



## TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG

**BS. Hà Nhật Anh**

*Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức*

### ĐỊNH NGHĨA

Tăng sinh nội mạc tử cung (TSNMTC) là chẩn đoán mô học đặc trưng bởi sự tăng sinh tuyến nội mạc tử cung (NMTC), có thể tiến triển thành ung thư NMTC. Hầu hết TSNMTC là hậu quả của sự kích thích lâu dài của estrogen mà không có tác dụng đối kháng của progesterone trên NMTC.

### YẾU TỐ NGUY CƠ

Xem bảng 1.

### PHÂN LOẠI

Hiện tại, có hai hệ thống phân loại TSNMTC được sử dụng.

### Phân loại theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)

Là hệ thống phân loại được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay. WHO phân loại TSNMTC dựa vào hai đặc điểm sau:

- Tỷ lệ mô tuyến / mô đệm trong cấu trúc mô học của NMTC, được mô tả bằng đơn giản hay phức tạp.
- Sự hiện diện hay vắng mặt của tế bào có nhân không điển hình.

Phân loại TSNMTC theo WHO:

- Tăng sinh đơn giản điển hình.
- Tăng sinh phức tạp điển hình.
- Tăng sinh đơn giản không điển hình.

**Bảng 1**

| <b>Yếu tố nguy cơ</b>                                      |  |
|--|--|
| Tăng theo tuổi   | 50-70 tuổi: nguy cơ ung thư NMTC là 1,4% |
| Điều trị estrogen không đối kháng                          | 2-10                                     |
| Điều trị tamoxifen   | 2  |
| Dậy thì sớm  | -  |
| Mãn kinh sau 55 tuổi                                       | 2  |
| PARA: 0000   | 2  |
| Hội chứng buồng trứng đa nang                              | 3  |
| Béo phì  | 2-4                                      |
| Đái tháo đường   | 2  |
| U chế tiết estrogen  | -  |
| Hội chứng Lynch  | 22-50% nguy cơ suốt đời                  |
| Hội chứng Cowden   | 13-19% nguy cơ suốt đời                  |
| Tiền căn gia đình ung thư NMTC, buồng trứng, vú, đại tràng | -  |

(Nguồn: Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R et al. (2001). American Cancer Society Guidelines for Early Endometrial Cancer Detection)

- Tăng sinh phức tạp không điển hình.

Nhìn chung, hệ thống phân loại của WHO liên quan chủ yếu đến quá trình diễn tiến thành ung thư. Tuy nhiên, hạn chế của hệ thống phân loại này là sự không đồng nhất giữa các nhà giải phẫu bệnh lý khi đọc cùng một lame kính. Ví dụ như hai nghiên cứu trên hơn 100 lame kính sinh thiết mô NMTC, sự thống nhất giữa các nhà giải phẫu bệnh khác nhau về tế bào nhân không điển hình chỉ có 38-47%.

### **Nội mạc tử cung bình thường**

Trong chu kỳ kinh nguyệt bình thường, NMTC ở giai đoạn tăng trưởng trong pha nang noãn và NMTC ở giai đoạn chế tiết trong pha hoàng thể. NMTC giai đoạn tăng trưởng bình thường có tỉ lệ mô tuyến / mô đệm <50%, các tuyến thẳng và dẹp nằm trong mô đệm. Dưới tác động của progesterone, NMTC chuyển sang giai đoạn

chế tiết. NMTC giai đoạn chế tiết có thể có >50% tỉ lệ mô tuyến / mô đệm. Các tuyến xoắn lại, biểu mô tuyến thay đổi, nhưng sắp xếp theo một trật tự nhất định.

### **Phân loại về cấu trúc tuyến và mô đệm**

*Đơn giản:* mất cân bằng giữa cấu trúc tuyến và mô đệm. Các ống tuyến đơn giản, tương đối ít phức tạp, không có hình ảnh các tuyến đầu lung nhau, mô đệm còn nhiều. Thường có dạng nang tuyến hoặc polyp.

*Phức tạp:* các tuyến dày đặc, đặc trưng là hình ảnh các tuyến chen chúc với rất ít mô đệm xen kẽ. Sự phân tầng biểu mô và hoạt động phân bào thay đổi thường tỉ lệ với mức độ phức tạp của cấu trúc. Biểu mô phân tầng thành 2 đến 4 lớp, một số tuyến có thể ít hoặc không phân tầng. Hoạt động phân bào thường ít hơn 5 hình ảnh trên một quang trường.

## Về tế bào có nhân điển hình và không điển hình

Sự hiện diện của tế bào có nhân không điển hình là dấu chỉ quan trọng nhất của nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC ở phụ nữ bị TSNMTC.

*Điển hình:* không có sự hiện diện của tế bào dị dạng cũng như không có sự bất thường về cấu trúc tế bào.

*Không điển hình:* đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào có nhân dị dạng, nhân to, kích thước và hình dạng thay đổi, tỉ lệ nhân / bào tương tăng, chất nhiễm sắc đậm nhạt không đều, phân bào bất thường.

## Phân loại theo Hội Liên hiệp Nội mạc tử cung Quốc tế (Bảng 2)

Theo hệ thống phân loại này, TSNMTC (EH) là tổn thương lành tính, nguyên nhân do hormone. Tân sinh trong biểu mô NMTC (EIN) tổn thương tiền ác tính.

Hiệp hội Ung thư Phụ khoa (Society of Gynecologic Oncologists) khuyến cáo sử dụng hệ thống chẩn đoán dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sử dụng các tiêu chuẩn và hệ thống thuật ngữ phân biệt giữa các thể bệnh học lâm sàng, từ đó đề ra chiến lược quản lý riêng biệt. Có vẻ như hệ thống phân loại EIN đáp ứng tốt hơn những yêu cầu này, nhưng phân loại theo WHO vẫn là hệ thống được sử dụng rộng rãi nhất (Trimble và cs., 2012).

Bảng 2

| Danh pháp EIN                     | Đặc điểm               | Phân loại chức năng    | Điều trị                     |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| TSNMTC (EH)                       | Lan tỏa                | Ảnh hưởng của estrogen | Liệu pháp hormone            |
| Tân sinh trong biểu mô NMTC (EIN) | Cục bộ, sau đó lan tỏa | Tiền ung thư           | Liệu pháp hormone            |
| Ung thư biểu mô Carcinoma         | Cục bộ, sau đó lan tỏa | Ung thư                | Phẫu thuật, tùy theo phân độ |

(Nguồn: Baak JP, Mutter GL (2005). EIN and WHO 94. J Clin Pathol)

Ghi chú: EH: Endometrial Hyperplasia; EIN: Endometrial Intraepithelial Neoplasia; Carcinoma

## DỊCH TỄ HỌC

Số liệu dịch tễ học về TSNMTC có giá trị nhất hiện nay được báo cáo từ một chương trình sức khỏe bao gồm phụ nữ từ lứa tuổi 18 đến 90 trong hơn 18 năm theo dõi (từ năm 1985 đến năm 2003) (Reed và cs., 2009). Nhìn chung, tỉ lệ TSNMTC là 133/100.000 phụ nữ, chủ yếu được chẩn đoán ở lứa tuổi 50-54 và hiếm khi tìm thấy ở phụ nữ dưới 30 tuổi.

Tỉ lệ TSNMTC điển hình cao nhất ở phụ nữ 50-54 tuổi (142 và 213/100.000), trong khi tỉ lệ TSNMTC không điển hình cao nhất ở phụ nữ 60-64 tuổi (56/100.000).

## NGUY CƠ DIỄN TIẾN THÀNH UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Theo phân loại của WHO, sự hiện diện của tế bào có nhân không điển hình là dấu chỉ quan trọng nhất của nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC ở phụ nữ TSNMTC. Số liệu từ một nghiên cứu hồi cứu trên 170 phụ nữ về quá trình diễn tiến từ TSNMTC đến ung thư NMTC trong thời gian trung bình là 13 năm hiện là nghiên cứu có giá trị nhất (Kurman và cs., 1985). Tuy nhiên, giới hạn của nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ và một số phụ nữ đã được can thiệp điều trị. Phụ nữ TSNMTC không điển hình có tỉ lệ ung thư NMTC cao hơn TSNMTC điển hình (23% so với 1,6%; P=0,001). Tỉ lệ diễn tiến thành ung thư NMTC

Bảng 3

| Loại TSNMTC                        | Nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC (%) |
|------------------------------------|--|
| Tăng sinh đơn giản điển hình       | 1  |
| Tăng sinh phức tạp điển hình       | 3  |
| Tăng sinh đơn giản không điển hình | 8  |
| Tăng sinh phức tạp không điển hình | 29                                       |

(Nguồn: [http://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia?source=see_link))

đối với từng loại kết quả như trên bảng 3.

Một nghiên cứu đoàn hệ bệnh chứng khác trên 7.947 phụ nữ được chẩn đoán TSNMTC cũng cho kết quả tương tự, nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC cộng dồn sau 20 năm theo dõi kể từ khi chẩn đoán TSNMTC ở phụ nữ có tế bào không điển hình là 28%, cao hơn TSNMTC có tế bào điển hình là 5% (Lacey và cs., 2010). Thời gian diễn tiến từ lúc TSNMTC được chẩn đoán thành ung thư vẫn chưa được xác định rõ. Nghiên cứu này báo cáo thời gian trung bình diễn tiến thành ung thư NMTC là 6 năm với các loại TSNMTC (Lacey và cs., 2010).

Một số phụ nữ TSNMTC không điển hình có đi kèm với ung thư NMTC (Trimble và cs., 2006). Số liệu tổng hợp trên 2.572 phụ nữ cho kết quả: 37% phụ nữ được TSNMTC không điển hình trên kết quả sinh thiết NMTC có sự hiện diện của ung thư NMTC trên kết quả nạo sinh thiết tiếp theo sau đó hoặc sau khi phẫu thuật cắt tử cung (Rakha và cs., 2012). Do đó, phụ nữ được chẩn đoán TSNMTC không điển hình cần được theo dõi và đánh giá kỹ.

## BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của TSNMTC là xuất huyết tử cung bất thường, nhất là ở phụ nữ hậu mãn kinh. Một số trường hợp được tìm thấy trên kết quả tế bào học cổ tử cung bất thường.

## ĐIỀU TRỊ

Lựa chọn phương pháp điều trị TSNMTC dựa vào nhiều yếu tố như: tuổi, triệu chứng lâm sàng, các yếu tố nguy

cơ... Trong đó, chủ yếu dựa vào hai yếu tố:

- Sự hiện diện của các tế bào không điển hình.
- Mong muốn duy trì khả năng sinh sản của bệnh nhân.

Các phương pháp điều trị TSNMTC bao gồm:

- Cắt tử cung là phương pháp điều trị triệt để.
- Liệu pháp hormone – thường sử dụng progestin.
- Theo dõi kết quả giải phẫu bệnh lý của mô nạo sinh thiết kiểm tra.

Nhiều nghiên cứu cho thấy progestin là phương pháp điều trị hiệu quả TSNMTC. Progestin làm thoái triển TSNMTC bằng cách hoạt hóa các thụ thể progesterone. Tiếp xúc với progestin cũng làm giảm thụ thể estrogen và progesterone và hoạt hóa các enzyme hydroxylase chuyển hóa estradiol thành chất chuyển hóa estrone (Casper, 1996). Lựa chọn phương pháp điều trị, loại progestin, liều lượng, thời gian điều trị phụ thuộc nhiều yếu tố.

### Tăng sinh nội mạc tử cung điển hình

Đối với TSNMTC điển hình, điều trị progestin nên được lựa chọn hơn là phẫu thuật (khuyến cáo mức độ 2C).

Nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC thấp (<1-3%) (Clark và cs., 2006).

Mục tiêu điều trị của TSNMTC điển hình là ngăn chặn quá trình diễn tiến thành ung thư NMTC và điều trị xuất huyết tử cung bất thường.

- Liệu pháp hormone:

- Medroxyprogesterone Acetate (MPA): 10mg uống mỗi ngày x 3 tháng hoặc 10mg uống trong 12-14 ngày x 3 tháng.
- Depot Medroxyprogesterone (tiêm bắp) 150mg mỗi 3 tháng.
- Micronized progesterone (đặt âm đạo) 100-200mg x 14 ngày x 3 tháng.
- Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel (LNG) / 1-5 năm (phóng thích 15-20mcg LNG mỗi ngày).
- Nạo sinh thiết kiểm tra mỗi 3 đến 6 tháng cho đến khi kết quả giải phẫu bệnh trở về bình thường.

Diễn tiến: một nghiên cứu cho kết quả TSNMTC điển hình thoái triển 80% sau điều trị với MPA (Ferency và Gelfand, 1989). Trong một nghiên cứu đoàn hệ khác trên 115 phụ nữ có TSNMTC phức tạp điển hình, tỉ lệ thoái triển là 71% sau điều trị với progestin (Reed và cs., 2009).

Nếu sau 3 hay 6 tháng điều trị, TSNMTC không thoái triển, có thể tăng liều progestin hoặc kết hợp đường dùng toàn thân và LNG 20.

Nếu bệnh diễn tiến thành TSNMTC không điển hình hoặc ung thư NMTC, bệnh nhân cần được điều trị thích hợp.

### Tăng sinh không điển hình

Những nghiên cứu theo dõi sau nhiều năm cho thấy khả năng diễn tiến thành ung thư NMTC ở TSNMTC không điển hình lên đến 29% (Kurman và cs., 1985; Lacey và cs., 2010).

Một tổng quan dựa trên số liệu của 6 nghiên cứu bao gồm 511 phụ nữ báo cáo khả năng tìm thấy ung thư NMTC xuất hiện trong kết quả giải phẫu bệnh ở những phụ nữ cắt tử cung vì TSNMTC không điển hình là 17-52% (Trimble và cs., 2006).

### Cắt tử cung

- Cắt tử cung là phương pháp điều trị triệt để đối với các trường hợp TSNMTC không điển hình dựa trên

nguy cơ cao diễn tiến thành ung thư NMTC ở phụ nữ bị TSNMTC không điển hình.

- Phụ nữ mãn kinh: cắt hoàn toàn tử cung và hai phần phụ (mức độ 2C).
- Phụ nữ đủ con: cắt hoàn toàn tử cung.

### Liệu pháp hormone

Những phụ nữ mong muốn duy trì khả năng sinh sản hoặc không chịu đựng được cuộc phẫu thuật có thể điều trị bằng liệu pháp progestin (Trimble và cs., 2012).

Một nghiên cứu phân tích gộp từ 24 nghiên cứu cho thấy 32% bệnh nhân có khả năng mang thai sau điều trị (Koskas và cs., 2014).

- Megestrol acetate:
  - Là loại progestin uống đặc hiệu được sử dụng cho TSNMTC không điển hình vì cơ chế tác dụng mạnh hơn MPA.
  - Liều dùng: 80mg x 2 lần/ngày x 3 tháng (Wheeler và cs., 2007).
  - Sau 3 tháng điều trị, nạo sinh thiết NMTC.
  - Nếu TSNMTC không thoái triển: tăng liều 160mg x 2 lần/ngày.
- Progestin khác:
  - Medroxyprogesterone Acetate: 10-20mg uống mỗi ngày x 3 tháng.
  - Depot Medroxyprogesterone (tiêm bắp) 150mg mỗi 3 tháng.
  - Micronized progesterone (đặt âm đạo) 100-200mg mỗi ngày.
  - Dụng cụ tử cung chứa LNG / 1-5 năm (phóng thích 15-20mcg LNG mỗi ngày) có thể sử dụng kết hợp với progestin đường uống.

Diễn tiến:

Liệu pháp progestin điều trị hiệu quả các trường hợp TSNMTC phức tạp không điển hình. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp bao gồm 16 nghiên cứu của Wheeler và cộng sự (2007) trên những phụ nữ TSNMTC phức

tạp không điển hình điều trị với progestin cho kết quả bệnh tồn tại ở 14% và tái lại khoảng 23% trong thời gian theo dõi 6-98 tháng (Wheeler và cs., 2007).

Nghiên cứu phân tích tổng hợp khác của Gallos và cộng sự (2012) bao gồm 14 nghiên cứu trên 151 phụ nữ bị TSNMTC phức tạp không điển hình cho thấy tỉ lệ thoái triển đến 86%, tái phát 26% với thời gian theo dõi là 11-77 tháng (Gallos và cs., 2012).

Nạo sinh thiết NMTC sau 3-6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị với liệu pháp progestin:

- Nếu bệnh vẫn tồn tại, có thể tăng liều progestin.
- Sinh thiết NMTC lặp lại lần nữa sau 3 tháng.

Thời gian trung bình để TSNMTC thoái triển khi điều trị liệu pháp progestin từ 6 tháng đến 9 tháng.

Khi kết quả sinh thiết NMTC đã thoái triển, không còn bằng chứng tăng sinh, bệnh nhân có thể bắt đầu mang thai lại.

Nếu chưa muốn mang thai, duy trì liệu pháp progestin để dự phòng tái phát, có thể sử dụng: megestrol acetate, MPA, Depot Medroxyprogesterone acetate, hoặc dụng cụ tử cung chứa LNG, lặp lại sinh thiết NMTC sau 6-12 tháng.

Ở những phụ nữ trong tuổi sinh sản dùng liệu pháp progestin duy trì, sau 1 hoặc 2 mẫu sinh thiết NMTC không có kết quả bất thường và chu kỳ kinh nguyệt trở lại bình thường, có thể kéo dài thời gian thực hiện sinh thiết NMTC lên 1 năm hoặc 2 năm.

Nếu bệnh tái phát hoặc khi đã có đủ con, phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn được đặt ra.

Ở phụ nữ mãn kinh, sinh thiết NMTC sau 6-12 tháng. Nếu bệnh nhân có khả năng chịu đựng phẫu thuật, nên tư vấn cắt tử cung.

## KẾT LUẬN

- TSNMTC là chẩn đoán mô học đặc trưng bởi sự

tăng sinh tuyến NMTC, có thể tiến triển thành ung thư NMTC.

- Chủ yếu được chẩn đoán ở lứa tuổi 50-54 và hiếm khi tìm thấy ở phụ nữ dưới 30 tuổi.
- Hệ thống phân loại theo WHO hiện được sử dụng rộng rãi.
- Đối với TSNMTC điển hình, điều trị progestin nên được lựa chọn hơn là phẫu thuật (khuyến cáo mức độ 2C).
- Liệu pháp progestin là lựa chọn cho phụ nữ với TSNMTC có tế bào không điển hình nhưng vẫn muốn duy trì khả năng sinh sản hoặc những người không thể chịu đựng phẫu thuật.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Casper RF (1996). Regulation of estrogen/progesterone receptors in the endometrium. *Int J Fertil Menopausal Stud*; 41(1):16-21.
2. Clark TJ, Neelakantan D and Gupta JK (2006). The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 125(2):259-264.
3. Ferenczy A and Gelfand M (1989). The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*; 160(1):126-131.
4. Gallos ID et al. (2012). Regression, relapse and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*; 207(4):266 e1-e12.
5. [Http://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia?source=see_link).
6. Koskas M et al. (2014). Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*; 101(3):785-794.
7. Kurman RJ, Kaminski PF and Norris HJ (1985). The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*; 56(2):403-412.
8. Lacey JV Jr et al. (2010). Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*; 28(5):788-792.
9. Rakha E et al. (2012). Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol*; 36(11):1683-1690.
10. Reed SD et al. (2009). Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*; 200(6):678 e1-e6.
11. Reed SD et al. (2009). Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol*; 113(3):655-662.
12. Trimble CL et al. (2006). Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*; 106(4):812-819.
13. Trimble CL et al. (2012). Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*; 120(5):1160-1175.
14. Wheeler DT, Bristow RE and Kurman RJ (2007). Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol*; 31(7):988-998.