

U XƠ TỬ CUNG - ĐIỀU TRỊ KHÔNG PHẪU THUẬT

Hê Thanh Nhã Yến, Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

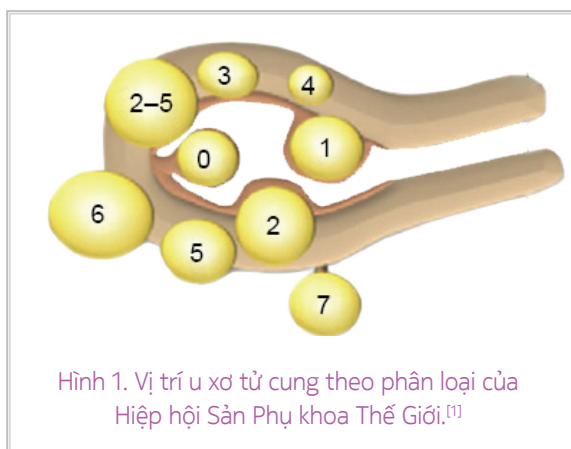
GIỚI THIỆU

U xơ tử cung là u lành tính, phát triển trong lớp cơ tử cung. Đây là bệnh lý phụ khoa rất thường gặp nhưng vấn đề điều trị u xơ tử cung chỉ được quan tâm và nghiên cứu nhiều gần đây.

Dịch tễ

Tại Việt Nam hiện chưa có số liệu về tỉ lệ hiện mắc của u xơ tử cung. Theo thống kê của Viện Sức khỏe Quốc gia Mỹ (NIH: The National Institutes of Health), gần 70% phụ nữ da trắng và hơn 80% phụ nữ da màu có ít nhất một khối u xơ tử cung trước 50 tuổi và 15-30% trong số đó có triệu chứng nặng như cường kinh, thiếu máu^[2]. Đặc điểm u xơ tử cung ở hai nhóm phụ nữ này tương đối khác biệt. Phụ nữ da màu có u xơ tử cung với kích thước to hơn, được chẩn đoán ở độ tuổi sớm hơn với các triệu chứng nặng hơn phụ nữ da trắng. Phân tích trong nhóm phụ nữ da màu gốc châu Phi, các tác giả ghi nhận những yếu tố nguy cơ khác như tuổi, dậy thì sớm, tình trạng dư cân và hội chứng buồng trứng đa nang. Riêng trong nhóm phụ nữ da trắng gốc châu Âu, u xơ tử cung thường gặp ở độ tuổi 40. Dựa trên các yếu tố nguy cơ và bản chất mô học của u xơ tử cung, các tác giả hướng đến những giả thiết về cơ chế bệnh sinh^[3].

Y học thực nghiệm ủng hộ hai cơ chế gây u xơ tử cung là cơ chế di truyền và nội tiết. Về mặt di truyền, u xơ tử cung là loại u đơn dòng, phát triển từ mô cơ trơn tử cung. U xơ có thể gặp ở phụ nữ trong một gia đình do vài đột biến gen được truyền

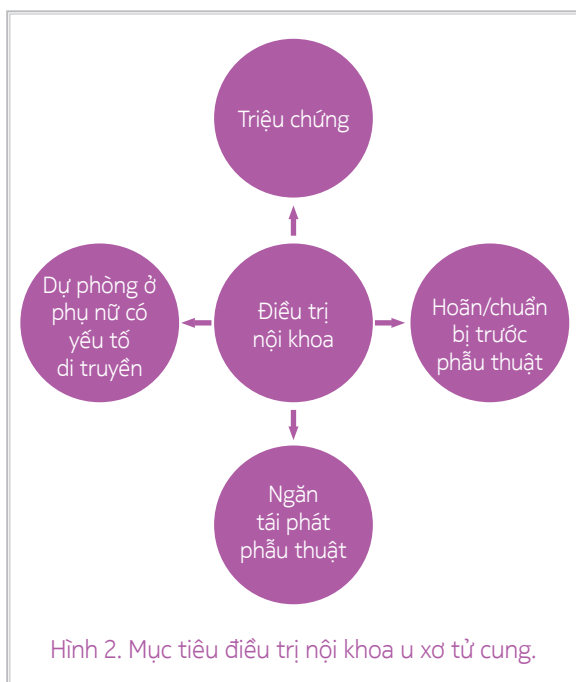


Hình 1. Vị trí u xơ tử cung theo phân loại của Hiệp hội Sản Phụ khoa Thế Giới.^[1]

từ tế bào soma. Đơn cử, một đột biến đơn gen ảnh hưởng đến gen mã hóa phức hợp điều hoà MED12 (mediator complex subunit 12) được tìm thấy trong rất nhiều khối u xơ. Mặt khác, u xơ tử cung là khối u phụ thuộc nội tiết tố của buồng trứng, bao gồm cả estrogen và progesterone. Minh chứng rõ nét cho nhận định này là hầu hết các u xơ tử cung thoái triển sau tuổi mãn kinh do hoạt động của buồng trứng giảm hoặc không còn, và hơn nữa, kích thước của u xơ tử cung thường thay đổi nhiều trong giai đoạn thai sớm hoặc sau sinh do sự thay đổi đáng kể của hai loại nội tiết tố nêu trên^[2]. Cơ chế tác động của nội tiết tố sinh dục là nền tảng của việc phát minh các loại thuốc điều trị u xơ tử cung, sẽ được nêu rõ ở các phần sau.

U xơ tử cung, điều trị không phẫu thuật

Trước đây, nhắc đến điều trị u xơ tử cung thì hầu như lựa chọn đầu tay là phẫu thuật bóc u xơ hoặc



cắt tử cung. Theo thống kê tại Mỹ, mỗi năm có gần 200.000 ca phẫu thuật cắt tử cung, 30.000 ca phẫu thuật bóc u và hàng ngàn ca thuyên tắc động mạch tử cung để điều trị u xơ tử cung. Gánh nặng chi phí cho việc điều trị này lên đến 5,9 đến 34,4 tỉ đô la mỗi năm^[2].

Gần đây, bức tranh này đang dần thay đổi. Với xu hướng hiện nay, phụ nữ lập gia đình và sinh con muộn hơn, họ thường có nguyện vọng bảo tồn tử cung hoặc hạn chế phẫu thuật gây ảnh hưởng lên sự toàn vẹn của tử cung, để an toàn cho việc mang thai về sau. Vì vậy, điều trị u xơ tử cung nội khoa dần trở thành lựa chọn ưu tiên của phụ nữ. Trong một số trường hợp cần chỉ định phẫu thuật, điều trị nội khoa vẫn có thể được bắt đầu trước phẫu thuật, nhằm giảm thiểu máu và nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật. Quan trọng hơn, ngày càng có nhiều chứng cứ cho thấy điều trị u xơ tử cung bằng nội khoa thật sự có hiệu quả.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA U XƠ TỬ CUNG

Progestin

Progestin là các nội tiết tố nhóm progesterone, dạng tự nhiên hoặc tổng hợp, với hai hình thức tác động lên u xơ tử cung. Thứ nhất, progestin ức chế yếu tố tăng trưởng giống insulin (insulin-like growth factor-1) dẫn đến ngăn cản sự phát

triển của tế bào u. Thứ hai, progestin điều hòa làm giảm các thụ thể của estrogen và progesterone ở u xơ, làm giảm tác động của các nội tiết tố này lên khối u. Dạng sản phẩm của progestin gồm đường uống (danazol, dienogest), tiêm bắp (depo medroxyprogesterone acetate DMPA) hoặc dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel (LNG-IUS). Các sản phẩm này đều có tác động làm teo nội mạc tử cung nên giảm lượng máu kinh. Việc sử dụng LNG-IUS cũng được bệnh nhân chấp nhận khá tốt. Tuy nhiên, progestogen không làm giảm thể tích khối u và trong những trường hợp u xơ dưới niêm mạc tử cung thì sử dụng LNG-IUS thường ít hiệu quả và dễ bị rơi dụng cụ tử cung^[3].

Đồng vận GnRH

Thuốc đồng vận GnRH (gonadotropin releasing hormone) là các peptid tổng hợp, cấu trúc tương tự GnRH, gắn vào thụ thể của GnRH tại thùy trước tuyến yên, có tác dụng ức chế hoạt động của buồng trứng, làm giảm lượng estrogen và progesterone, có thể đến ngưỡng của phụ nữ mãn kinh. Một số hoạt chất của nhóm này là leuporelin acetate, triptorelin, buserelin, goserelin với dạng bào chế tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc xịt mũi. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy thuốc có hiệu quả cải thiện lượng máu mất và giảm thể tích khối u gần 50%. Sử dụng đồng vận GnRH trước phẫu thuật cũng được khuyến cáo nhằm mục đích: (a) giảm bớt kích thước nhân xơ tử cung; (b) hỗ trợ tình trạng thiếu máu trước phẫu thuật; (c) giảm bớt độ dày niêm mạc tử cung và sự tân tạo mạch; (d) chương trình hóa thời điểm phẫu thuật. Do tác dụng ức chế estrogen và progesterone mạnh, các thuốc đồng vận GnRH có thể gây các triệu chứng như rối loạn vận mạch, vô kinh, giảm mật độ xương.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị đồng vận GnRH phối hợp bổ sung (add-back) progestin đơn thuần hoặc cả estrogen và progestin (thuốc viên ngừa thai kết hợp đường uống) có thể giảm tác dụng phụ của đồng vận GnRH. Tuy nhiên, phương thức này cũng làm giảm bớt hiệu quả của thuốc trên thể tích khối u xơ. Điều cần lưu ý là sau khi ngưng sử dụng thuốc, thể tích khối u có xu hướng tăng trở lại^[4].

Điều hòa thụ thể progesterone chọn lọc

Tác nhân điều hòa thụ thể progesterone chọn lọc (SPRMs) là nhóm các phối tử với thụ thể progesterone, có tác động đồng vận, đối vận hoặc hỗn hợp, phụ thuộc cấp độ tế bào hoặc phân tử. SPRMs ức chế sự phát triển và gia tăng sự chết theo chương trình các tế bào u, song song điều hoà giảm các yếu tố tăng trưởng, tổng hợp collagen ngoài tế bào u. Mifepristone là SPRM đầu tiên được sử dụng từ năm 1980. Số liệu từ 3 thử nghiệm lâm sàng cho thấy mifepristone hiệu quả giảm xuất huyết, cải thiện chất lượng sống, tuy nhiên không có tác dụng trên thể tích u xơ.

Cho đến nay, SPRM duy nhất được Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ FDA công nhận là ulipristal acetate (UPA). Tổng quan hệ thống của thư viện Cochrane dựa trên 14 RCT với 1215 đối tượng nghiên cứu cho thấy, so với giả dược, SPRMs có hiệu quả cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống liên quan đến khối u, giảm mất máu kinh. Sử dụng SPRMs với liều 10 mg/ngày, trong 3 tháng. Liều 20 mg không cho thấy hiệu quả và lợi ích hơn 10 mg. Sử dụng UPA không làm biến đổi ác tính nội mạc tử cung. Thực tế, các biến đổi mô học nội mạc tử cung do SPRMs gây ra là lành tính và có thể hồi phục. Các tổn thương này được phân loại riêng trên mô học là nhóm PAECs (progesterone receptor modulator associated endometrial changes). Các RCT trong tổng quan so sánh hiệu quả của SPRMs và leuprolide acetate không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kết cục chính như mất máu, triệu chứng đau, chất lượng cuộc sống^[5].

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi đánh giá hiệu quả và độ an toàn khi sử dụng UPA kéo dài, được tiến hành trên 451 phụ nữ có u xơ tử cung với triệu chứng ra máu kinh lượng nhiều. Điều trị 4 đợt lặp lại, mỗi đợt kéo dài 12 tuần cho 2 nhóm, với liều 5mg UPA/ ngày so với 10mg UPA/ ngày. Jacques và cộng sự ghi nhận >2/3 đối tượng vô kinh sau điều trị và kích thước u giảm 25% ở gần 70% phụ nữ. Điểm số về đau và các điểm về chất lượng cuộc sống cũng được cải thiện. Các tác dụng phụ thường gặp như bốc hỏa, nhức đầu được ghi nhận < 11% đối tượng tham gia nghiên cứu. Sau đợt điều trị đầu tiên, 7,4% đối tượng có nội mạc tử

cung dày 16 mm và tỷ lệ này giảm còn 4,9% sau khi kết thúc điều trị. Kết quả nạo sinh thiết là lành tính và hồi phục^[6]. Mặt khác, nghiên cứu tầm soát mẫu sinh thiết nội mạc tử cung ghi nhận 10% phụ nữ có UXTC có PAECs trước khi điều trị SPRMs. Dữ liệu cũng ghi nhận nhiều trường hợp có tổn thương dạng PAECs ở nhóm không điều trị SPRMs^[7].

Ức chế men aromatase

Men aromatase có tác dụng xúc tác sự chuyển hoá từ androgen thành estrogen. Thuốc ức chế men aromatase (AIs) là các hợp chất có tác dụng làm giảm nồng độ estradiol trong huyết tương, do đó nhóm này không dùng điều trị u xơ tử cung, đứng về mặt cơ chế. Tuy nhiên, sử dụng AIs trong u xơ tử cung là dựa trên tác động giảm sản xuất estradiol tại chỗ khối u. Dữ liệu từ tổng quan Cochrane ghi nhận một thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả Letrozole (AI) và triptorelin (đồng vận GnRH) ghi nhận 46% đối tượng trong nhóm điều trị letrozole có thể tích u giảm, so với 32% trong nhóm triptorelin. Chứng cứ về hiệu quả của AIs làm cải thiện triệu chứng cường kinh hoặc chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân u xơ tử cung đến nay còn hạn chế. Chưa có nhiều dữ liệu ủng hộ việc sử dụng AIs trong điều trị u xơ tử cung.

Điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc

Nhóm điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc (SERMs) là các hợp chất không steroid, tác động đồng vận hoặc đối vận với estrogen, tùy thuộc loại mô tế bào. Trong nhóm này, tamoxifen được sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư vú, còn raloxifene cho thấy hiệu quả kháng estrogen trên khối u xơ tử cung. Có ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả của raloxifene, hai trong số đó ghi nhận hiệu quả và một thì không. Cơ sở các nghiên cứu còn giới hạn. Cho đến nay chưa có nhiều dữ liệu ủng hộ sử dụng raloxifene trong u xơ tử cung. Riêng tamoxifen không phù hợp vì tác dụng đồng vận estrogen làm tăng sinh nội mạc tử cung^[8].

Bảng 1 nêu ra đặc điểm các thuốc điều trị u xơ tử cung.

Vitamin D

Nguyên nhân tỉ lệ mắc u xơ tử cung cao ở phụ nữ

Bảng 1. Đặc điểm các thuốc điều trị u xơ tử cung.^[3]

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Giảm mất máu	Giảm khối u	Tác dụng ngoại ý chính	Công nhận
Progestin	Danazol DMPA LNG-IUS	+	-	Tăng kích thước u, tăng cân	LNG-IUS được FDA công nhận
Đồng vận GnRH	Leuporelin acetate	+	+	Bốc hòa, giảm mật độ xương	FDA công nhận
SPRMs	Mifepristone UPA Asoprisnil Telapristone acetate	+	+	PAECs	UPA được FDA công nhận
Als	Anastrozole Letrozole	+(hạn chế)	-	Bốc hòa, đau khớp	Phase II
SERMs	Raloxifene	Không rõ	Không rõ	Bốc hòa huyết khối tĩnh mạch	Phase II

da màu hiện chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên, những phát hiện thú vị gần đây cho thấy nhóm phụ nữ này có tỉ lệ thiếu vitamin D cao gấp 10 lần nhóm khác, và thiếu vitamin D là một yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh nhân u xơ tử cung. Các nhà nghiên cứu khuyến cáo sử dụng vitamin D trong điều trị u xơ tử cung vì nhiều yếu tố: chi phí tiết kiệm, ít biến chứng, kèm tác động bảo vệ, tăng cường độ chắc khỏe của xương. Liều khuyến cáo là 1.500-2.000 UI/ngày. Ước tính chi phí cho một năm điều trị chỉ khoảng 32 đô la. Một số phương thức khác cũng được đánh giá cao là trà xanh, nghệ hoặc thuốc tránh thai chứa progestin đơn thuần. Với tính chất phổ biến của u xơ tử cung, các phương thức điều trị ít chi phí và có hiệu quả được đánh giá cao^[5].

KẾT LUẬN

U xơ tử cung là bệnh lý phụ khoa lành tính, phổ biến, có thể gây triệu chứng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống và tương lai sản khoa của người phụ nữ.

Phương thức điều trị u xơ tử cung đang dần chuyển đổi từ phẫu thuật sang điều trị nội khoa.

Y học chứng cứ ghi nhận hiệu quả của nhóm đồng vận GnRH và SPRMs trong giảm mất máu, cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm thể tích khối u.

Hiện nay chưa có khuyến cáo về loại thuốc ưu tiên đầu tay trong điều trị u xơ tử cung. Việc lựa chọn thuốc cần được cân nhắc trong từng trường hợp dựa trên nguyện vọng của bệnh nhân, chi phí, điều kiện của mỗi cơ sở y tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Munro MG, FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13.
2. Bulun SE. Uterine Fibroids *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1344-55.
3. Chabbert-Buffet N, Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*. 2014 Sep;102(3):630-9.
4. Moroni RM, Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2017 Aug 23].
5. Murji A, Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2017 Aug 22].
6. Donnez J, Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):165-173.e4.
7. Donnez J, Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1565-1573.e18.
8. Song H, Aromatase inhibitors for uterine fibroids. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Aug 23].