

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 kiểm có màu. Mốc 80 ml được lấy do nghiên cứu thấy phụ nữ mất > 80 ml hằng tháng có sự giảm đáng kể các *chỉ số sắt 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 hằng ngày như: giảm chất lượng làm việc lúc có kinh, không muốn đi làm khi có kinh vì ngại ngừng, 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 1/2 - gần đầy băng): x5
- Nặng (ướt đầy 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) Nếu chảy máu tràn băng ứ đọng (flooding): x5.

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

- Trong William 3rd ed, nghiên cứu của Higham 1990 cho thấy $PBAC \geq 100$ tương ứng với lượng máu mất ≥ 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		
Tần suất kinh	Thường xuyên	> 38 ngày
	Bình thường	24-38 ngày
	Không thường xuyên (thưa)	< 24 ngày
Thời gian	Bình thường	≤ 8 ngày
	Kéo dài	> 8 ngày
Variation Chênh lệch giữa các chu kỳ kinh	Đều	≤ 7 ngày: 26-41 tuổi ≤ 9 ngày: < 26, > 41 tuổi.
	Không đều	> 7 ngày từ 26-41 tuổi > 9 ngày.
Thể tích	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 kỳ kinh, có thể:

- **Polyyps 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 lý 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 arteriovenous malformations (AVMs), khuyết sọ 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 thích 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 ^{5,28} 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.⁴³ and Kouides et al.⁴⁴

Theo FIGO 2018, thì u xơ 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 use of pharmacological agents used for anticoagulation and those thought to interfere with ovulation
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 LÝ AUB

Table 2. Medical Treatment Regimens ↵

Drug	Source	Suggested Dose	Dose Schedule	Potential Contraindications and Precautions According to FDA Labeling*
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†	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‡	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§ 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.

†Other combined oral contraceptive formulations, dosages, and schedules also may be effective.

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

§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 gợn ý đang mất máu cấp, nhưng CBC có Hb quá thấp, $< 7-8 \text{ g/dL}$ 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:

○ **Ưu tiên:** conjugated estrogen 25 mg IV mỗi 4-6 giờ đến khi ngừng chảy máu (ở Từ Dũ không có).

○ **Lựa chọn khác:** COCs có chứa 35 mcg EE x 3 lần/ngày trong 7 ngày.

○ **Nếu chống chỉ định estrogen:** lựa chọn medroxyprogesterone 20 mg uống 3 lần mỗi ngày trong 7 ngày.

○ 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:

○ **Lưu ý:** nếu nghi ngờ AUB-L S0, S1, S2 thì không làm D&C vì chảy máu nặng thêm thôi.

○ 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^{a,b}

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

^aAgents given orally except where noted as IV.

^bFor anemic patients, initiate oral iron supplements.

^cIf IV forms required, transition patients to oral agents once bleeding is improved.

^dAntiemetics may aid nausea.

^eOral 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.

Diễn hình khi nhân tế bào bình thường, không diễn 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 diễn hình quan trọng hơn mức độ phức tạp.

Loại GPB	Đơn giản diễn hình	Phức tạp diễn hình	Đơn giản không diễn hình	Phức tạp không diễn hình
Đặc điểm GPB	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, mô tuyến chiếm >50% . 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.
Nguy cơ ung thư	1%	3%	8%	29%
Cơ chế	Kích thích với estrogen quá đáng			
Yếu tố thuận lợi	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/m²
- (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.
- Kỹ 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 kỹ thuật mù, tuy nhiên, đơn giản hơn, áp dụng được ở bệnh nhân ngoại trú, không cần giảm đau/gây tê.

(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.
- Bề 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 bề 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 (≥ 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 ≥ 11 mm hoặc có các hình ảnh nghi ngờ ác tính như dày không đều, úng 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 tuýp 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 3rd ed, ở lứa tuổi này, NMTC không vượt quá 4 mm, 8 mm lần lượt vào ngày 4 và 8 của chu kì kinh, nhưng mức độ dao động trong chu kì 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 để, 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 ngắt quãng chỉ nên cho tăng sin 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.

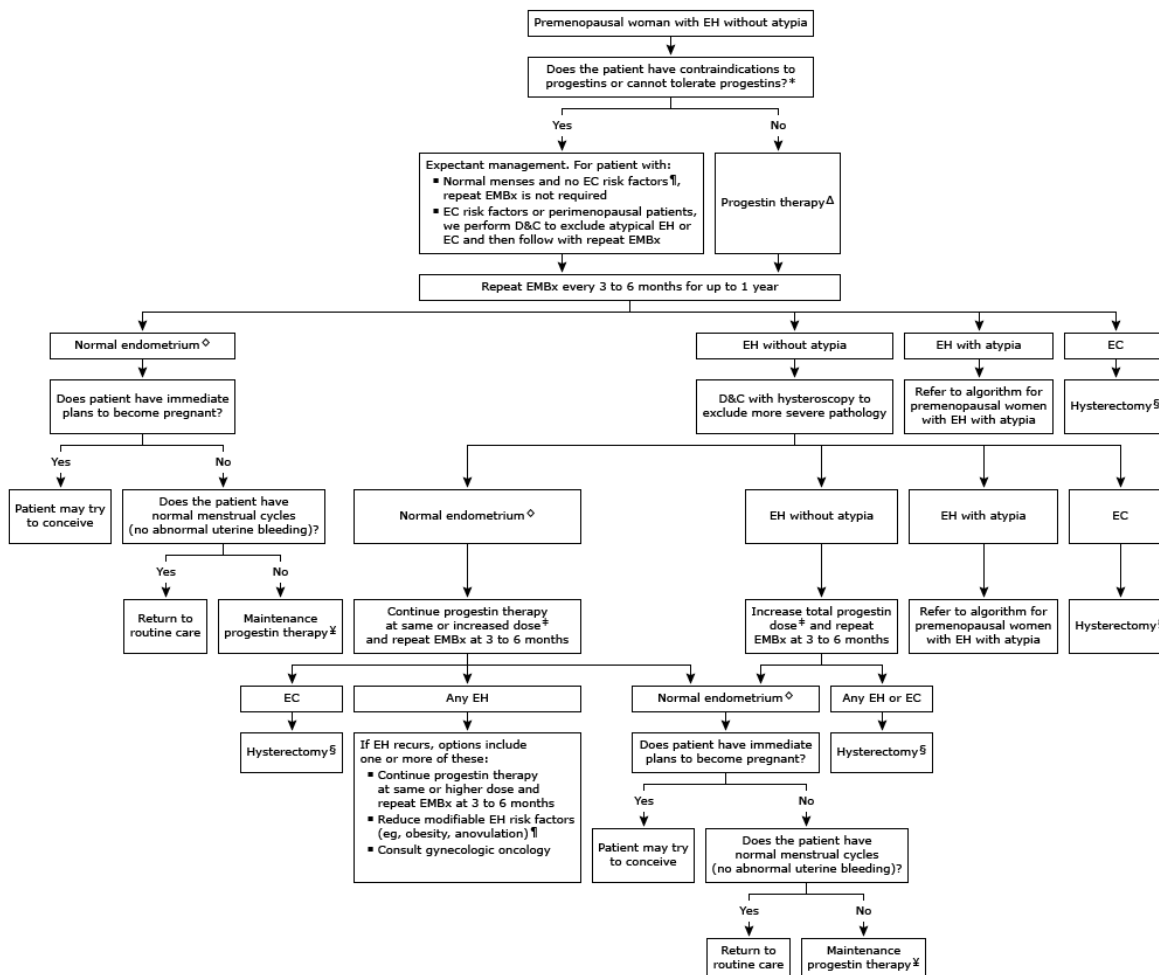
Progestins là lựa chọn chính cho cả tăng sinh NMCT điển hình hay không điển hình. Tuy nhiên, trong tăng sinh NMTC không điển hình, cần xem xét ngoại khoa ưu tiên cân nhắc khi phụ nữ đã mãn kinh, đủ con và không còn nguyện vọng sinh thêm (dĩ nhiên đối với tăng sinh điển hình thì chọn cắt cũng được).

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 progestin 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.

Δ 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.

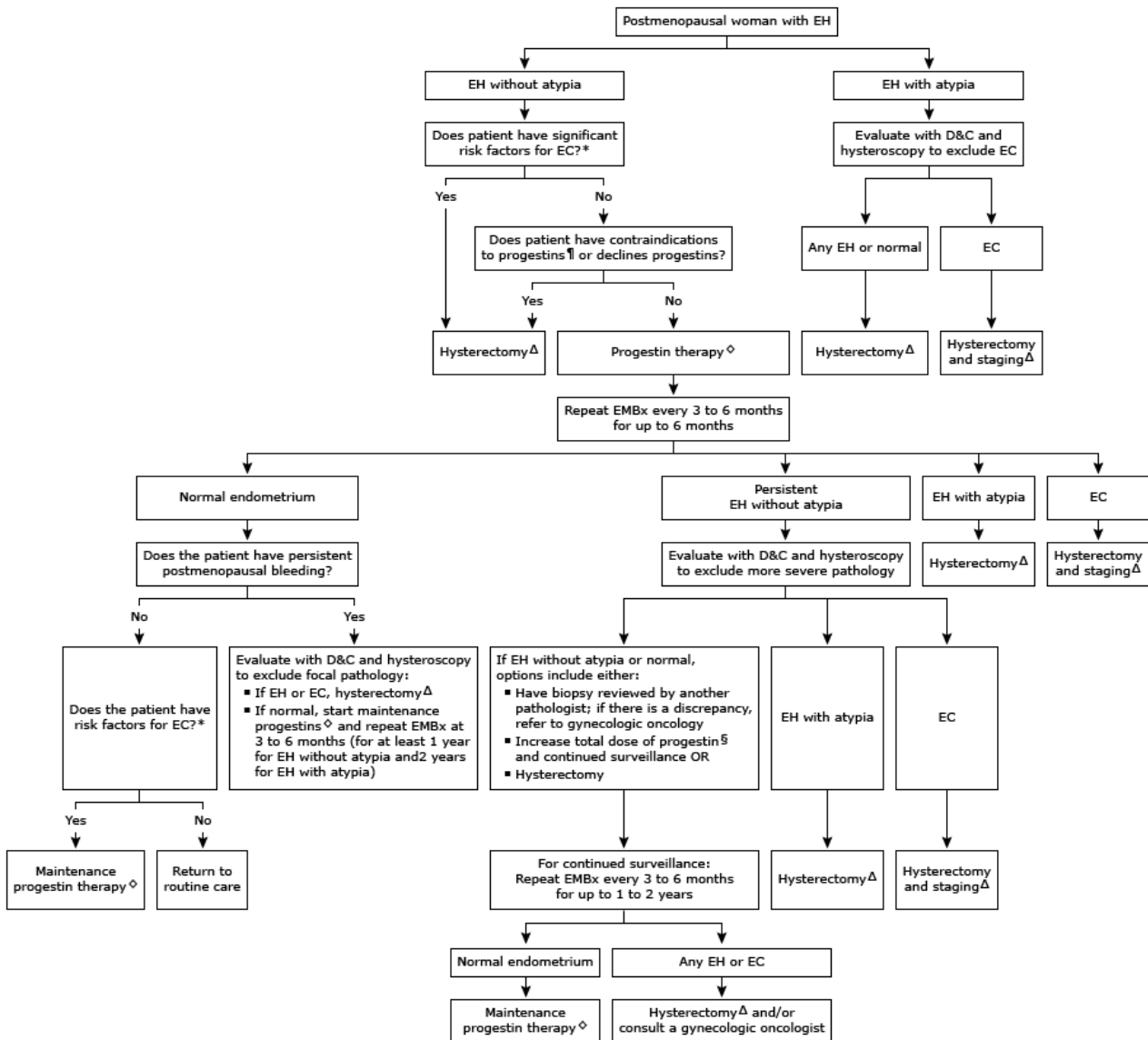
‡ If on LNG 52, add oral progestin. If on oral progestin, change to LNG 52, add LNG 52, increase oral dose, or use more potent agent.

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**.
 - o 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^{a,b}

Agent	Brand	Dosage	Study
LNG-IUS	Mirena	5-yr intrauterine use	Shaaban, 2011
COCs	Table 5-7 ^c	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 ^d	Lysteda	1.3 g, 3 times daily × 5 d	Lukes, 2010
NSAID ^d			
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

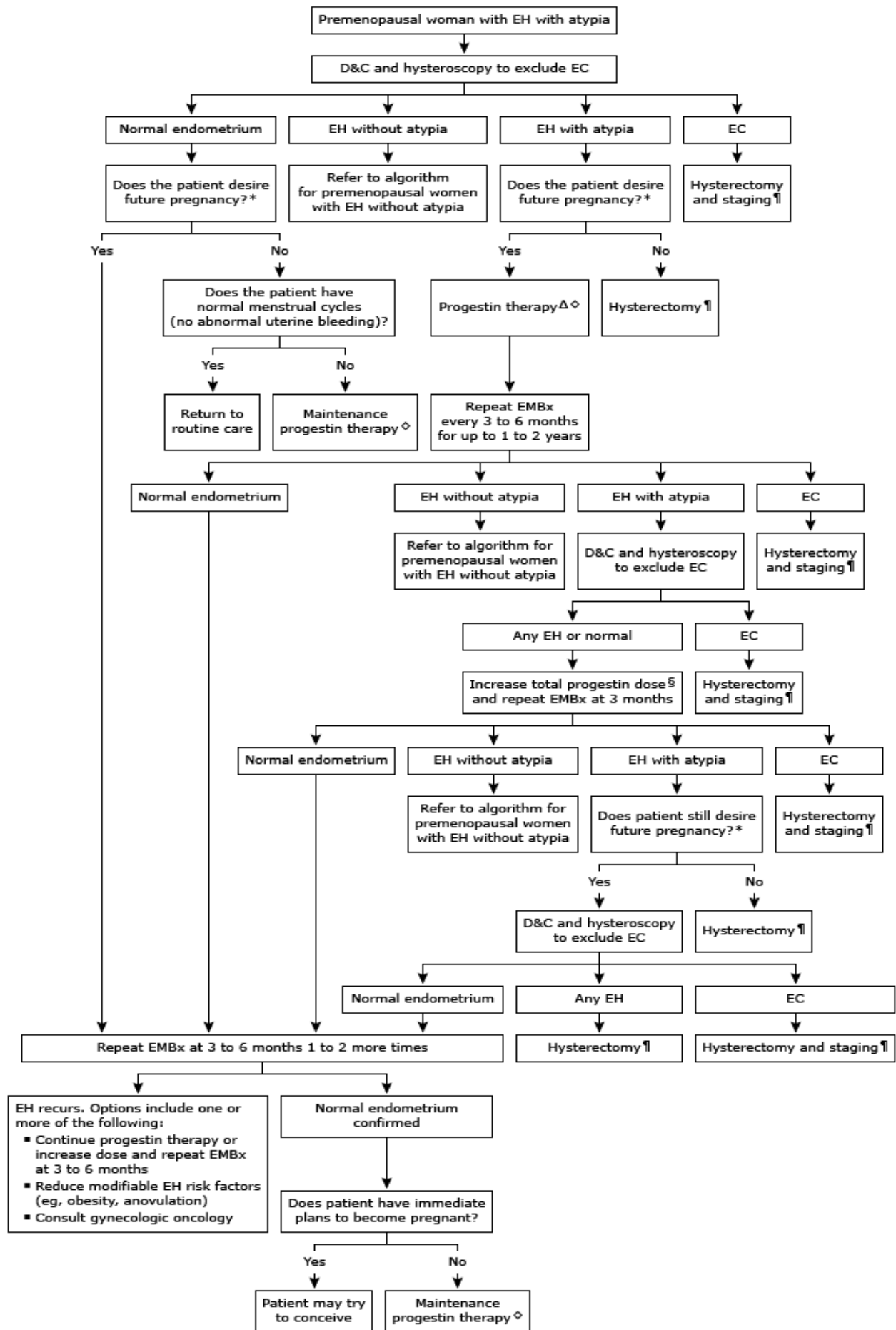
^aAll agents are administered orally except GnRH agonists, DMPA, and LNG-IUS.

^bFor anemic patients, also initiate oral iron supplementation.

^cSee Table 5-7, p. 120.

^dBegin 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 gặp, 20-40%.
- Bốn nguyên nhân:
 - (1) Sảy thai: *Thường gặp nhất, 15-20%*.
 - (2) Thai ngoài tử cung: Hiếm gặp ~ 2%.
 - (3) Bệnh nguyên bào nuôi: Tỉ suất 1:200 ~ 0.5% ở VN.
 - (4) Xuất huyết do sự làm tổ của phôi.
 - 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 khối 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 TỬ CUNG BẤT THƯỜNG TUỔI DẬY THÌ

Điều trị

Xuất huyết cơ năng

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 tảng: 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 (*Promegestron, Norgestrol*).

Phương pháp dùng estrogen phối hợp progesterone:

- Chỉ ứng dụng khi xuất huyết là nặng, nội mạc “loang lổ 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 tục 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 thành 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 mỏ 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 lý nội tiết, (3) bệnh lý 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 $Hb \leq 7 \text{ g/dL}$.
- 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:

- Tỷ 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.

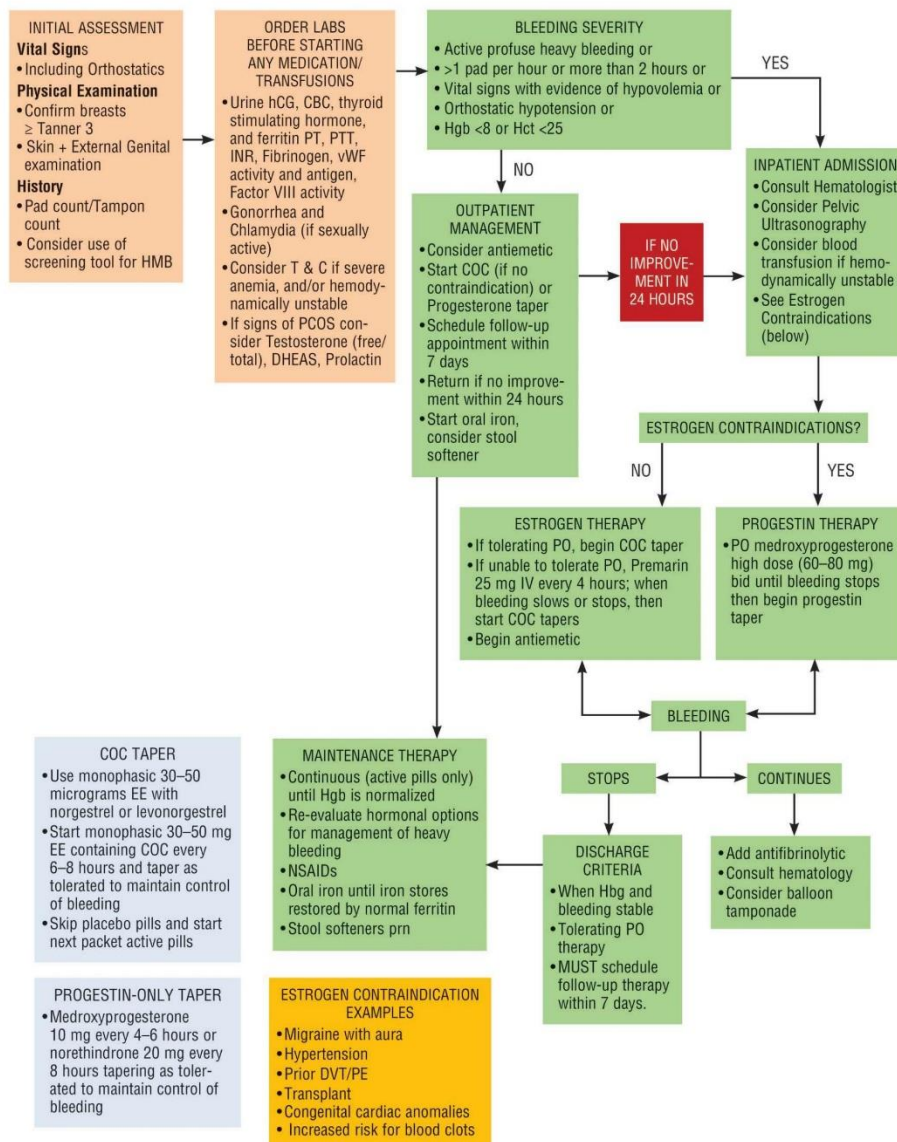


Figure 2. Approaches to Testing and Management. (Adapted from Ely JW, Kennedy CM, Clark EC, Bowdler NC. Abnormal uterine bleeding: a management algorithm. J Am Board Fam Med 2006;19:590–602.). Abbreviations: bid, two times a day; CBC, complete blood cell count; COC, combined oral contraceptive; DHEAS, 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 LÝ 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?

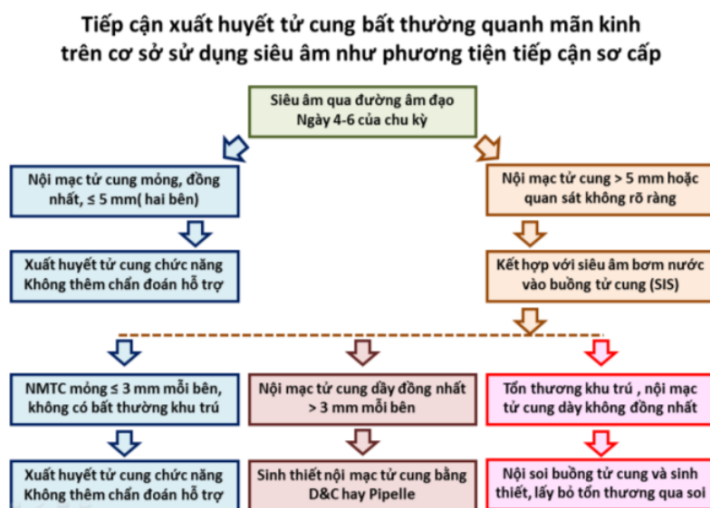
Nghiên cứu ở phụ nữ hậu mãn kinh cho thấy, nếu **nội mạc $\leq 6\text{mm}$ và không có chảy máu**, thì giá trị tiên đoán âm gần 99.94% đối với một ung thư nội mạc tử cung và tăng sinh phức tạp.

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 $\leq 4\text{mm}$, 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 tử 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.



Lưu đồ 1: Lưu đồ tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh trên cơ sở dùng 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 TPHCM

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** (tuyến 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/thiếu kinh ở bệnh nhân đã có kinh trước đây, được định nghĩa là **có < 9 chu kì 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 x length x width x 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 **AIs (leutrozone)** hoặc kết hợp **chlomiphene với metformin**. RAT2021, thầy giảng **leutrozone** 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, **Cyproterone 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 ng/mL): U tuyến yên, hoặc dùng các thuốc như TCAs, ức chế H₂, 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 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 trục trên.
 - **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 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 ống 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.