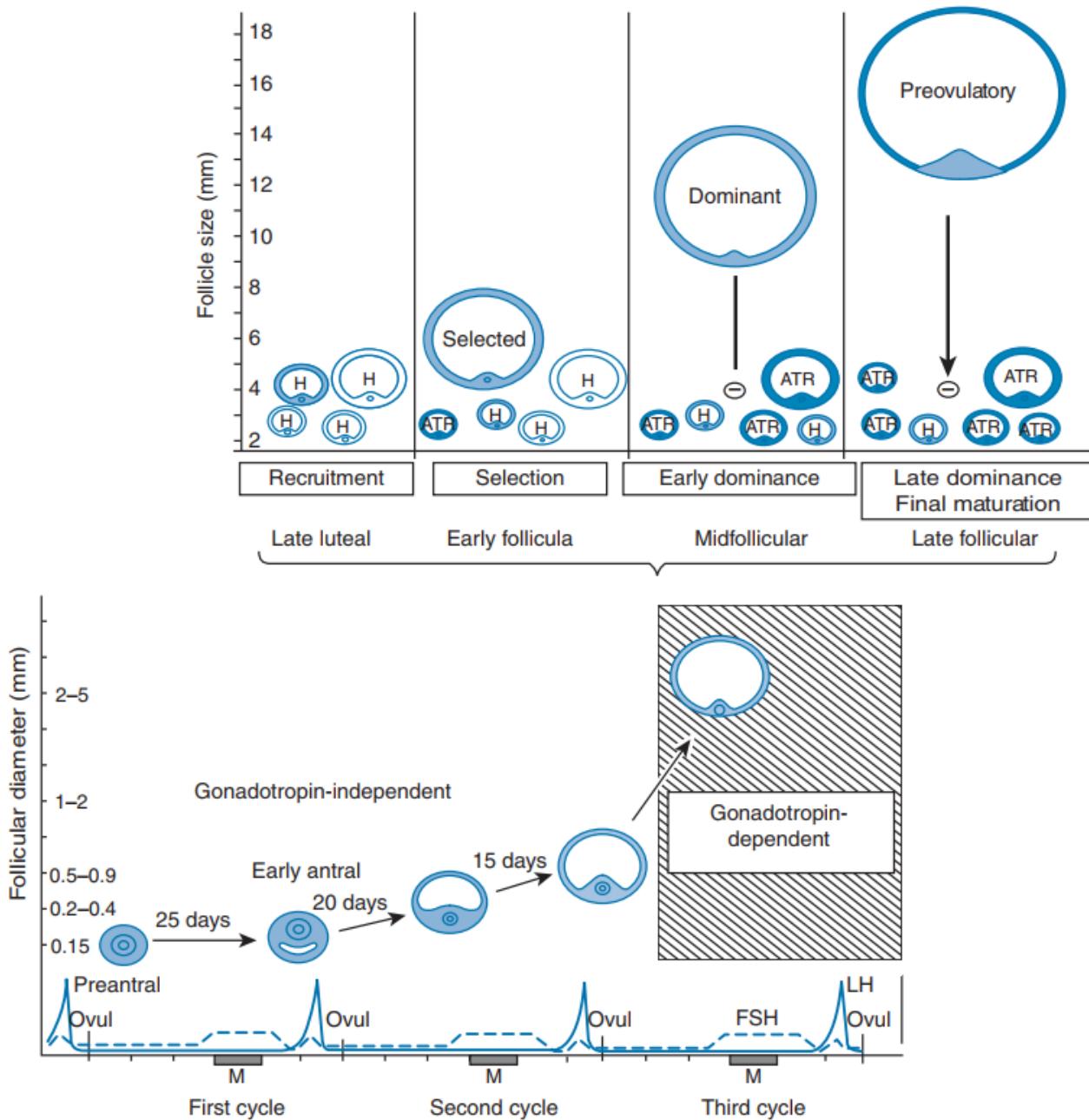
Vai trò của con đường PTEN/PI3K/Akt là quan trọng trong chiêu mộ nang noãn. **PI3K thúc đẩy con đường chiêu mộ bằng giải phóng chúng khỏi úc chế, thúc đẩy dịch mã.** Còn PTEN ngăn cản tiến trình này (PTEN – ProhibiT). **PI3K chuyển PIP2 thành PIP3, PIP3 lại khiến phosphoryl hóa FOXO3**, giúp giải phong tỏa DNA do FOXO3. Từ đó, **Akt được kích hoạt**, thúc đẩy dịch mã đưa nang noãn nguyên thủy vào quá trình chiêu mộ.



Hình 1: Con đường PTEN/PI3K/Akt

### Vai trò của AMH

AMH được sinh ra từ cả nang noãn nguyên thủy đã được chiêu mộ, từ tế bào hạt. Vì số lượng nang noãn đi vào chiêu mộ từ dự trữ nang có liên quan đến số lượng nang noãn còn, nên định lượng AMH có giá trị trong dự báo dự trữ buồng trứng. AMH không chế số lượng nang noãn đi vào chiêu mộ trong một chu kỳ, và kiềm hãm tốc độ phát triển nang noãn nhằm tránh chúng vào giai đoạn phụ thuộc gonadotrophin quá sớm. **AMH úc chế chiêu mộ noãn, bằng cách khiến cân bằng PTEN/PI3K nghiêng về PTEN, nghĩa là úc chế.**

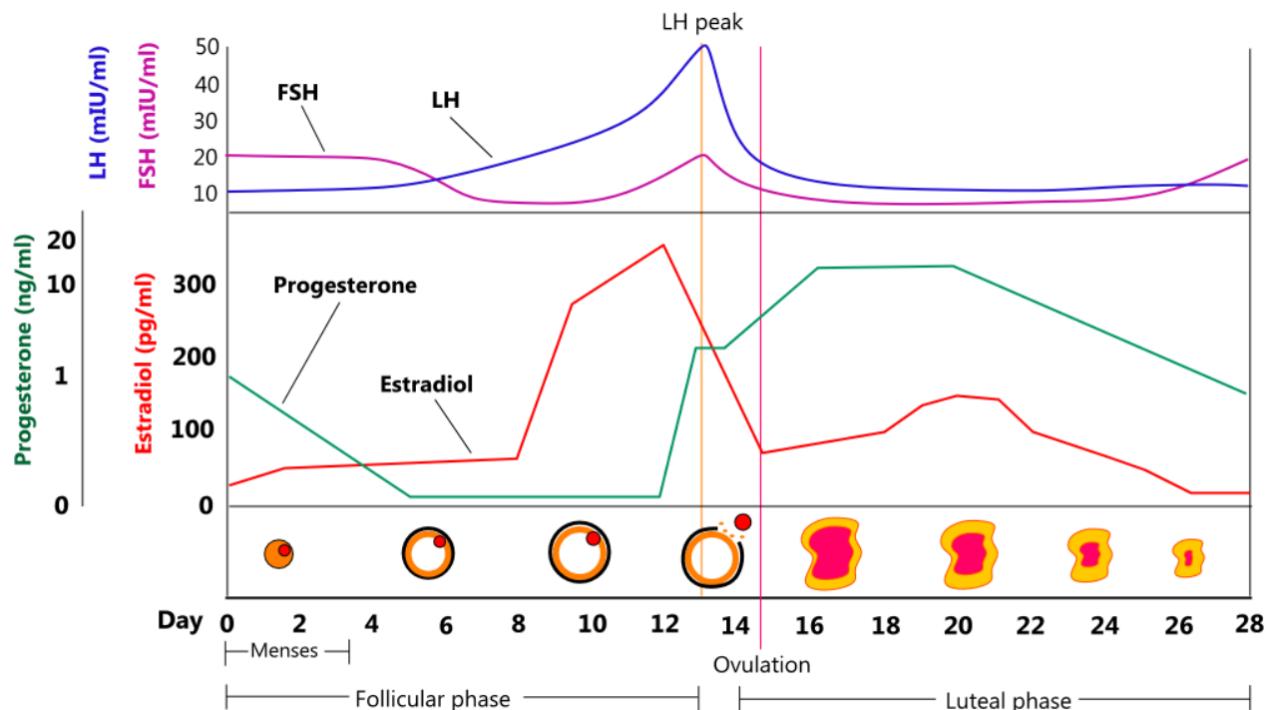


### Nồng độ các hormone trong chu kỳ

Tham khảo: [Reproductive hormones - Best Tests Issue 18 \(bpac.org.nz\)](http://bpac.org.nz), [Female hormone physiology \(straighthealthcare.com\)](http://straighthealthcare.com)

Hormone	Nồng độ sinh sản	Nồng độ mãn kinh	Ghi chú
Estradiol	12.5-498 pg/ml	0 - 55 pg/ml	
Progesterone	0.2 - 27 ng/ml	0.1 - 0.8 ng/ml	
FSH	3.5 - 21.5 mIU/ml	25.8 - 135 mIU/ml	
LH	2.4 - 95.6 mIU/ml	7.7 - 58.5 mIU/ml	

– Vào ngày thứ 3 chu kỳ,  **$FSH > 10-15 \text{ mUI/ml}$ ,  $\text{Estradiol} > 60 - 80 \text{ pg/ml}$**  gọi ý trù lượng buồng trứng thấp.



#### Reference range

The reference range for FSH and LH in adult females is:<sup>1</sup>

The reference range for FSH in adult males is 2 – 12 IU/L and for LH is 2 – 9 IU/L.<sup>1</sup>

Phase	FSH (IU/L)	LH (IU/L)
Early follicular	3 - 10	2 - 8
Mid-cycle peak	4 - 25	10 - 75
Post-menopausal	> 20	> 15
Pregnancy	< 1	2 - 9

#### Reference range

The adult female reference range for oestradiol is:<sup>1</sup>

Phase	Oestradiol (pmol/L)
Early follicular	< 300
Ovulatory surge	< 500 - 3000
Luteal surge	100 - 1400
Post-menopausal	< 200

# Võ Châu Hoàng Long – Y2015B – tò 10

## Reference range

Detecting ovulation – measured on day 20 – 23 of a normal 28 day cycle:

The reference range for progesterone in adult males is < 1 nmol/L.<sup>1</sup>

0 – 6 nmol/L	ovulation unlikely
7 – 25 nmol/L	ovulation possible
> 25 nmol/L	ovulation likely

**Table 1:** Recommended hormone tests in the general practice setting

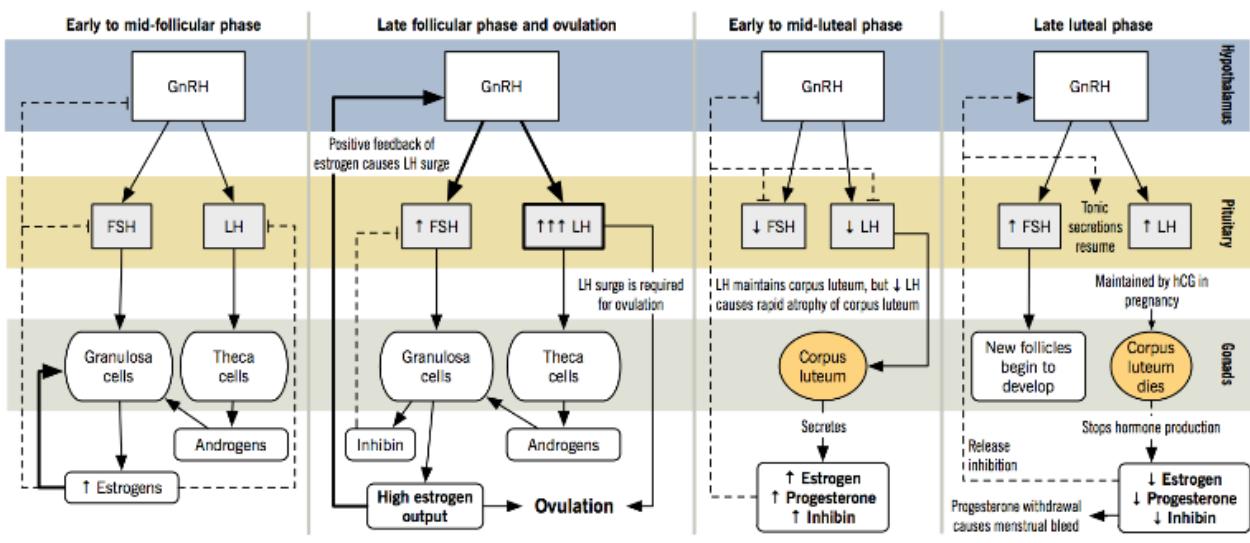
Clinical scenario	FSH	LH	Oestradiol	Prolactin	Testosterone	hCG	Notes
Primary amenorrhoea	✓	✓	✓	✓	✓	±	Also TSH and FT4. First exclude pregnancy where appropriate.
Secondary amenorrhoea or oligomenorrhoea	✓	✓	✓	±	±	✓	First exclude pregnancy. Tests dependent on suspected cause, may add TSH, FT4.
Menopause	±	-	-	-	-	-	Only consider if age < 45 years, hysterectomy or recently stopped ocp
Delayed puberty in males	✓	✓	-	✓	✓	-	Also TSH and FT4
Late-onset hypogonadism in males	±	±	±	±	✓	±	Add LH if low testosterone. Add FSH only if fertility concerns. Tests dependent on suspected cause. Add oestradiol and hCG if gynaecomastia is suspected.
Fertility in females with regular menstruation	✓	✓	✓	-	-	-	May add day 21 progesterone. If irregular menstruation, investigate as per secondary amenorrhoea.
Fertility in males	±	±	-	-	±	-	Following abnormal semen analysis. Add testosterone if hypogonadism suspected, followed by LH and FSH if low
Confirming pregnancy	-	-	-	-	-	✓	Urine test usually sufficient

**Key:** ✓ = recommended    ± = may be required    - = not usually required

## Hormonal regulation at various parts of the menstrual cycle

Eric Wong

Adapted from: Silverthorn Human Physiology 4E, figure 26-14



## BỆNH LÍ NGUYÊN BÀO NUÔI

### Định nghĩa thai trúng

Thai trúng (Hydatidiform moles hay molar pregnancy): sự tăng sinh bất thường của nguyên bào nuôi, với hình ảnh đại thể là các mô nhau bị thoái hóa thành các túi nước nhỏ hình chum nho, còn vi thể là các nguyên bào nuôi tăng sinh bọc lấy các túi nước. Thai trúng toàn phần (*complete*) không chứa mô của thai nhi, ngược lại là thai trúng bán phần (*partial*). Thai trúng có thể ở trong tử cung hay ngoài tử cung (vòi trứng với tỉ lệ khoảng 1.5 trên 1 triệu thai kí).

Thai trúng có nguồn gốc từ thụ tinh bất thường, với **tinh trùng luôn là nguyên nhân**. Thai trúng toàn phần có bộ nhiễm sắc thể 46, được thụ tinh bởi **1 tinh trùng không nhân và 2 tinh trùng, hoặc tinh trùng nhân đôi**. Thai trúng bán phần có bộ NST 69 hoặc 92 (*William thì chỉ có 69 thỏi*), do từ 1 trứng có nhân với 2 tinh trùng hoặc 1 tinh trùng sẽ nhân đôi, trứng có nhân. Trong thai trúng toàn phần, **bộ nhiễm sắc thể vẫn có nguồn gốc ty thể từ mẹ**. Thai nhi tồn tại chung với thai trúng bán phần không thể sống được (*nonviable*), và có nhiều dị tật khác nhau ảnh hưởng tới sự phát triển của thai.

Thai trúng xâm lấn (*invasive moles*) khi các nguyên bào nuôi xâm lấn vào cơ tử cung, gây ra chảy máu, vỡ, đau.

Do đó, bệnh lí nguyên bào nuôi là thuật ngữ chỉ một nhóm bệnh lí lớn liên quan đến nguyên bào nuôi, gồm thai trúng, ung thư nguyên bào nuôi, u tại vị trí nhau bám...

### Dịch tễ - yếu tố nguy cơ

Tỉ lệ thai trúng ở Việt Nam khoảng 1:200, với 15% diến tiến thành thai trúng xâm lấn, 5% diến tiến thành ung thư nguyên bào nuôi (Choriocarcinoma). Nguy cơ diến tiến ác tính cao hơn ở nhóm toàn phần, thấp hơn ở nhóm bán phần. Tỉ lệ diến tiến tăng sinh nguyên bào nuôi (gestational trophoblastic neoplasia) khoảng 15%, không giảm đi dù đã điều trị thai trúng sớm.

**TABLE 37-1.** Modified WHO Classification of GTD

#### Molar pregnancies

Hydatidiform mole

Complete

Partial

Invasive mole

#### Trophoblastic tumors

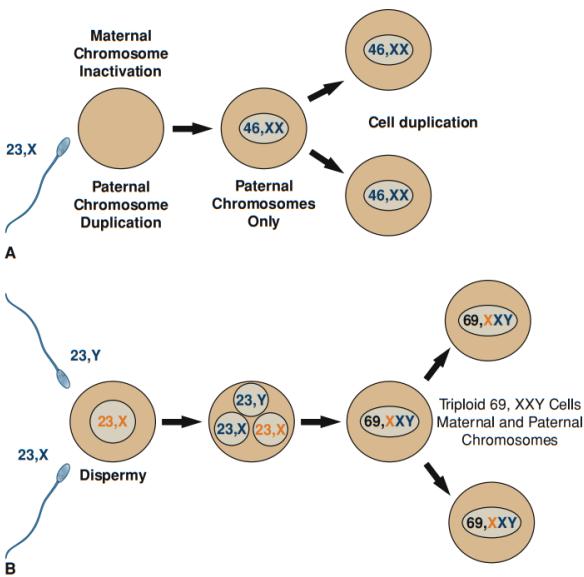
Choriocarcinoma

Placental site trophoblastic tumor

Epithelioid trophoblastic tumor

GTD = gestational trophoblastic disease; WHO = World Health Organization.

Modified with permission from Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014.



**FIGURE 37-2 A.** A 46,XX complete mole may be formed if a 23,X-bearing haploid sperm penetrates a 23,X-containing haploid egg whose genes have become “inactive.” Paternal chromosomes then duplicate to create a 46,XX diploid chromosomal complement solely of paternal origin. Alternatively, this same type of inactivated egg can be fertilized independently by two sperm, either 23,X- or 23,Y-bearing, to create a 46,XX or 46,XY chromosomal complement, again of paternal origin only. **B.** Partial moles may be formed if two sperm, either 23,X- or 23,Y-bearing, both fertilize a 23,X-containing haploid egg, whose genes have not been inactivated. The resulting fertilized egg is triploid. Alternatively, a similar haploid egg may be fertilized by an unreduced diploid 46,XY sperm.

**TABLE 37-2.** Features of Hydatidiform Moles

Feature	Complete Mole	Partial Mole
<b>Karyotype</b>	46,XX or 46,XY	69,XXX or 69,XXY
<b>Pathology</b>		
Fetus/embryo	Absent	Present
Villous edema	Diffuse	Focal
Trophoblastic proliferation	Can be marked	Focal and minimal
p57Kip2 immunostaining	Negative	Positive
<b>Clinical presentation</b>		
Typical diagnosis	Molar gestation	Missed abortion
Postmolar malignant sequelae	15%	4–6%

Tỉ lệ có thai nhi đồng thời với thai trứng khoảng 1 trên 20000 đến 100000 thai kì. Theo TBL thì **sẽ làm tăng nguy cơ diến tiến thành GTN**, còn trong **William thì nguy cơ diến tiến thành GTN ở tam cá nguyệt 1 là 16%, và tăng lên 21% nếu tiếp tục thai kì nhưng không có ý nghĩa thống kê**. Theo FIGO 2018, nguy cơ này tăng từ 15% lên 20, 27, tới 46%. Dĩ nhiên sẽ tăng các nguy cơ ở mẹ lên như tiền sản giật,... Do đó, có thể tiếp tục thai kì tới sinh nếu **karyotype bình thường, sức khỏe mẹ và thai đảm bảo**.

#### Yếu tố nguy cơ thai trứng toàn phần:

- **Tiền căn thai kì trước là thai trứng: tăng 10 lần.**
- Độ tuổi < 15 tuổi (tăng khoảng 2 lần) hoặc > 35 tuổi (> 45 tăng 5-10 lần): vì > 45 nguy cơ bất thường trứng xảy ra cao hơn.
- Tiền căn sảy thai tự nhiên ở thai kì trước: *tăng khoảng 2 lần*.
- Thiếu vitamin A và lượng carotene nhập thấp: cần nhiều nghiên cứu hơn.

#### Yếu tố nguy cơ thai trứng bán phần (William 3<sup>rd</sup> ed):

- Trình độ học vấn cao.
- Hút thuốc lá.
- Kinh nguyệt không đều.
- Tiền căn sản khoa chỉ có bé trai.

## Chẩn đoán

### Lâm sàng

Triệu chứng kinh điển của thai trứng là *xuất huyết âm đạo bất thường, thai nghén nặng, tử cung lớn hơn tuổi thai, và thai nghén thất bại sớm*. Tuy nhiên, những dấu hiệu kinh điển trên hiện nay hiếm gặp, do hiện nay thai trứng được chẩn đoán sớm hơn (**trung bình vào tuần thứ 12 so với 16-17 tuần vào những năm 70s**). Ngoài ra, các triệu chứng khác như tiền sản giật nặng khởi phát sớm, cường giáp, nang hoang tuyến (3-20cm) ngày xưa xuất hiện ở khoảng ¼ trường hợp, hiện nay rất hiếm gặp.

Thai trứng bán phần có triệu chứng chủ yếu là xuất huyết âm đạo bất thường và thai nghén thất bại sớm. β-hCG trước khi hút thấp hơn dạng toàn phần và thường < 100,000 mIU/mL.

Hiện nay, bất kì phụ nữ nào trong độ tuổi sinh sản, nghi ngờ có thai đều được định tính  $\beta$ -hCG và TVS nên tiếp cận ban đầu có thể dựa trên hai phương tiện này.

### Cận lâm sàng

#### Siêu âm qua ngả âm đạo

- Là phương tiện đầu tay để chẩn đoán, đặc biệt trong thai trứng toàn phần với hình ảnh điển hình là tổ ong (*honeycomb, snowstorm*), tuy nhiên, nếu siêu âm sớm thì có thể cho hình ảnh âm tính giả vì nguyên bào nuôi chưa có được hình ảnh đó (có lẽ là **tuần thứ 10**, vì sau **tuần 10**, các gai nhau mới thoái hóa nước).
- Theo RCOG, khả năng chẩn đoán của siêu âm tăng dần theo tuổi, nhìn chung là tỉ lệ phát hiện khoảng 56%.
- Hình ảnh trên siêu âm của thai trứng bán phần không đặc trưng:
  - o **Bánh nhau dày, úr dịch**, cùng với hình ảnh thai nhi. Chỉ có 20-30% có thể phát hiện qua siêu âm (*William 3<sup>rd</sup> ed*).
  - o **Các nang dịch ở bánh nhau**, túi thai có **đường kính ngang chia đường kính trước sau > 1.5** là hình ảnh gợi ý (*RCOG 2010*).

#### $\beta$ -hCG

hCG tăng rất cao trong thai trứng, tuy nhiên không phải luôn luôn như vậy, đặc biệt trong giai đoạn sớm (*William 3<sup>rd</sup>*). Vai trò của hCG quan trọng hơn ở việc theo dõi sau hút thai trứng. Định lượng  $\beta$ -hCG toàn phần được khuyến kích hơn hCG.

- Trong William, một mẫu xét nghiệm  $\beta$ -hCG âm tính sau khi hút đủ để loại trừ khả năng diễn tiến thành GTN ở hầu hết bệnh nhân.
- $\beta$ -hCG  $> 100$  hoặc  $> 1000$  mUI/mL tùy thai trứng bán phần hay toàn phần:
  - o Tham khảo Uptodate 2021, **nếu định lượng  $\beta$ -hCG  $> 100\ 000$  mUI/mL thì phải siêu âm ngay để xem có thai đôi hay thai trứng không**. Nếu không có thì làm lại sau 1 tuần, làm lại siêu âm và  $\beta$ -hCG để loại trừ khả năng có đa thai hay bệnh lí nguyên bào nuôi đồng thời.
- **Tương quan giữa  $\beta$ -hCG hay hCG với dạng thai trứng:**

#### Mô bệnh học

Đối với thai trứng toàn phần:

- Trong sảy thai giai đoạn sớm, **sảy thai thoái hóa nước** (*hydropic abortus*) có thể có hình ảnh giống thai trứng, nhưng dương tính với gene **p57Kip2**.
- Hình ảnh các gai thoái hóa nước có thể chưa xuất hiện trước tuần thai thứ 10, và chất nền thai trứng chỉ là mạch máu.
- Có 2 tiêu chuẩn sau: (1) tăng sinh nguyên bào nuôi, (2) gai nhau thoái hóa nước (*hydropic villi*). Và không thấy mô thai.

Đối với thai trứng bán phần, có ≥ 3 tiêu chuẩn sau:

- (1) Có hai loại gai nhau khác nhau.
- (2) Gai nhau phì đại, không đều, méo mó (dysmorphic) với nguyên bào nuôi.
- (3) Gai nhau phì đại, tạo hang (cavitated) ( $\geq 3-4$  mm).
- (4) Tăng sinh/Không điển hình nguyên bào – hợp bào nuôi.

#### Loạn sản trung mô bánh nhau – Placental Mesenchymal Dysplasia

- Được chẩn đoán lần đầu năm 1991 bởi Moscoso với hình ảnh: Nhau phì đại với các gai nhau thoái hóa nước và hình ảnh giả thai trứng bán phần ("Massive hydrops of placental stem villi and pseudopartial mole")
- Placental mesenchymal dysplasia shows *stem villous cystic dilation* and *vesicle formation*, *placentomegaly*, and *vascular abnormalities*.
- Pathophysiology: when **1 ovum is fertilized by 2 spermatozoa** or involves a single ovum and spermatozoa with **a maternal nondisjunction error** during the first meiotic division.
- Nguy cơ: Tăng nguy cơ IUGR, thai lưu, Hội chứng BeckWith-Wiedemann, transient neonatal diabetes mellitus, paternal uniparental disomy 6, trisomy 13, and Klinefelter syndrome.
- Hình ảnh học:
  - Siêu âm: bánh nhau dày có các vùng giảm âm, không có hoặc có dòng máu tốc độ thấp trong vùng đó.
  - **MRI:** Có thể góp phần phân biệt bằng cách: PMD thì nằm trong nhau ở chung túi thai, còn thai trứng toàn phần (song thai) thì nằm ở ngoài túi thai (Radiopaedia).
  - β-hCG: Thường ở trong giới hạn bình thường theo tuổi thai.
  - Mô học: có sự phì đại gai nhau với mạch máu dãn lớn, nhưng không có sự tăng sinh nguyên bào nuôi.
  - Miễn dịch học: **Dương tính với p57Kip2**
  - Diễn tiến: Không cần phải bỏ thai, tuy nhiên cần tư vấn kĩ lượng bệnh nhân về các nguy cơ trên.

Ngoài ra, có thể **làm karyotype để phân biệt thai trứng toàn phần và bán phần**, độ chính xác 100%.

Miễn dịch – gen

Gen **p57Kip2 đặc trưng di truyền theo mẹ**, do đó, thai trứng toàn phần sẽ âm tính, còn thai trứng bán phần sẽ dương tính.

### Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn vàng là **giải phẫu bệnh mô nhau**.

### Phân loại nguy cơ thai trúng

Vì nguy cơ diễn tiến thành GTN, nên molar pregnancy được phân thành nguy cơ cao diễn tiến thành GTN để điều trị dự phòng. Tuy nhiên, hiện tại chưa có một bảng phân loại thống nhất. Khi phân loại thai trúng nguy cơ cao, **khả năng diễn tiến tới GTN tăng hơn gấp đôi, lên 30-50%**.

#### *Thai trúng nguy cơ cao trong thai trúng toàn phần*

Trong William, bệnh nhân có các yếu tố sau được phân thành nhóm high-risk for GTN development: (1) thai trúng toàn phần, và có các yếu tố sau (2) > 40 tuổi, (3) Tiền căn thai trúng, (4) β-hCG tilter quá cao trước khi nạo hút.

Theo Uptodate 2021 (*dựa vào bảng gốc của Bagshawe 1976, Berkowitz 1995, Goldstein 1981*), thai trúng nguy cơ cao bao gồm **có ≥ 1 trong 5 yếu tố sau:**

- (1) Tử cung to hơn tuổi thai,
- (2) β-hCG > 100 000 mUI/mL (đặc biệt > 170,000 mUI/mL),
- (3) Nang hoàng tuyến > 6 cm,
- (4) > 40 tuổi (nguy cơ từ 30-60%),
- (5) Tiền căn: GTD, cường giáp, thuyên tắc do nguyên bào nuôi, tiền sản giật,...

**Risk scoring system for the prediction of GTN in women with molar pregnancy\***

Prognostic factor	Score			
	0	1	2	3
U/S diagnosis	Partial	Complete	Recurrent	
	not more than			
Uterine size for GA (months)	1	> 1	> 2	> 3
		> 50,000 to <	> 100,000 to <	>
hCG level (mIU/mL)	< 50,000	100,000	1,000,000	1,000,000
Diameter of theca lutein cysts (cm)	-	< 6	< 6 to < 10	> 10
Patient age (years)	-	< 20	≥ 40	> 50
Medical complications**	-	≥ 1	-	-

\*From [Berkowitz 1987](#)

Low risk is defined as a score of < 4; high risk is defined as a score ≥ 4

U/S: ultrasound; GA: gestational age, hCG: β-human chorionic gonadotrophin.

\*\* hyperemesis, hyperthyroidism, pre-eclampsia, trophoblastic embolisation, disseminated intravascular coagulation.

*(Phác đồ Tùy Dữ có)*

Thời điểm chẩn đoán vào tam cá nguyệt một hay hai không ảnh hưởng đến nguy cơ này.

Tuy nhiên, khi khởi động điều trị dự phòng sớm, sẽ tăng nguy cơ thai trúng kháng thuốc, làm chậm trễ điều trị GTN, và tác dụng phụ nhiều hơn nên điều trị dự phòng không được khuyến cáo

thường quy ở châu Âu và Hoa Kỳ (*William 3<sup>rd</sup>*). Việc lựa chọn hóa trị hỗ trợ cần cá thể hóa. Với những bệnh nhân mà điều kiện không cho phép theo dõi (bệnh nhân có thể tự ý bỏ theo dõi), như nhà xa, điều kiện kinh tế khó khăn, có thể nên lựa chọn hóa trị dự phòng nếu có nguy cơ cao. Những bệnh nhân có ý thức tốt, theo dõi dễ dàng, theo dõi β-hCG có vẻ là lựa chọn tốt hơn cho bệnh nhân.

Theo RCOG, ở những thai kì thất bại tự nhiên, nếu không gửi nhau đến giải phẫu bệnh, thì cần thiết phải thử Quickstick lại sau 3 tuần để đảm bảo rằng không có bệnh nguyên bào nuôi tồn tại. Những trường hợp thai kì phá thai nội khoa hay ngoại khoa, thì không cần gửi giải phẫu bệnh thường quy khi đã có kết quả siêu âm trước đó nhận diện được các thành phần của thai. (Khuyến cáo là nên gửi, nhưng không thường quy vì tỉ lệ phát hiện thấp, siêu âm mà thấy phôi thai trước đó làm bằng chứng cũng đủ).

### Điều trị

**Nạo hút thai** là lựa chọn đầu tay trong điều trị thai trứng toàn phần, cân nhắc thay đổi nếu thai trứng bán phần kèm thai nhi sống được và kích thước thai làm thay đổi khả năng nạo hút thai. Trong trường hợp đó, cân nhắc sử dụng thuốc.

Ở những bệnh nhân đã đẻ con, đặc biệt là nhóm thai trứng nguy cơ cao, có thể lựa chọn cắt tử cung. Cần lưu ý là cắt tử cung không ngăn cản được di căn nếu điều đó đã xảy ra trước khi cắt tử cung. Nhưng, **cắt tử cung có thể giảm nguy cơ diến tiến thành GTN tới 10%**.

**Không khuyến cáo dùng thuốc phá thai nội khoa (mifepristone, misoprostol)** vì theo lý thuyết có nguy cơ gieo rắc nguyên bào nuôi vào tĩnh mạch và thuyên tắc mạch khi sử dụng thuốc co cơ tử cung (do cơ tử cung co sít đẩy mô vào khoảng mạch máu). Trong thai trứng toàn phần, không hiện diện mạch máu và không có kháng nguyên anti-D nên dự phòng anti-D là không cần thiết, ngược lại thai trứng bán phần là cần thiết trước khi nạo hút. Tuy nhiên, chẩn đoán thai trứng toàn phần có thể chỉ được chẩn đoán sau giải phẫu bệnh, nên sử dụng anti-D thường quy cho bệnh nhân trước khi nạo hút (ở Việt Nam không cần vì tỉ lệ anti-D thấp, ở châu Âu vì Rh(-) cao nên khuyến cáo thường quy).

### Chuẩn bị và kĩ thuật hút nạo thai trứng.

*Theo phác đồ Từ Dũ 2019*

- Trước thủ thuật:

- Xét nghiệm: CBC, ĐMTP, nhóm máu, AST, ALT, Creatinine máu, TSH, ECG, điện giải đồ, glucose máu, X-quang ngực thẳng, TPTNT.
- Chuẩn bị bệnh nhân:
  - Tư vấn cho BN và người thân: Loại bệnh, phương pháp điều trị.
  - Khám chuyên khoa nếu cần.
  - Truyền máu nếu cần.

- Khám tiền mê.
- Xét nghiệm tiền hóa trị trước 1 ngày vô hóa chất.
- Tiêm Anti-D nếu bệnh nhân có Rh (âm).
- **Hiệu chỉnh biến chứng của thai trứng** (do β-hCG quá cao):
  - **Cường giáp:** β-blockers: atenolol 25-50 mg khởi đầu, titrated tới 200 mg, giữ nhịp tim trong mỗ < 80 lần/phút. Propranolol IV có thể xài.
  - **Tiền sản giật:** Không khuyến cáo dùng MgSO<sub>4</sub> thường quy, nên cân nhắc trên từng bệnh nhân để giảm nguy cơ đột quy.
  - Cần nhớ rằng cường giáp hay tiền sản giật đều trở về như bình thường khi điều trị xong thai trứng.
- Trong thủ thuật:
  - Kháng sinh dự phòng: Doxycycline, Cephalexin, Cefodroxil.
  - Tiền mê/ gây mê: Diazepam và Sufentanil.
  - Nếu CTC đóng: nong CTC đến số 8-12.
  - Hút thai trứng bằng ống Karman 1 van hay 2 van, hút sạch buồng tử cung
    - Khi hút sạch lòng, lúc di chuyển ống hút sẽ có cảm giác lợn cợn, không trơn láng như trước đó.
  - Sử dụng thuốc co hồi tử cung: truyền tĩnh mạch dung dịch có pha oxytocin.
    - Ngay trước khi kết thúc thủ thuật, sẽ tiêm Oxytocin 5UI x 4 ống, pha vào 500 ml Glucose 5% đang chảy.
  - Lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm mô học: mô trứng, mô nhau.
- Sau thủ thuật:
  - Theo dõi sinh hiệu, tổng trạng, co hồi tử cung tốt, ra huyết âm đạo, đau bụng.
  - **Tái khám sau 3 ngày**, nếu thấy tử cung ứ dịch trên siêu âm vì ứ dịch hay thai trứng, nạo lại kiểm tra.
  - Theo dõi diễn tiến của β-hCG: Mỗi tuần cho đến khi âm tính 3 tuần liên tiếp, sau đó mỗi tháng cho đến khi âm tính trong 3 tháng liên tiếp.
    - Tối thiểu 6 tháng đối với nguy cơ thấp, 12 tháng đối với nguy cơ cao (BV Từ Dũ).

### **Chỉ định và điều kiện hóa trị trong thai trứng.**

**Hóa trị trong thai trứng là hóa trị dự phòng để giảm diễn tiến thành GTN**, nên hóa trị cho thai trứng nguy cơ cao, và cả thể hóa điều trị. Tuy nhiên, tăng nguy cơ kháng thuốc nếu diễn tiến thành GTN sau này. Nên lựa chọn ở những đối tượng nhà xa, không có khả năng theo dõi. Còn những đối tượng tuân thủ tốt, theo dõi dễ dàng, thì cũng không cần hóa dự phòng. Nguy cơ thấp không có giá trị.

Hóa trị dự phòng với **MTX và Actinomycin D** đều giảm có ý nghĩa tỉ lệ diến tiến thành GTN giữa nhóm nghiên cứu (lần lượt là 14.3% và 13.8%) so với nhóm chứng (lần lượt là 47.4% và 50%).

Phác đồ hóa trị: Xử dụng Methotrexate hoặc Actinomycin D.

#### Chống chỉ định:

- **WBC < 3 K/mL, Neu < 1500/mL, hoặc PLT < 100 K/mL.**
- **AST hoặc ALT > 100 UI/L.**
- Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định riêng của MTX.

Thuốc	Liều	Phác đồ	Theo dõi hiệu quả
Methotrexate	0.4 mg/kg/ngày IV hoặc IM	Tối đa 25 mg/ngày.  Dùng 5 ngày liên tục.  Có thể lặp lại chu kì sau 14 ngày.	
	1 mg/kg/ngày Hoặc 50 mg/m <sup>2</sup> /ngày	Ngày 1, 3, 5, 7.  Bổ sung vào ngày 2, 4, 6, 8: Folinic acid 0.1 mg/kg IM, hoặc uống 15 mg/ngày  Lặp lại chu kì sau 14 ngày.	
Actinomycin D	12 mcg/kg, hoặc 0.5 mg/ngày	5 ngày liên tục IV.	Thay thế cho MTX ở người có men gan cao.

#### Thời điểm bắt đầu hóa trị bổ sung

- Hầu hết các nghiên cứu đều hóa trị liệu trước khi nạo hút thai trứng, chỉ một vài nghiên cứu như Limpong-sanurak 2001 (có giải phẫu bệnh), Kashimura 1986, Koga 1968 là hóa trị liệu ở giữa tuần thứ 1 và thứ 3 sau nạo hút.
- Kết quả so sánh các nghiên cứu cho thấy đường như sử dụng hóa trị liệu trước khi nạo hút chưa tốt hơn sau khi nạo hút, vì có khoảng 10% bệnh nhân chẩn đoán thai trứng trên siêu âm, nhưng giải phẫu bệnh là sảy thai thoái hóa nước (*non-molar hydropic abortions*).

Bên cạnh hóa trị, còn có những cách khác làm giảm nguy cơ diến tiến thành GTN sau:

- Nạo hút lần 2, trong vòng 1 tuần sau lần 1 (thực hiện ở Nhật Bản).
- **Vitamin A:** cho thấy có thể thúc đẩy nguyên bào nuôi apoptosis. Được thực hiện ở Indonesia, với liều 200,000 IU/ngày, chưa rõ thời gian sử dụng (2/30 ở nhóm dùng vitamin A, 10/30 ở nhóm chứng). Tuy nhiên cần nghiên cứu nhiều hơn.

#### Theo dõi lâm sàng khi hóa trị.

Theo dõi các tác dụng bất lợi của hóa trị để có hướng xử trí phù hợp.

### Theo dõi hậu thai trúng

#### *Diễn tiến sau nạo hút*

##### *Triệu chứng tim mạch hô hấp*

- Những bệnh nhân được điều trị trong tam cá nguyệt 1 thường không có triệu chứng.
- Nếu được điều trị trong tam cá nguyệt 2, có 2% bệnh nhân có các triệu chứng tim mạch-hô hấp như khó thở, đau ngực, thở nhanh, nhịp tim nhanh.
- Nếu sau khi hút, bệnh nhân có các triệu chứng gợi ý nguy kịch hô hấp, cần nghi ngờ và điều trị thuyên tắc nguyên bào nuôi.
- X-quang ngực thường thấy thâm nhiễm lan tỏa đối xứng 2 bên, khám nghe rale lan tỏa, dễ nhầm lẫn với di căn phổi. Tuy nhiên, nếu hỗ trợ hô hấp tuần hoàn tốt thì triệu chứng sẽ thoái lưu trong hầu hết các trường hợp sau 48 – 72 giờ vì nồng độ hCG giảm.

##### *Nang hoàng tuyén*

Nang hoàng tuyén thường thoái triển từ từ sau 2 đến 4 tháng khi hCG giảm. Cần lưu ý, nếu nang hoàng tuyén quá to gây ra triệu chứng thì có thể hút dịch qua thành bụng dưới hướng dẫn của siêu âm để giảm kích thước.

Theo dõi lâm sàng để phát hiện ra xoắn u buồng trứng hay nang hoàng tuyén vỡ để xử lí cấp cứu kịp thời.

#### *Theo dõi diễn tiến của hCG*

##### ❖ Vì sao phải theo dõi?

- hCG là biểu hiện của sự xuất hiện nguyên bào nuôi trong cơ thể. Nếu  $\beta$ -hCG giảm tốt về âm tính, có thể đảm bảo diễn tiến bệnh tốt cho bệnh nhân.
- Nhằm phát hiện ra sự phát triển của u nguyên bào nuôi thai kì GTN.
- hCG tồn tại hay tăng sau khi nạo hút chủ yếu do nguyên bào nuôi đã xâm lấn tử cung nên không thể lấy hết được khi nạo hút, ngoài ra, một phần nhỏ do nguyên bào nuôi đã di căn chỗ khác.
- Được làm lại sớm nhất vào lúc 48h sau khi hút nạo.

##### ❖ Diễn tiến bình thường của hCG

- Loại hCG tốt nhất để theo dõi: *hyperglycosylated forms of hCG* (FIGO 2018).
- Định lượng  $\beta$ -hCG hoặc hCG hàng tuần cho đến khi âm tính 3 tuần liên tiếp.
  - o Mốc 3 tuần âm tính liên tiếp vì lúc này nguy cơ mắc GTN giảm < 1% ở thai trứng toàn phần, và thấp hơn nữa ở thai trứng bán phần.

- Sau đó, định lượng  $\beta$ -hCG mỗi tháng cho đến khi **âm tính 3 tháng liên tiếp** (thai trứng toàn phần), hoặc **1 tháng âm tính (thai trứng bán phần)** sau đó không cần theo dõi nữa (Uptodate 2021).
- FIGO 2018 khuyến cáo: (1) Với thai trứng bán phần, thì chỉ cần thêm 1 xét nghiệm hCG **sau 1 tháng hCG về bình thường**, (2) Với thai trứng toàn phần, xét nghiệm **hCG mỗi tháng trong vòng 6 tháng** sau khi hCG về bình thường.
- Với dữ liệu từ nghiên cứu của Charing Cross Hospital England (Uptodate) thì nguy cơ diễn tiến thành GTN sau khi hCG đã âm tính là **0.35% và 0.03%** lần lượt với thai trứng toàn phần và bán phần.
- **hCG giảm > 10% giữa mỗi lần định lượng sau 4 lần xét nghiệm trong 3 tuần liên tiếp.** Cụ thể là: N1, N7, N14, N21.
  - **TBL:** Giảm ít nhất 1 cơ số mũ Logarit cơ số 10. Ví dụ ban đầu là  $\log 10^5 = 5$ , thì sau 1 tuần phải còn  $\log 10^4 = 4$ .
- Tốc độ giảm hCG cũng đóng vai trò dự đoán khả năng hết bệnh so với khả năng diễn tiến thành GTN của thai trứng: (*Uptodate 2021*)
  - Nếu hCG về bình thường trong vòng 56 ngày thì nguy cơ diễn tiến thành GTN khoảng 1:1159 so với 1:308 ở nhóm về bình thường sau 56 ngày. (thai trứng toàn phần).
  - Đối với thai trứng bán phần, xu hướng trên cũng quan sát được với tỉ lệ lần lượt là 1:4002 và 1:2792.

#### ❖ *Diễn tiến nghỉ ngờ GTN của hCG*

Khi hCG diễn tiến bình thường hay tăng đều cần trọng vì có thể bệnh nhân đã mắc GTN.

- **hCG tăng:** Tăng  $> 10\%$  qua 3 giá trị trong ít nhất 2 tuần (ví dụ N1, 7, 14).
- **hCG bình nguyên:**  $\geq 4$  giá trị chênh lệch trong khoảng  **$\pm 10\%$  trong ít nhất 3 tuần** (ví dụ N1, 7, 14, 21).
  - hCG ở ngưỡng thấp (<200 mUI/mL): Trường hợp hiếm gặp là GTN thê im lặng, định nghĩa là **hCG ở ngưỡng thấp  $\geq 3$  tháng sau hút thai trứng nhưng không có bất kỳ hình ảnh hay lâm sàng của GTN**. Có thể không cần điều trị, nhưng cần theo dõi chặt chẽ vì khoảng 6-10% diễn tiến thành GTN hoạt động. Cần được tư vấn và tránh thai tốt, và có thể lựa chọn điều trị.

#### Tư vấn ngừa thai hậu thai trứng

**COCs và bao cao su được lựa chọn, trong đó bao cao su là an toàn nhất không liên quan đến diễn tiến bệnh, nhưng hiệu quả tránh thai thấp.** COCs không can thiệp với  $\beta$ -hCG, cũng đã có

bằng chứng chứng minh không tăng nguy cơ PSTT, hiệu quả tránh thai cao. **LNG-IUD hiệu quả cao, có thể sử dụng, nhưng phiền toái lớn nhất là liên quan đến xuất huyết âm đạo bất thường.**

**POPs và COCs** theo Uptodate thì xài ngay từ đầu được.

## U NGUYÊN BÀO NUÔI – GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA

Tăng sinh nguyên bào nuôi thai kì là nhóm bệnh lí chỉ sự xâm lấn (*aggressive invasion*) nội mạc và cơ tử cung bởi nguyên bào nuôi, bao gồm thai trứng xâm lấn, ung thư nguyên bào nuôi, u nguyên bào nuôi tại vị trí nhau bám, u nguyên bào nuôi dạng biểu mô (epithelioid trophoblastic tumor). Tuy nhiên, ít khi GTN chẩn đoán bằng mô học, mà thường được chẩn đoán bằng β-hCG và điều trị lâm sàng.

Thai trứng xâm lấn (*invasive moles*): Nguyên bào nuôi và gai nhau xâm nhập vào cơ tử cung, thỉnh thoảng ở vùng chậu, cạnh cơ tử cung và thành âm đạo. Thường chỉ xâm lấn tại chỗ, ít có xu hướng di căn.

Ung thư nguyên bào nuôi thai kì (*gestational choriocarcinoma*): Ban đầu, nguyên bào nuôi xâm lấn cơ tử cung, sau đó di căn theo đường máu – bạch huyết. Thường không có cấu trúc gai nhau, gây ra các triệu chứng xuất huyết, hoại tử, xâm lấn mạch máu. **Tỉ lệ xuất hiện ở thai kì không phải thai trứng khoảng 1:30000, 2/3 là ở thai kì đủ tháng, 1/3 là ở sảy thai hay phá thai.** Ở những nhóm này, xuất huyết âm đạo bất thường là triệu chứng thường gặp nhất, nên nếu nó kéo dài > 6 tuần thì cần xét nghiệm β-hCG để loại trừ có thai trở lại hay GTN.

PSTT (*Placental-site trophoblastic tumor*) có thể xảy sau bất cứ dạng thai kì nào, nhưng thường nhất là sau một thai kì đủ tháng. Biểu hiện lâm sàng là tình trạng xuất huyết tử cung bất thường kéo dài hàng tháng đến vài năm, và chỉ được chẩn đoán sau có kết quả sinh thiết nội mạc tử cung. PSTT có xu hướng thâm nhiễm chủ yếu trong tử cung, chỉ lan tràn vào giai đoạn trễ và có nồng độ β-hCG thấp. **PSTT không nhạy với hóa trị**

U nguyên bào nuôi dạng biểu mô (*epithelioid trophoblastic tumor*): Các tăng sinh thành nốt. Hiếm gặp.

### **Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng sinh nguyên bào nuôi hậu thai trứng**

#### **Theo FIGO 2018, tiêu chuẩn chẩn đoán GTN hậu thai trứng**

- |  |
|--|
| (1) β-hCG tồn tại bình nguyên qua 4 lần định lượng mỗi tuần liên tiếp trong 3 tuần: Ví dụ Ngày 1, 7, 14, 21. |
| (2) β-hCG tăng dần trong 3 lần định lượng mỗi tuần liên tiếp, trong 2 tuần: Ví dụ Ngày 1, 7, và 14.          |
| (3) Chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư nguyên bào nuôi.   |

Chẩn đoán GTN hầu như dựa vào lâm sàng và sự thay đổi của nồng độ hCG, không nhất thiết phải có giải phẫu bệnh.

Đánh giá di căn là cần thiết với: khám vùng chậu, X-quang ngực, siêu âm bụng chậu, hoặc CT-scan ngực – bụng – chậu.

- X-quang ngực tuy không phát hiện được những vi nốt di căn, nhưng nếu vi nốt thì không ảnh hưởng tới tiến trình bệnh. Nếu thấy được trên X-quang ngực phải CT-scan/MRI ngực ngay.
- Bất thường ở thần kinh trung ương thường chỉ có khi có triệu chứng như đau đầu,...
- Di căn thường gặp nhất theo thứ tự giảm dần: **Phổi (80%), âm đạo (30%), vùng chậu (20%), gan (10%), não (10%).**

### Đánh giá nguy cơ của GTN

Đánh giá nguy cơ của GTN là cao hay thấp nhằm định hướng tiên lượng, theo dõi và điều trị. GTN nguy cơ cao có nhiều khả năng kháng hóa trị liệu 1 thuốc, nên cần phải hóa trị kết hợp ngay từ đầu.

*Phân tầng nguy cơ theo WHO*, nguy cơ thấp là ≤ 6 điểm, chiếm khoảng 95% bệnh nhân; nguy cơ cao là ≥ 7 điểm. Ngoài ra, FIGO 2018 còn định nghĩa nguy cơ rất cao là nhóm có ≥ 13 điểm, hay nhóm có di căn não, gan nhưng không đáp ứng hóa trị với lựa chọn thuốc hàng một.

*Phân tầng nguy cơ theo NIH* gồm 2 nhóm:

(1) Bệnh nguyên bào nuôi không di căn khi không có bất kì bằng chứng nào của di căn.

(2) Bệnh nguyên bào nuôi di căn:

- Tiên lượng tốt: khi không có bất kì yếu tố nguy cơ nào của tiên lượng xấu.

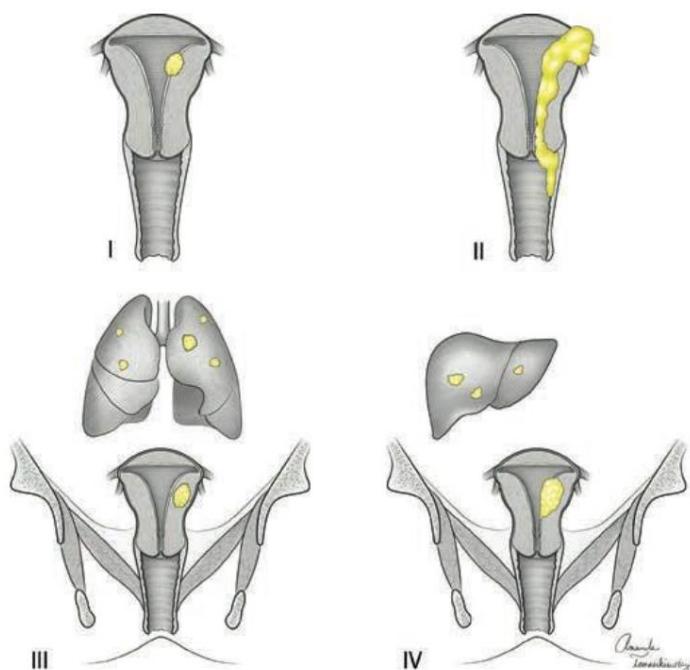
- **Tiên lượng xấu:** Khi có bất kì 1 yếu tố dưới đây:

- Thời gian từ lúc có thai đến mắc bệnh < 4 tháng.
- β-hCG trước điều trị < 40 000 mUI/mL.
- Thai kì trước không phải thai đủ tháng.
- Chưa từng hóa trị trước đây.
- **Không có di căn não hoặc gan (có thể di căn phổi).**

**TABLE 2** WHO scoring system based on prognostic factors.

WHO risk factor scoring with FIGO staging	0	1	2	4
Age	<40	>40	—	—
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion	Term	
Interval from index pregnancy, months	<4	4–6	7–12	>12
Pretreatment hCG mIU/mL	<10 <sup>3</sup>	>10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	>10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	>10 <sup>5</sup>
Largest tumor size including uterus, cm	—	3–4	≥5	—
Site of metastases including uterus	Lung	Spleen, kidney	Gastrointestinal tract	Brain, liver
Number of metastases identified	—	1–4	5–8	>8
Previous failed chemotherapy	—	—	Single drug	Two or more drugs

To stage and allot a risk factor score, a patient's diagnosis is allocated to a Stage as represented by a Roman numeral I, II, III, or IV. This is then separated by a colon from the sum of all the actual risk factor scores expressed in Arabic numerals e.g. Stage II:4, Stage IV:9. This Stage and score will be allotted for each patient.



**FIGURE 37-10** International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging of gestational trophoblastic neoplasia.

**TABLE 3** EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy.

Regimens	
Regimen 1	
Day 1	
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 30 min
Actinomycin-D	0.5 mg intravenous bolus
Methotrexate	100 mg/m <sup>2</sup> intravenous bolus 200 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 12 h
Day 2	
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 30 min
Actinomycin-D	0.5 mg intravenous bolus
Folinic acid rescue	15 mg intramuscularly or orally every 12 h for four doses (starting 24 h after beginning the methotrexate infusion)
Regimen 2	
Day 8	
Vincristine	1 mg/m <sup>2</sup> intravenous bolus (maximum 2 mg)
Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> intravenous infusion over 30 min
The two regimens alternate each week	

## Điều trị

*U nguyên bào nuôi nguy cơ thấp*

Ưu tiên điều trị với đơn hóa trị: MTX hoặc actinomycin D. Theo FIGO 2018, đối với những người u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp với điểm 5-6, có thể xem xét hóa trị đa thuôc.

Chỗ này là ≥ 40 tuổi.

FIGO 2000 phân giai đoạn dựa vào vị trí của u. Gồm 4 giai đoạn:

- GD I: Chỉ ở thân tử cung
- GD II: Lan tới phần phụ hay âm đạo, nhưng vẫn ở bộ phận sinh dục.
- GD III: Lan tới phổi, có thể có ở bộ phận sinh dục hay không.
- GD IV: Di căn vị trí khác, có ở phổi hay không.

Phối hợp giữa FIGO và WHO thì giai đoạn của FIGO đứng trước, số điểm WHO đứng sau. **Ví dụ như giai đoạn I:9.**

### Box 3 First-line single agent chemotherapy regimens for low-risk gestational trophoblastic neoplasia.

- MTX-FA 8-day regimen (50 mg MTX intramuscularly on days 1,3,5,7 with folinic acid 15 mg orally 24 hours after MTX on days 2,4,6,8); repeat every 2 weeks.
- MTX 0.4 mg/kg (max. 25 mg) intravenously or intramuscularly for 5 days every 2 weeks.
- Actinomycin D pulse 1.25 mg/m<sup>2</sup> intravenously every 2 weeks.
- Actinomycin D 0.5 mg intravenously for 5 days every 2 weeks
- Others: MTX 30–50 mg/m<sup>2</sup> intramuscularly weekly, MTX 300 mg/m<sup>2</sup> infusion every 2 weeks

Abbreviations: MTX-FA, methotrexate-folinic acid.

### Box 4 Salvage therapies.

- EP-EMA (etoposide, cisplatin, etoposide, methotrexate and actinomycin-D)
- TP/TE (paclitaxel, cisplatin/paclitaxel, etoposide)
- MBE (methotrexate, bleomycin, etoposide)
- VIP or ICE (etoposide, ifosfamide, and cisplatin or carboplatin)
- BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)
- FA (5-fluorouracil, actinomycin-D)
- FAEV (flouxuridine, actinomycin-D, etoposide, vincristine)
- High-dose chemotherapy with autologous bone marrow or stem cell transplant
- Immunotherapy with pembrolizumab

Sau khi β-hCG trở lại bình thường, hóa trị thêm 2-3 chu kỳ để giảm nguy cơ tái phát. Tỉ lệ khỏi bệnh chung xấp xỉ 100%.

*U nguyên bào nuôi nguy cơ cao*

Diễn tiến điều trị thành công cũng lên đến 95%.

Các phác đồ điều trị xem bảng bên.

#### *Điều trị theo TBL*

Dựa trên phân loại NIH.

- GTN chưa di căn: Hóa trị liệu đơn thuần, kèm hoặc không kèm cắt tử cung, hiệu quả tránh tái phát tối 100%.
- GTN di căn, tiên lượng tốt: Có thể khởi đầu bằng đươn hóa trị, kèm cắt tử cung, tái phát <5%.
- GTN di căn, tiên lượng xấu: Cần đa hóa trị với MAC hoặc EMA/CO, tỉ lệ sống còn lên đến 84%. PT cắt tử cung có vẻ không liên quan đến tiên lượng.