Cập nhật điều trị Lạc Nội mạc tử cung: Điều trị nội khoa hay ngoại khoa?

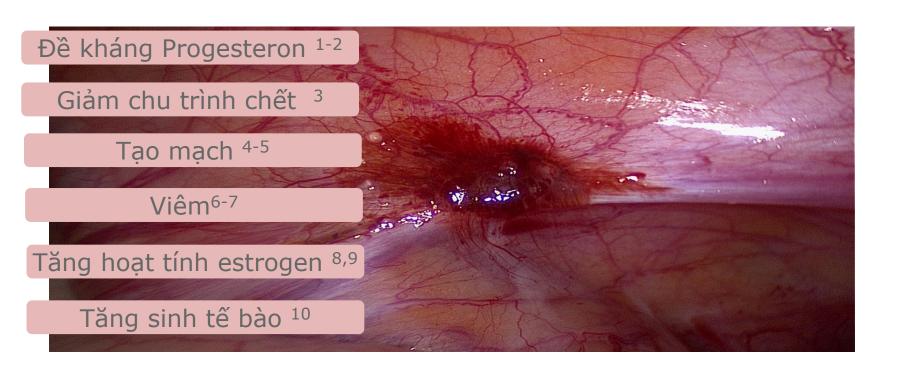
BS Âu Nhựt Luân

Định nghĩa bệnh lý Lạc Nội Mạc Tử Cung (LNMTC)

"LNMTC: hiện diện của *mô giống nội mạc tử cung* ở bên ngoài tử cung gây ra phản ứng viêm, mãn tính. Trong khi một số phụ nữ bị triệu chứng đau và/hoặc kèm vô sinh, trong khi một số khác hoàn toàn không có triệu chứng. Tỉ lệ chính xác của LNMTC từ 2-10% trong dân số nữ chung nhưng lên đến 50% trong số phụ nữ vô sinh.



Cơ chế bệnh sinh của Lạc Nội Mạc Tử Cung?



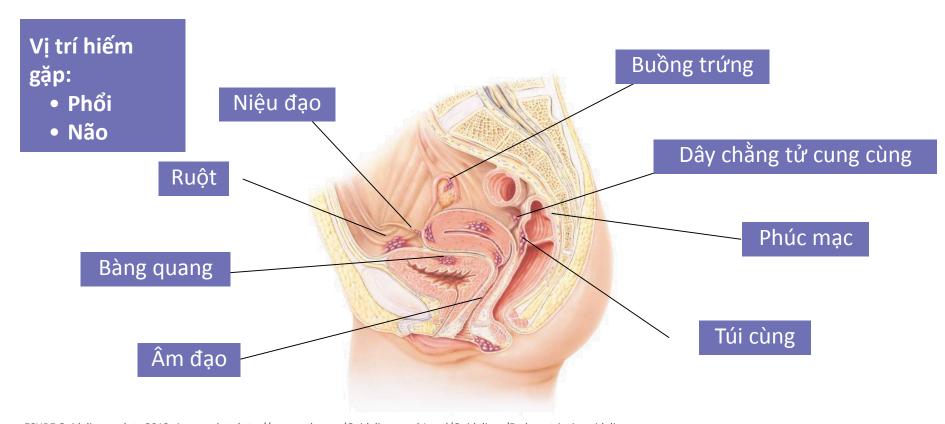
- 1. Attia et al., JCEM 2000;85:2897-2902
- 2. Bulun et al., Sem Reprod Med 2012;30:39-45
- 3. Gebel et al., Fertil Steril 1998;69:1042-47;
- 4. Crosin et al., Fertil Steril 2009;92:1214-20
- 5. Takehara et al., Hum Patho 2004;35:1396-75

- 6. Hornung et al., JCEM 1997;82:1621-8
- 7. Osteen et al., Sem Reprod Endocrinol 1996;14:247-55;
- 8. Bulun NEJM 2009:360:268-79
- 9. Xue Q, et al,, Biol Reprod 2007;77:681-7.
- 10. Béliard A, Fertil Steril 2004;82:80-5.

Những vị trí thường gặp trong bệnh lý LNMTC

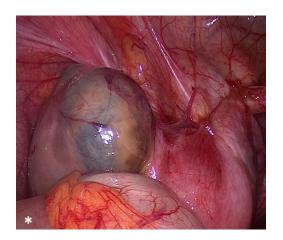
"LNMTC được tìm thấy trong hầu hết các mô của cơ thể. Triệu chứng phụ thuộc vào vị trí mô tổn thương"

ESHRE guideline update 2013



ESHRE Guideline update 2013; Accessed at: http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx

Các loại LNMTC



LNMTC buồng trứng

- Những nang màu sô-cô-la chứa máu và mô vụn
- Có thể gây giảm khả năng sinh sản bằng cách giảm số lượng nang và gây viêm tại chỗ



LNMTC phúc mạc

- Cấy mô nội mạc trên bề mặt phúc mạc
- Thường chỉ phát hiện được qua nội soi



LNMTC thâm nhiễm sâu

 Thâm nhiễm sâu vào lớp phúc mạc (>5mm)

^{*}Image provided courtesy of Prof. Michael Mueller, Bern, Switzerland

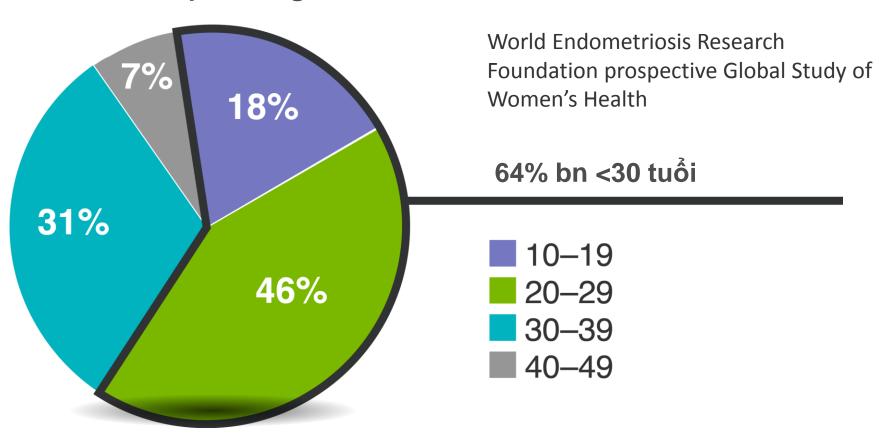
^{**}Image provided courtesy of Prof. Andreas D. Ebert, Berlin, Germany.

^{***}Image provided courtesy of Dr Mauricio S Abrao, Sao Paulo University, Brazil.



LNMTC ảnh hưởng đến những năm tháng đẹp nhất của người phụ nữ

Độ tuổi đến tư vấn lần đầu khi có triệu chứng



Nnoaham KE et al. Fertil Steril 2011; 96: 366-373.

Đau là triệu chứng thường gặp nhất ¹

- Thống kinh
 - Triệu chứng được ghi nhận nhiều nhất
 - Thống kinh nặng gợi ý nhiều đến khả năng LNMTC²
- Đau khi giao hợp
 - Thường gặp ở vị trí phúc mạc (88%) và âm đạo trực tràng $(100\%)^3$
- Đau vùng chậu mãn tính
- Không có mối liên quan rõ rệt giữa mức độ đau và độ lan rộng của bệnh ¹

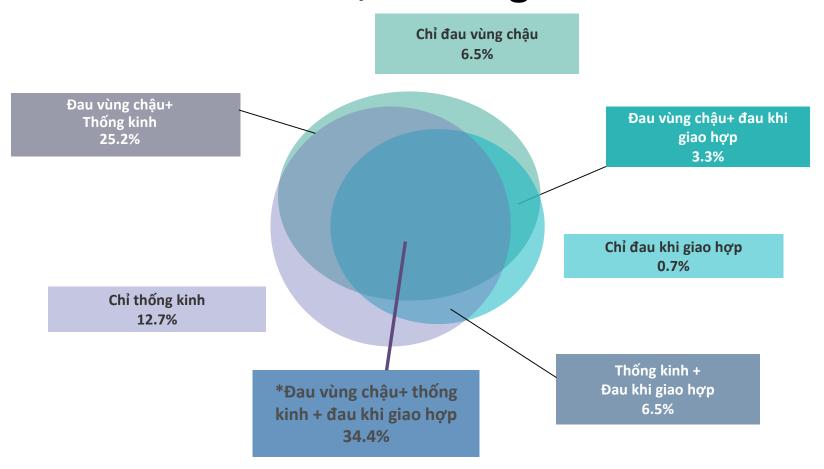


- 1. Sinaii N et al. Fertil Steril 2008; 89(3): 538-545.
- Mahmood TA and Templeton A. Hum Reprod 1991; 6(4): 544–549.
- 3. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod 2001; 16(12): 2668–2671.

Triệu chứng gợi ý đoán ¹ *	chẩn %*
Thống kinh	78.7
Đau vùng chậu	69.4
Đau khi giao hợp	44.9
Khó chịu ruột	36.4
Đau bụng (tiêu hóa)	29.0
Vô sinh	26.2
Khối/u buồng trứng	19.5
Khó tiểu	9.9
Rối loạn tiết niệu khá	c 6.2

^{*}Figure adapted from Sinaii et al, 2008.

Triệu chứng LS



10.7% phụ nữ không ghi nhận có bất kỳ triệu chứng đau bụng phụ khoa

n = 940

Figure adapted from Sinaii N et al. Fertil Steril 2008; 89(3): 538-545.

LNMTC thường đi kèm với vô sinh

30-40% phụ nữ LNMTC bị vô sinh hoặc hiếm muộn

Mối quan hệ nhân quả chưa được xác định đầy đủ

25–40% phụ nữ vô sinh bị LNMTC

Anh hưởng của LNMTC?

- 176 triệu phụ nữ bị LNMTC trên thế giới¹
- LNMTC để lại gánh nặng lớn cho xã hội và bn ²⁻⁶

Tăng

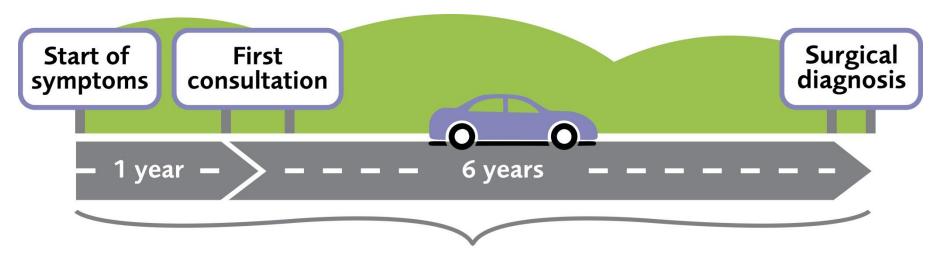
- Bệnh tật
- Tự ti
- Chi phí kinh tế-xã hội

Giảm

- Chất lượng cuộc sống
- Khả năng sinh sản
- Tự tin
- Chức năng sống hàng ngày
- Cơ hội học tập

- Nnoaham KE et al. Fertil Steril 2011; 96: 366–373.
- 2. Simoens S et al. Hum Reprod 2012; 27(5): 1292–1299.
- 3. Mounsey AL et al. Am Fam Phys 2006; 74(4): 594–600.
- 4. Gao X et al. Curr Med Res Opin 2006; 22(9): 1787–1797.
- 5. Bernuit D et al. J Endometriosis 2011; 3(2): 73–85.
- 6. Fourquet J et al. Fertil Steril 2011; 96(1): 107–112.

Chậm trễ trong chẩn đoán LNMTC



Thời gian chậm trễ chẩn đoán $\sim 7 \text{ năm}^{1,2}$

Trung bình 7 lần thăm khám BS gia đình trước khi khám chuyên khoa

- 1. Nnoaham KE et al. Fertil Steril 2011; 96(2): 366–373.
- Arruda MS et al. Hum Reprod 2003; 18: 756–759.

Tại sao phải chẩn đoán sớm?

- Ảnh hưởng đến tiến trình của bệnh
 - Giảm nguy cơ đau mãn tính
 - Giảm nguy cơ hội chứng đau đi kèm
 - Giảm nguy cơ vô sinh
- Giúp điều trị hiệu quả hơn
- Giải thích cho triệu chứng đau



Chẩn đoán LNMTC?

Khám LS¹

Chẩn đoán hình ảnh²

Nội soi¹,³

Việt soi¹,³

Nội soi¹,³

Nội soi¹,³

- 1. SOGC Clinical Practice Guideline. Endometriosis: Diagnosis and management. J Obstet Gynecol Can 2010; 32(7 Suppl 2): S1-S32
- 2. Hudelist G et al. Hum Reprod 2009; 24(5): 1012–1017.
- 3. ESHRE 2013 guideline; Accessed at: http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx.11.

^{*}Laparoscopy image provided courtesy of Prof. Michael Mueller, Bern, Switzerland.

Chẩn đoán bằng phẫu thuật có phải luôn cần thiết không?

"Do việc chẩn đoán không bằng phẫu thuật đã được chứng minh là có độ tin cậy cao, nên việc thực hiện nội soi ngay từ đầu để chẩn đoán xác định LNMTC là điều thử thách,"

Vercellini P et al. Endometriosis: current and future medical therapies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22(2): 275–306.

"Mặc dầu chẩn đoán xác định LNMTC cần có nội soi, nhưng điều trị nội khoa theo kinh nghiệm đã được đề nghị không chỉ để điều trị triệu chứng mà còn để chẩn đoán hợp lý LNMTC"

Luciano DE and Luciano AA. Management of endometriosis-related pain: an update. Womens Health (Lond Engl) 2011; 7(5): 585–590.

Mục tiêu điều trị LNMTC



Điều trị triệu chứng

- Nếu triệu chứng đau thì giảm đau
- Nếu triệu chứng là vô sinh thì hỗ trợ sinh sản



Giảm nguy cơ tiến triển của bệnh

- Bảo tồn sinh sản
- Phòng ngừa tiến triển đến đau mãn tính



Hạn chế tối thiểu phẫu thuật

- Xác định những bn được hưởng lợi từ phẫu thuật và tìm thời gian tốt nhất để phẫu thuật
- Duy trì điều trị sau phẫu thuật đóng vai trò quan trọng

SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynecol Can 2010; 32(7 Suppl 2): S1-S32.

Phẫu thuật LNMTC

Ưu điểm	Nhược điểm
Kết hợp nội soi và mô học xem như là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán LNMTC ¹	Kỹ thuật/chuyên gia không có sẵn ³
Có thể kết hợp chẩn đoán và điều trị trong một thủ thuật 1,2	Phương pháp xâm lấn không phù hợp cho tất cả các bn 3,4
Phẫu thuật thì hiệu quả trong giảm đau kèm LNMTC ^{1,2} và phẫu thuật qua nội soi để loại bỏ sang thương được xem như liệu pháp hiệu quả trong việc cải thiện sinh sản ở LNMTC giai đoạn I và II ²	Tỉ lệ tái phát 10–55% có triệu chứng và sang thương LNMTC trong vòng 12 tháng sau phẫu thuật loại bỏ sang thương ²
Điều trị nội khoa theo sau phẫu thuật đem lại lợi ích cao nhất ⁶	20% đến 40% phụ nữ không cải thiện sau phẫu thuật bảo tồn ⁵
Can thiệp phẫu thuật đúng lúc ngay từ lần đầu được chứng minh đem lại lợi ích lớn nhất ⁶	Nguy cơ biến chứng ^{2,4,5}
	Kết quả của can thiệp phẫu thuật phụ thuộc vào kinh nghiệm phẫu thuật và có nguy cơ gây dính hoặc gây biến đổi cấu trúc giải phẩu vùng chậu 1,2,7

Phẫu thuật nên được thực hiện vào thời điểm phù hợp nhất để tối thiểu số lần phải phẫu thuật

- 1. ESHRE 2013 guidelines; Accessed at: http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline.aspx.
- 2. Johnson NP and Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod 2013; 28(6):1552–1568.
- 3. Brosens IA and Brosens JJ. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 90(2):159–164.
- 4. Al-Jefout M et al. Hum Reprod 2009; 24(12): 3019–3024.
- 5. Leyland N et al. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32(7 Suppl 2): S1–S32.
- 6. Abbott et al. Fertil Steril 2004; 82: 878-884.
- 7. Kappou D et al. Minerva Ginecol 2010; 62(5): 415–432.

Điều trị nội khoa LNMTC

Nguyên tắc chính trong điều trị nội khoa LNMTC: ức chế tổng hợp estrogen, dừng kích thích chu kỳ và chảy máu; và gây teo sang thương nội mạc lạc chỗ ¹

Ưu điểm	Nhược điểm
Điều trị nền tảng của LNMTC	Các liệu pháp nội tiết hiện nay đều không cho phép có thai khi điều trị 4
ức chế các triệu chứng đau (thống kinh, đau khi giao hợp và đau vùng chậu mãn) là một trong những bước của kế hoạch điều trị lâu dài ²	Cần điều trị kéo dài vì nguy cơ tái phát khi dừng điều trị ⁵
COCs* và progestins được đề nghị như liệu pháp hàng đầu trong điều trị nội khoa 1	Ít điều trị chuyên biệt cho LNMTC và có ít bằng chứng RCTs ⁶
Có nhiều lựa chọn ³	Trong số các điều trị sẵn có hiện tại, các tác dụng không mong muốn như đau đầu ^{4,7} ảnh hưởng trên BMD, ⁷ bốc hỏa, ⁷ tác dụng phụ do androgen, ⁷ XH âm đạo bất thường, ^{6,7} khô âm đạo ⁴ và chậm có thai trở lại ⁸

Điều trị lý tưởng là điều trị giúp giảm đau, thoái triển sang thương lạc nội mạc, thậm chí trong các trường hợp nặng, và cho phép có thai ³

COC, combined oral contraceptive; RCT, randomized control trial; BMD, Bone mineral density

* COCs are not licensed for the treatment of Endometriosis

- Kappou D et al. Minerva Ginecol 2010; 62(5): 415–432.
- 2. JOCG guidelines; Accessed at http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui244CPG1007Eppdf
- 3. Soares SR et al. Fertil Steril 2012; 98(3): 529–555.
- Vercellini P et al. Hum Reprod Update 2003; 9(4): 387–396.

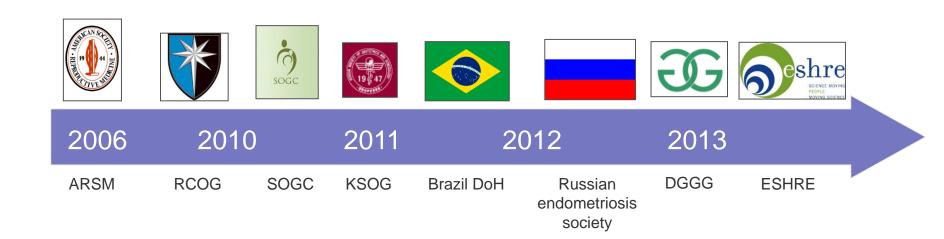
- Johnson NP et al. Hum Reprod 2013; 28(6): 1552-1568.
- Davis L et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18(3): CD001019.
- 7. McCormack P et al. Drugs 2010; 70(16): 2073-2088.
- 8. Klipping C et al. j clin Pharmacol 2012; 52: 1704-1713.

Điều trị nội khoa hiện tại



Tất cả điều trị trên đều có thử thách

Hướng dẫn lâm sàng điều trị LNMTC



ASRM=The American Society for Reproductive Medicine DGGG=Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Gebertshilfe e.V. DoH = Department of Health ESHRE=European Society of Human Reproduction and Embryology KSOG = Korean Society of Obstetrics and Gynecology RCOG=Royal College of Obstetricians and Gynaecologists SOGC=Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.

Điều trị sớm các triệu chứng của LNMTC



Green-top Guideline No. 24

October 2006 (Minor revisions October 2008)

Setting standards to improve women's health

THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS

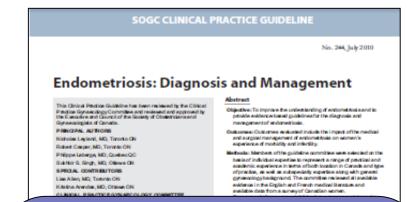
This is the second edition of this guideline, which was originally published in July 2000 under the same

1. Purpose and scope

The aim of this guideline is to provide eliticatis with up-to-date information about the diagnosis and treatment of endometrous, based upon the best available evidence. The treatment options are examined in the light of presenting symptotiss and associated infertility.

"Điều trị theo kinh nghiệm fortrên các bn có triệu chứng đau nghi ngờ do LNMTC mà không có chẩn đoán xác định bao gồm tư vấn, NSAIDs, progestogens hoặc COCs"

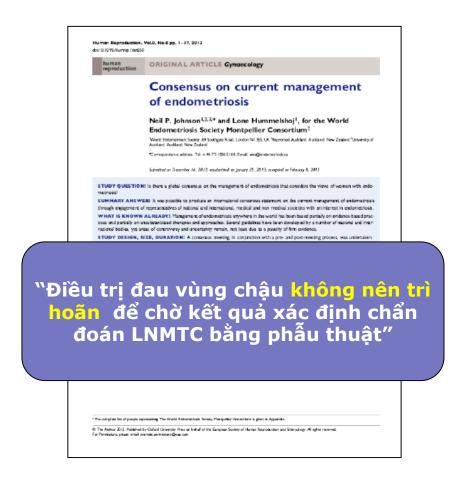
> This RGOG guideline was developed in accordance with standard inclusodelogy for clitical guidelines. The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE and IMBASI), TRIP, Medline and PubMed (electronic databases) were scarthed for belevant tandomized controlled thats, systematic beviews and increasinalyses. The search was restricted to atticks published in English between justimity 2000 and April 2006. Recent contentua documents were also studied. Yhe databases were searched using the belevant MeSH terms the hading all sub-headings and this was combined with a keyword search. Math keywords the haded 'endotnethout' chelometrisos, diagnosts' (endotnethout, drug therapy', 'endotnethout, consplications', 'chelometrisos, are contentions, drug-



"Bắt đầu bằng nội soi không luôn luôn là cần thiết trước khi điều trị nội ở bn đau vùng chậu. Việc điều trị đau là cần thiết ở bn thống kinh nặng hoặc đau vùng chậu mãn tính cần cải thiện chất lượng sống dù có hay không nguyên nhân do LNMTC."

- 1. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Endometriosis: Diagnosis and management, J Obstet Gynaecol, 2010
- 2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, The investigation and management of endometriosis: RCOG Guidelines no. 24, London, RCOG

Các guideline ủng hộ cho việc điều trị chủ động LNMTC





- 1. Johnson et al., Hum Reprod 2013: 28:1552-68 (World Endometriosis Society)
- 2. ESRHE guideline 2013

Điều trị nội khoa sau phẫu thuật để phòng ngừa tái phát LNMTC và đau do LNMTC được khuyến cáo trong nhiều guidelines



Green-top Guideline No. 24

(Minor revisions October 2008)

Setting standards to improve women's health

THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF ENDOMETRIOSIS

This is the second edition of this guideline, which was originally published in July 2000 under the same

1. Purpose and scope

The aim of this guideline is to provide elitricians with up-to-date information about the diagnosis and treatment of endomentious, based upon the best available evidence. The treatment options are examined in the light of presenting ayruptotous and associated inferribity.

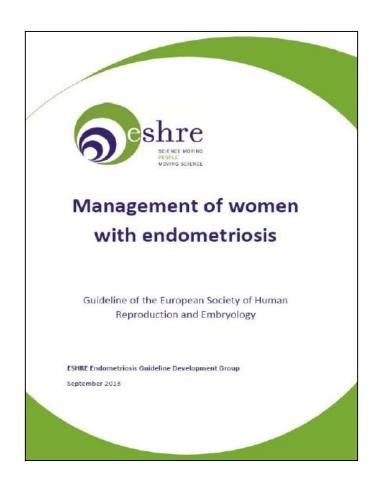
2. Background

Biodinetitions is defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus, which thisues a chrotic, inflatinatory reaction. The condition is predomitantly found in women of reproductive age, from all eithric and social groups. The associated symptoms can impact on general physical, inertial and social wellbeing. It is therefore vital to take cateful note of the woman's complaints and to give her time to express her concerns and assisting, as with other circonic diseases. However, women may have no aphytoms at all. Pludding chadometrous its some women, therefore, may be contributed tall.

Treatment must be tridividualised, taking the clinical problem in its childrely into account, including the impact of the disease and the effect of its treatment on quality of life. Path symptoms may period despite secriningly adequate healizal adu/or surjectal treatment of the disease. This may suggest abother source of path, such as the uterus (adenotinyouts), bladder (interstitial epsitis) or insuculousleletal causes (pelvicilio) in such circumstantees, the appropriate thereby or a multidisciplinary approach involving a path clinic and counselling should be considered, it is also important to involve the woman in all decisions, to be flexible in diagnostic and therapeutic thinking, to multinia a good relationship with the woman and to seek advice where appropriate from more experienced colleagues.

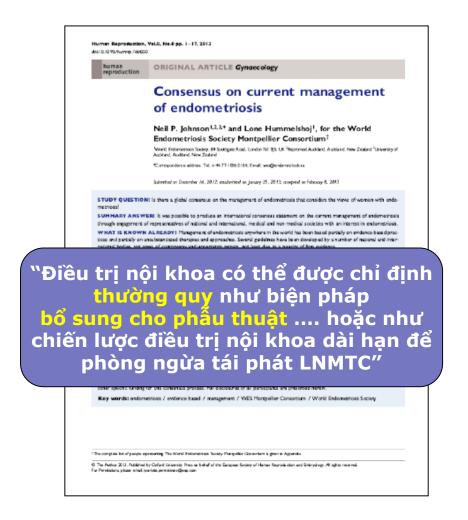
3. Identification and assessment of evidence

This RCOG guideline was developed in accordance with standard includelogy for clinical guidelines. The Cochrane Library (Including the Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE and EMBASI), TRIP, Medline and PubMed (electronic database) were searched for relevant transformed controlled trials, systematic reviews and increasinalyses. The search was restricted to articles published in English between Jahuary 2000 and April 2006. Recent concentrus documents were also studied. The databases were searched using the relevant MeSH return including all sub-headings and this was continued with a legyword search. Math keyworth tucluded 'endotrections', 'chidotections', diagnosts', 'chidotections, drug the high y', chidotections, complications', 'chidotections', chidotections on the control of the private of the control of the control



- 1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, The investigation and management of endometriosis: 2008 RCOG Guidelines no. 24,
- 2. ACOG bulletin, Obst Gynecol 2010;116:223-236

Điều trị nội khoa sau phẫu thuật khi nghi ngờ bệnh lý tồn dư, hoặc khi triệu chứng đau không giảm, hoặc khi muốn kéo dài thời gian không có triệu chứng đau do LNMTC sau phẫu thuật -ACOG 2010



THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS
WOMEN'S WEATTW CARE PUPPLICANS



CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN-GYNECOLOGISTS

Number 114, July 2010

(Replaces Practice Bulletin Number 11, December 1999)

Management of Endometriosis

Endometrionis represents a significant health problem for women of reproductive age. The citology, the relationship between the extent of disease and the degree of symptoms, the effect on fertility, and the most appropriate treatment of endometrionis remain incomplete. The purpose of this document is to present the evidence, including vists and beeffits, for the effectiveness of medical and surgical therapy for abult women who are symptomatic with pelvic pain or infertility or both. Treatment options for adoisocents are discussed to other documents (1).

Background Incidence

Endometriosis is a gynecologic condition that occurs in 6–10% of women of reproductive age (2), with a prevalence of 38% (range, 20–50%) in infertile women (3–6), and in 71–87% of women with chronic pet/uc pain (7–9). Contrary to much speculation, there are no data to support the view that the incidence of endometriosis is increasing (10), although improved recognition of endometriotic lesions may have led to an increase in the rate of detection (11). There also appears to be no particular racial predisposition to endometriosis.

A familial association of endometriosis has been suggested, and patients with an affected first-degree relative have nearly a 7–10-fold increased risk of developing endometriosis (12, 13). There is a strong concordance in monoxygotic twins (14). The proposed inheritance is characteristic of a potygenic-multifactorial mechanism. A number of genetic polymorphisms have been identified (15).

Etiology

Endometriosis is a chronic gynecologic disorder whose principal manifestations are chronic pain and infertility. The pathogenesis of endometrious is complex but is still thought to be principally associated with attachment and implantation of endometrial glands and stroma on the peritoneum from retrograde mensituation. Other theories such as hematogenous or lymphatic transport, stem cells from bone marrow, and coelomic metaplastia may explain some clinical circumstances (16).

The complex interaction between aberrant expression of endometrial genes as well as altered hormonal response will predispose patients to the development of endometrial testions (17–20). Key components in the development of endometriosis are local overproduction of prostaglandins by an increase in cyclooxygenase-2 (COX-2) activity and overproduction of local estrogen by increased aromatuse activity. Progesterone resistance dampens the artisestrogenic effect of progesterone and ampilities the local estrogenic effect (19).

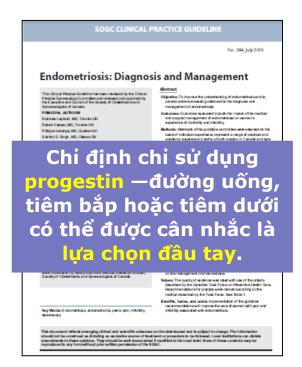
The resulting endometrial lesions can lead to a chronic inflammatory disorder with increased numbers of activated macrophages and printiflammatory cytokines in the peritoneal fluid that may cause pain and infertility. The most commonly found inflammatory cytokines are tumor necrosis factor alpha and interleukins 1, 6, and 8 (21). These cytokines are associated with pain by several mechanisms, including the induction

Committee on Practice Bulletins—Gyncoology. This Practice Bulletin was developed by the Committee on Practice Bulletins—Gyncoology with the assistance of Tomasso Fulcoo, MD, and John R. Lee, MD. The information is designed to add practitioners in making decisions about appropriate obstatic and gyncoologic care. These guidelines about no the construed as dictating an archesive coatre of treatment or procedure. Variations in practice may be warranted based on the most of the individual guinnt, recorrect, and initiations unique to the institution or type of practice.

Vai trò của Dienogest trong các guideline gần đây







German guidelines consider dienogest equally effective as GnRH agonists⁴

- 1.ESRHE 2013 guideline. http://guidelines.endometriosis.org/pain.html
- 2. Johnson et al., Hum Reprod 2013;28:1552-68
- 3. Robertson et al., Int J Gynecol Obstet 2010;111:193-7
- 4. Deutsche Gesellschaft fuer Gynaekologie and Geburtshilfe e.V. Diagnostik und Therapie der Endometriose (S1). 2010

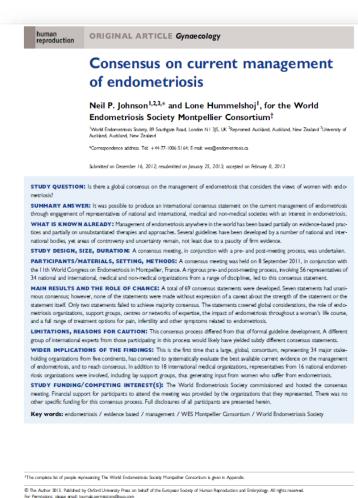
25

Đồng thuận về điều trị LNMTC

- Chủ động điều trị sớm cho đau vùng chậu
- Ủng hộ cho cả điều trị nội khoa theo kinh nghiệm và điều tri hỗ trơ

Visanne® (dienogest 2mg) được đề nghị như lựa chọn điều trị nội khoa đầu tay cho bn LNMTC cũng như điều trị hỗ trợ cho bn phẫu thuật

Johnson NP et al. Hum Reprod 2013; 28(6): 1552–1568.



SOGC guideline algorithm: xử trí đau ở bn nghi ngờ LNMTC

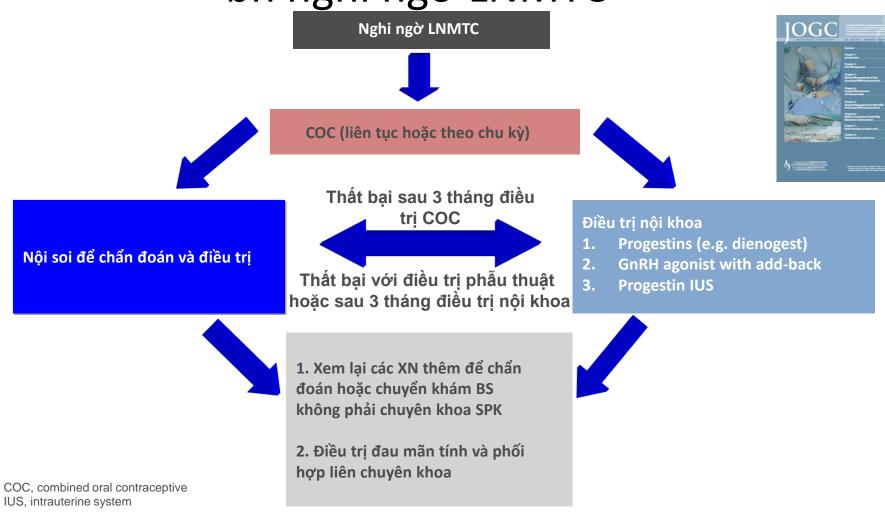
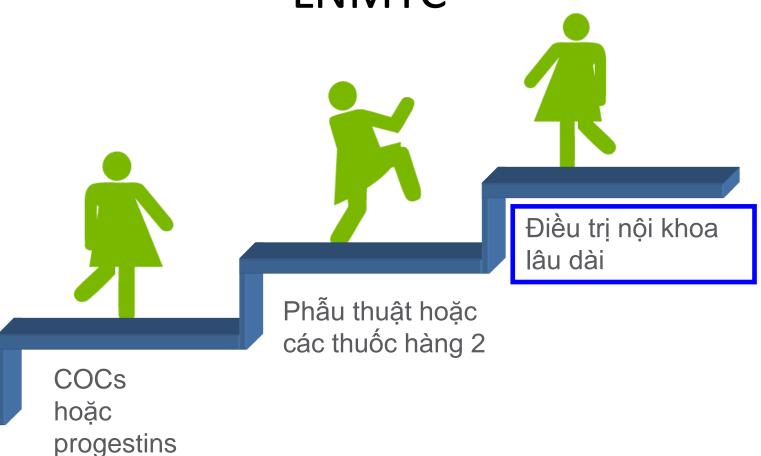


Figure adapted from: SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynecol Can 2010.

Các bước tiếp cận trong điều trị LNMTC



COC, combined oral contraceptive.

SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynecol Can 2010; 244: S1–S32.

Kết luận

- Điều trị nội khoa: first-line
 - Kiểm soát triệu chứng đau
 - Phòng ngừa tái phát
 - Bảo tồn chức năng sinh sản
- Phẫu thuật: cá thể hóa bệnh nhân
 - Cải thiện cơ hội có thai tự nhiên
 - Phụ nữ tuổi mãn kinh