

## Các nguyên lý của điều trị bệnh tuyến-cơ tử cung (adenomyosis)

Âu Nhựt Luân

### Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được nguyên lý của điều trị adenomyosis theo vấn đề chủ
2. Trình bày được các phương tiện dùng trong điều trị adenomyosis

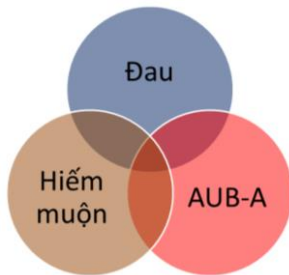
### NGUYÊN LÝ TIẾP CẬN QUẢN LÝ MỘT TRƯỜNG HỢP ADENOMYOSIS

Một số nhỏ các trường hợp adenomyosis là không có triệu chứng, và không cần phải can thiệp điều trị.

Tương tự với u xơ-cơ tử cung, việc tiếp cận điều trị adenomyosis là một tiếp cận dựa trên vấn đề chủ.

Trong adenomyosis, có các vấn đề chủ là:

1. Đau bụng kinh
2. Xuất huyết tử cung bất thường
3. Hiếm muộn

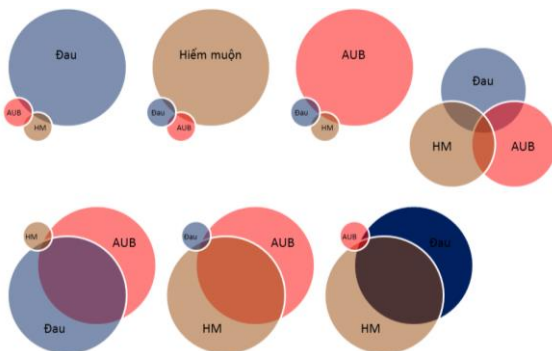


Điều trị adenomyosis là điều trị người bệnh adenomyosis, chứ không điều trị bản thân bệnh lý adenomyosis.

Mỗi bệnh nhân sẽ hoặc có đơn độc một vấn đề chủ duy nhất hoặc cùng tồn tại đồng thời nhiều vấn đề chủ, với các mức độ biểu hiện khác nhau.

Như vậy, chỉ có người bệnh adenomyosis, với các vấn đề chủ đặc thù của người đó, chứ không có một bệnh lý adenomyosis chung cho mọi người.

Vì lý do này nên trong quá trình tiếp cận với người bệnh, nhà lâm sàng phải hoạch định được cho mỗi bệnh nhân với adenomyosis một kế hoạch điều trị thích hợp với (các) vấn đề chủ của bà ta.



**Hình 1:** Điều trị adenomyosis là điều trị người bệnh có adenomyosis. Các người bệnh với các tổ hợp vấn đề chủ khác nhau phải được quản lý khác nhau. Việc điều trị phải được cá thể hóa theo vấn đề chủ.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP.HCM.

### ĐIỀU TRỊ THỐNG KINH TRONG ADENOMYOSIS

Nếu thống kinh trong adenomyosis không kèm theo hiếm muộn, thì tình trạng có thể được điều trị bằng các can thiệp khác nhau trên các giai đoạn khác nhau của cơ chế sinh bệnh học.

Hai điểm mấu chốt trong quản lý đau do adenomyosis là viêm thần kinh sinh mạch và nhạy cảm trung ương.

Đau khởi đầu như hệ quả trực tiếp của phản ứng viêm, theo sau các yếu tố tiền viêm là IL-1 $\beta$  và yếu tố viêm gồm COX-2 và PGE2.

Điều trị bằng các NSAIDs là điều trị đầu tay cho triệu chứng đau trong adenomyosis.

Trong đau do viêm, tức trong thời kỳ đầu, bệnh nhân thường đáp ứng với các kháng viêm thông thường. Trong thời kỳ này, thống kinh có thể được kiểm soát bằng cách không chế chế tiết PGE2 với các NSAIDs. Các NSAIDs có thể được dùng mà không cần có bằng chứng mô bệnh học của adenomyosis. Có thể chấp nhận việc dùng NSAIDs như là một empirical treatment (điều trị theo kinh nghiệm mà không cần bằng chứng).

Tuy nhiên, khi đau đã diễn tiến xa hơn, đến giai đoạn của viêm thần kinh-sinh mạch, hay xa hơn nữa, đến giai đoạn nhạy cảm trung ương, thì việc dùng các NSAIDs thường tỏ ra không còn hiệu quả.

Các thuốc tránh thai estrogen-progestogen phối hợp (COCs) cũng có hiệu quả trên đau nguyên khởi, và cũng có thể được dùng như một điều trị empirical.

Dù rằng COCs không được dán nhãn cho điều trị đau trong adenomyosis, nhưng các bằng chứng EBM xác nhận rằng COCs có hiệu quả làm giảm đau trong adenomyosis.

Cơ chế giảm đau của COCs trong adenomyosis có liên quan đến khả năng ức chế COX-2.

Hàm lượng ethinyl estradiol trong COCs không ảnh hưởng trên hiệu quả giảm đau cho adenomyosis của COCs, cũng như không ảnh hưởng trên phát triển của sang thương adenomyosis. COCs có hàm lượng EE 20  $\mu$ g hay 30  $\mu$ g có hiệu quả giảm đau như nhau.

Các chứng cứ EBM cho thấy việc dùng kéo dài COCs không có HFI, tức liên tục nhiều chu kỳ không khoảng nghỉ, không hiệu quả hơn là cách dùng COCs với các khoảng HFI truyền thống.

Do COCs có hiệu quả trên đau, với các tác dụng phụ tối thiểu, nên nó cũng được dùng như một empirical treatment cho điều trị đau trong adenomyosis.

Khi đau đã tiến triển xa, cần phải nghĩ đến các điều trị khác với NSAIDs và COCs.

Khi đau đã diễn tiến đến đau do viêm thần kinh-sinh mạch thì các điều trị empirical nói chung sẽ không còn đạt được hiệu quả mong muốn. Các điều trị kế tiếp thường nhắm vào việc khắc phục các vấn đề gây bởi cường estrogen.

Do có nhiều tác dụng phụ liên quan đến thiếu hụt estrogen toàn thân nên các AIs không được khuyến dùng một cách đơn độc để giải quyết đau do adenomyosis.

STAR và P<sub>450</sub> arom là một khâu trọng yếu của bệnh sinh của adenomyosis. Tình trạng cường estrogen tại nội mạc tử cung chính vị và tại nội mạc tử cung lạc vị có thể được khắc phục bằng các chất ức chế hoạt động của men aromatase P<sub>450</sub> (AIs).

Tuy nhiên, việc dùng AIs sẽ ảnh hưởng lên cả hoạt động sản xuất estrogen của tế bào hạt của noãn nang, vì thế tạo nên một tình trạng thiếu hụt toàn thân của estrogen.

Hệ quả là việc dùng AIs kéo dài sẽ tạo nên các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến thiếu hụt estrogen, bao gồm giảm mật độ xương, các bệnh lý mạch máu...

Vì vậy, AIs không được khuyến cáo dùng cho điều trị trong các thì đầu tình trạng đau trong adenomyosis.

Chỉ định của AIs thường là các trường hợp đau tái phát, hay thất bại với các điều trị giảm đau adenomyosis chuyên biệt khác, hay dùng phối hợp với các điều trị khác.

Do có nhiều tác dụng phụ liên quan đến thiếu hụt estrogen toàn thân nên chất đồng vận của GnRH không được khuyến dùng như điều trị đơn độc để giải quyết đau do adenomyosis.

Việc dùng liên tục và kéo dài các đồng vận của GnRH gây ra tình trạng giải mẫn cảm tuyến yên<sup>1</sup>, ức chế hoạt động chế tiết gonadotropin của tuyến này, từ đó ngăn cản hoạt động tổng hợp hoạt động estrogen tại buồng trứng. Tương tự như AIs, các đồng vận của GnRH gây ra một tình trạng giảm sâu của estrogen lưu hành trong máu ngoại vi.

Vì thế chỉ định của điều trị bằng các đồng vận GnRH cũng tương tự với chỉ định của điều trị bằng các AIs.

Dùng kéo dài các đồng vận của GnRH làm bất hoạt các thương tổn adenomyosis một cách tạm thời.

Các triệu chứng được cải thiện trong thời gian điều trị với đồng vận của GnRH, nhưng sẽ tái phát trở lại sau khi ngưng điều trị. Khoảng thời gian tái phát trung bình của đau sau đồng vận của GnRH là 12-18 tháng.

Dù rằng có tình trạng đề kháng progesterone, nhưng một số điều trị dựa trên nền tảng progestin vẫn được chứng minh là có hiệu quả.

Dienogest có thể được dùng như một điều trị empirical hay dùng như một điều trị khi có bằng chứng.

Trong các điều trị trên nền tảng progestin, không phải điều trị nào cũng kém hiệu quả.

Dienogest hoạt động trên cả bình diện hạ đồi (ức chế phóng noãn) lẫn bình diện tại chỗ.

Dưới Dienogest, các hoạt động viêm của sang thương bị khống chế, từ đó ngăn cản sự tiếp diễn của bệnh sinh, bao gồm cả cường estrogen và bất thường biểu hiện của gene

ER lẫn PGR. Phân tử này được biết như là một progestin có hiệu quả trên IL-1 $\beta$  và tái lập cân bằng PR-A:PR-B.

Dienogest được xem là một điều trị giảm đau hiệu quả. Do ít tác dụng phụ hơn các điều trị khác, phân tử này có thể được dùng như một điều trị khi có bằng chứng, lần điều trị theo kinh nghiệm (empirical).

Dụng cụ tử cung phóng thích LNG (IUS-LNG) phóng thích tại chỗ các lượng nhỏ levonorgestrel, cũng đã được chứng minh là có hiệu quả trong quản lý đau do adenomyosis.

Nếu đau đã đi đến giai đoạn nhạy cảm trung ương, các điều trị cho tự thân tổn thương adenomyosis không còn đủ để điều trị đau có nhạy cảm trung ương.

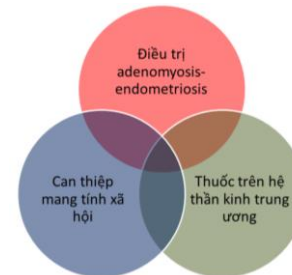
Khi đau đã diễn biến đến giai đoạn nhạy cảm trung ương thì thường phải cần đến một điều trị đa ngành.

Đau do nhạy cảm trung ương là hệ quả của các kích thích đau kéo dài trong quá khứ.

Đau còn tăng nặng do tăng dẫn truyền và tăng nhạy cảm trên các tế bào Schwann.

Nếu đau đã đi đến giai đoạn nhạy cảm trung ương, các điều trị cho tự thân tổn thương adenomyosis không còn đủ để điều trị đau có nhạy cảm trung ương. Việc quản lý đau trong trường hợp này có thể cần đến các quản lý về mặt thần kinh (các thuốc hướng thần kinh) và sự hỗ trợ đặc biệt của xã hội.

Một điều quan trọng là xã hội cần có cái nhìn khác về đau với nhạy cảm trung ương. Phải có thái độ để hỗ trợ người bị đau vượt qua được các khó khăn của đau do nhạy cảm trung ương.



Nếu thống kinh trong adenomyosis có kèm theo hiếm muộn, thì việc điều trị thống kinh chỉ được phép dừng lại ở điều trị triệu chứng.

Trước khi điều trị thống kinh trong adenomyosis, cần xác định được các vấn đề tùy hành.

Các vấn đề tùy hành gồm tình trạng lạc tuyến nội mạc tử cung vùng chậu (endometrioma, endometriosis phúc mạc và lạc tuyến nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu), tình trạng hiếm muộn để quyết định điều trị.

## ĐIỀU TRỊ AUB-A

Điều trị rong huyết do adenomyosis gặp nhiều khó khăn do tình trạng đề kháng progesterone.

COCs hay LNG-IUS là các lựa chọn đầu tay cho AUB-A.

COC là một lựa chọn trước tiên cho rong huyết trên adenomyosis do hoạt tính của progestogen trong COC cũng như khả năng điều hòa COX-2 của nó.

<sup>1</sup> Xem điều trị u xơ-cơ tử cung.

Progestogen tại chỗ kiểu IUS-LNG sẽ là lựa chọn thứ nhì.

Lưu ý rằng trong adenomyosis, các kho chứa phóng thích steroid tác dụng dài khác (Implant, DMPA) không mang lại hiệu quả mong muốn trên điều trị rong huyết.

Các điều trị tác động trên cường estrogen, như ức chế men aromatase  $P_{450}$ , hay cắt hẳn chế tiết estrogen từ buồng trứng, hay tái lập cân bằng PR-A:PR-B cũng có thể là các giải pháp cho tình trạng xuất huyết tử cung bất thường.

Tuy nhiên, do các tác dụng phụ liên quan đến tình trạng thiếu hụt toàn thân, nên GnRH đồng vận và AIs không được xem là các điều trị đầu tay.

Riêng Dienogest, do không được dán nhãn cho điều trị rong huyết do adenomyosis, nên chỉ được xem là một giải pháp khả dụng nhưng không có khuyến cáo.

## ĐIỀU TRỊ HIỂM MUỘN CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ADENOMYOSIS

Điều trị hiếm muộn có kèm adenomyosis là một điều trị khó khăn.

Điều trị hiếm muộn có kèm theo adenomyosis thường bao gồm hai điều trị song hành hay không song hành: điều trị adenomyosis và điều trị nguyên nhân hiếm muộn.

Mọi điều trị nội khoa adenomyosis (ngoại trừ NSAIDs) đều gây trì hoãn việc điều trị hiếm muộn.

Nếu thống kinh trong adenomyosis có kèm theo hiếm muộn, thì việc điều trị thống kinh chỉ được phép dừng lại ở điều trị triệu chứng.

Nguyên tắc của điều trị là điều trị hiếm muộn chỉ có thể đạt được hiệu quả mong muốn khi tạm thời ổn định adenomyosis.

Vì thế, trong điều trị hiếm muộn có adenomyosis, GnRHa được dùng để tạo ra một giai đoạn tạm ổn định để chuẩn bị cho một điều trị khác như chuyển phôi trong thụ tinh trong ống nghiệm.

Điều trị nội khoa adenomyosis bằng GnRHa dài ngày trước thụ tinh trong ống nghiệm cải thiện đáng kể kết quả thành công của thụ tinh trong ống nghiệm ở những phụ nữ hiếm muộn có kèm adenomyosis.

## CÁC ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA/CAN THIỆP TRONG ADENOMYOSIS

Hiểu biết đương đại về bệnh sinh của adenomyosis không ủng hộ các quản lý ngoại khoa/can thiệp cho bệnh lý này.

Các điều trị ngoại khoa hay can thiệp đã được đề cập đến trong y văn bao gồm:

### TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

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

### TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Comprehensive gynecology 7<sup>th</sup> edition. Tác giả Lobo RA. Nhà xuất bản Elsevier 2017.

1. Sóng siêu âm cao tần phá hủy sang thương.
2. Phẫu thuật giảm khối (phẫu thuật Osada)
3. Phẫu thuật cắt tử cung toàn phần.

### HIFU không hiệu quả và kém an toàn.

HIFU (High-intensity focused ultrasound) dùng sóng siêu âm tần số cao nhằm mục đích phá hủy sang thương đã được đề cập nhiều trong quản lý u xơ-cơ tử cung.

Tuy nhiên, khi thực hiện cho adenomyosis, HIFU bộc lộ các nhược điểm quan trọng là tính không hiệu quả và tính không an toàn.

Đặc trưng của adenomyosis là tính chất đa ổ và lan tỏa của tổn thương. Tổn thương không có giới hạn rõ, lan tỏa trên nhiều vùng cơ tử cung và liên quan đến nội mạc tử cung chức năng là các lý do làm cho HIFU không hiệu quả với bệnh lý này. Hơn nữa, quản lý bằng HIFU chỉ là quản lý tổn thương, không giải quyết tận gốc các vấn đề chủ là đau, rong huyết hay hiếm muộn.

Do tính chất lan tỏa của tổn thương, nên khi dùng HIFU cho adenomyosis, phải đối diện với việc lựa chọn tiêu cự của chùm sóng, và điều này có thể ảnh hưởng nguy hiểm, gây tổn thương cho các cấu trúc đường tiêu hóa hay tiết niệu bị dính chặt vào vùng chậu do hiện tượng viêm.

Phẫu thuật giảm khối theo phương pháp Osada là một phẫu thuật khó khăn và nguy hiểm.

Phẫu thuật Osada nhằm vào hai mục tiêu chính: (1) lấy bỏ một phần tổn thương adenomyosis, nhằm tái lập lại cấu trúc giải phẫu bình thường của tử cung, và (2) giảm nhẹ các hỗn loạn bệnh sinh gây ra bởi tiến trình viêm.

Phẫu thuật Osada là một phẫu thuật khó khăn, do đặc tính của tổn thương là không có giới hạn rõ rệt. Khó nhận định chính xác được vùng tổn thương phải lấy bỏ và các nguy cơ khác trong phẫu thuật, bao gồm cả việc phải chuyển sang phẫu thuật cắt tử cung.

Phẫu thuật cắt tử cung được chỉ định khi không còn giải pháp nào khác.

Với một bệnh lý có bản chất là một tình trạng nội khoa, phẫu thuật cắt tử cung là thao tác điều trị cuối cùng.

Điều trị cắt tử cung có thể lấy đi phần lớn tổn thương, nhưng không phải là một đảm bảo cho điều trị dứt điểm tình trạng đau.

Vì thế, cắt tử cung được xem như giải pháp cuối cùng, khi không còn giải pháp khác. Tiếp theo sau điều trị cắt tử cung, một số không nhỏ bệnh nhân vẫn đến các giải pháp hỗ trợ.