

HIỆU QUẢ CỦA ULIPRISTAL TRONG ĐIỀU TRỊ U XƠ TỬ CUNG

Nguyễn Hoàng Anh, Thân Trọng Thạch



MỞ ĐẦU

Bệnh lý u xơ tử cung thường tiến triển thầm lặng, phát hiện tình cờ qua khám tổng quát hoặc khi u xơ quá to có triệu chứng chèn ép, ngược lại trong adenomyosis, thống kinh là than phiền thường thấy nhất. Các giải pháp nội khoa hiện đại dựa trên nền tảng điều trị nội tiết, thụ thể và gene. Với tình trạng cường estrogen, tăng số lượng ER (Estrogen Receptor) và đi kèm đề kháng progesterone, việc điều trị trên cơ sở liệu pháp steroids cho adenomyosis còn gặp nhiều khó khăn. Trái lại, trong các khối u xơ tử cung, người ta nhận thấy có sự gia tăng số lượng ER và cả PR (Progesterone Receptor), liệu pháp steroids trở nên dễ dàng hơn khi nhắm vào hai steroids sinh dục này. Bài viết sau đây sẽ đề cập đến hiệu quả của Ulipristal, một thuốc trong nhóm chất điều hòa chọn lọc thụ thể progesterone (SPRMs: Selective Progesterone Receptor Modulators) trong điều trị u xơ tử cung.

U XƠ TỬ CUNG: LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

U xơ tử cung là những khối u phụ khoa phổ biến, với tỷ lệ hiện mắc từ 70% đến 80% phụ nữ sau tuổi 50. Trong đa số phụ nữ, u xơ tử cung có thể không có triệu chứng và được phát hiện tình cờ qua khám lâm sàng hoặc hình ảnh học. Tuy nhiên, u xơ tử cung có thể gây ra những than phiền về kinh nguyệt (ra huyết âm đạo nặng, kéo dài, không đều), thiếu máu do thiếu sắt, và thậm chí là những triệu chứng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống

(đau vùng chậu/hạ vị, tắc nghẽn đường niệu do chèn ép vào niệu quản).^[1,2]

Các yếu tố nguy cơ được nhận biết về sự phát triển của u xơ tử cung bao gồm phụ nữ chưa sinh, tuổi bắt đầu có kinh sớm, chu kỳ kinh ngắn (tăng số chu kỳ kinh nguyệt), kinh nguyệt không đều, tiền căn gia đình có người bị u xơ tử cung, phụ nữ gốc Phi, cơ địa béo phì và theo độ tuổi (tỷ lệ cao nhất trong độ tuổi 40 - 50). Bệnh lý tăng huyết áp và đái tháo đường cũng làm tăng nguy cơ mắc phải u xơ tử cung.^[1]

Triệu chứng thường gặp nhất của u xơ tử cung là xuất huyết âm đạo bất thường, xảy ra trong khoảng 30% phụ nữ. Cơ chế của xuất huyết âm đạo liên quan đến u xơ tử cung như thế nào hiện vẫn chưa rõ. Đau vùng chậu hiếm gặp trong u xơ tử cung và thường do hiện tượng thoái hóa hay xoắn khối u, hoặc có thể có hay không có liên quan đồng thời đến lạc nội mạc tử cung vùng chậu (endometriosis). Các triệu chứng rối loạn đi tiểu như tiểu lắt nhắt, tiểu không hết, tiểu khó, tăng số lần đi tiểu, có thể gặp ở những phụ nữ có u xơ tử cung to và gây chèn ép vào bàng quang; u xơ tử cung to chèn ép niệu quản có thể gây tình trạng thận ứ nước (hiếm gặp). Trước một phụ nữ mãn kinh có biểu hiện đau và/hoặc xuất huyết âm đạo với khối u xơ tử cung mới phát hiện hoặc đã phát hiện trước đó, nên xem xét đến trường hợp leiomyosarcoma.^[1]

Siêu âm là phương thức được sử dụng rộng rãi nhất để chẩn đoán u xơ tử cung vì tính sẵn có, dễ sử dụng và hiệu quả về chi phí. Siêu âm đặc biệt hữu

ích để đánh giá sự tăng trưởng của u xơ tử cung cũng như các khối u phần phụ. Siêu âm ngã bụng, ngã âm đạo hay siêu âm bơm nước buồng tử cung đều có độ nhạy và độ đặc hiệu từ 98% đến 100%. MRI là phương thức chính xác nhất để đánh giá tử cung và phần phụ, MRI cung cấp thông tin về kích thước, vị trí, số lượng và sự lan rộng của khối u cũng như sự hiện diện của các bệnh lý tử cung khác (adenomyosis và/hoặc adenomyoma).^[1]

HIỆU QUẢ CỦA ULIPRISTAL ACETATE TRONG ĐIỀU TRỊ U XƠ TỬ CUNG NHƯ THẾ NÀO?

“Giả thuyết progesterone” cho thấy progesterone hoạt động như một hormon chính trong sự phát triển của u xơ tử cung bằng cách tăng tỷ lệ phân bào và giảm chết tế bào theo chương trình (apoptosis) của các tế bào u xơ (Bulun, 2013). Dữ liệu cũng cho thấy tín hiệu xảy ra giữa estrogen và PR, theo đó estrogen làm tăng biểu hiện PR trong khối u xơ (Ishikawa, 2010). Tầm quan trọng của progesterone trong u xơ tử cung cho thấy SPRMs như là cách điều trị hiệu quả đối với những phụ nữ bị u xơ tử cung. Tế bào u xơ được nuôi cấy với SPRMs thể hiện sự ức chế tăng sinh và tăng chết tế bào, tác động của SPRMs không ảnh hưởng đến nội mạc tử cung bình thường (Bouchard, 2011). SPRMs cũng có thể làm giảm số lượng các yếu tố tăng trưởng nhờ vào giảm tổng hợp collagen trong các tế bào khối u nuôi cấy (Bouchard, 2011). SPRMs còn tác động lên nội mạc tử cung giúp làm giảm các triệu chứng chảy máu ở phụ nữ bị u xơ tử cung (Wagenfeld, 2016). SPRMs gây thay đổi lành tính trên nội mạc tử cung và có thể trở lại bình thường sau khi ngừng điều trị. Hiện tại, SPRMs duy nhất được chấp thuận trong quản lý y tế về vấn đề u xơ là ulipristal acetate (UPA). Thuốc này được chấp thuận để điều trị triệu chứng chảy máu và giảm kích thước u xơ tử cung ba tháng trước khi phẫu thuật. Gần đây, nó đã được phê duyệt ở châu Âu và Canada với phương thức điều trị gián đoạn. Sử dụng SPRMs kéo dài có thể làm giảm nguy cơ can thiệp phẫu thuật, chờ đợi đến khi phụ nữ mãn kinh. Mang thai là chống chỉ định khi dùng SPRMs, tuy nhiên, bằng chứng cho thấy kích thước khối u xơ vẫn tiếp tục giảm sau khi ngừng dùng thuốc

(Donnez, 2012), do đó việc điều trị nội khoa với u xơ tử cung có thể làm giảm kích thước và số lượng khối u, tạo điều kiện thuận lợi cho việc mang thai sau khi ngừng điều trị SPRMs.^[2]

Để đánh giá mức độ an toàn, hiệu quả và kết cục ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống có liên quan đến sức khỏe (HRQoL: Health Related Quality of Life) trong điều trị với UPA ở nhóm phụ nữ có UXTC trước can thiệp phẫu thuật, một nghiên cứu tiến cứu không can thiệp đa trung tâm [Multi-centre, prospective, non-interventional study (PREMYA)] tại 73 trung tâm EU đã được tiến hành (Hervé Fernandez và cs, 2016). Nghiên cứu thu nhận những bệnh nhân được chẩn đoán có triệu chứng của u xơ tử cung từ trung bình đến nặng và đang điều trị trước khi phẫu thuật với UPA (Esmya®). Bệnh nhân được theo dõi trong suốt quá trình điều trị UPA 3 tháng và tiếp tục 12 tháng sau khi ngừng điều trị. Dữ liệu được thu thập mỗi 3 tháng tái khám. Trong số 1473 bệnh nhân đủ điều kiện để thực hiện phân tích dữ liệu, chỉ có 38,8% (571) bệnh nhân được phẫu thuật, trong đó đa số các thủ thuật là bảo tồn hoặc xâm lấn tối thiểu. Các đánh giá của bác sĩ về sự thay đổi triệu chứng tổng thể của bệnh nhân chỉ ra rằng 60% bệnh nhân đã được cải thiện nhiều hoặc rất nhiều sau 3 tháng. Vấn đề đau và chất lượng cuộc sống sau khi ngừng điều trị cũng giảm đáng kể trong suốt thời gian theo dõi.^[3] (Bảng 1)

Donnez và cộng sự đã thực hiện bốn thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của UPA (PEARL I, II, III và IV)^[6]. Hai cuộc thử nghiệm lâm sàng đầu tiên được thực hiện ngắn hạn (3 tháng), kết quả cho thấy UPA có hiệu quả kiểm soát các trường hợp rong kinh nặng và làm giảm kích thước khối u. Cuộc thử nghiệm đầu tiên (PEARL I) được thực hiện ở phụ nữ với u xơ tử cung có triệu chứng (khối u 3 - 10 cm) và rong kinh nặng, bệnh nhân được uống 5 hoặc 10 mg UPA hoặc giả dược mỗi ngày trong 13 tuần. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tình trạng rong kinh đã được kiểm soát ở 91% phụ nữ dùng 5 mg UPA, 92% phụ nữ dùng 10 mg UPA và chỉ có 19% phụ nữ dùng giả dược. Hơn nữa, có sự giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê và lâm sàng về kích thước khối

Bảng 1.

Phân tích dân số nghiên cứu	1473
Số bệnh nhân u xơ tử cung có ít nhất 1 lần can thiệp phẫu thuật	571 (38,8%)
Số bệnh nhân u xơ tử cung có 2 lần can thiệp phẫu thuật	54 (3,7%)
Số bệnh nhân u xơ tử cung có hơn 2 lần can thiệp phẫu thuật	5 (0,3%)
Loại phẫu thuật can thiệp đầu tiên	
Tổng số bệnh nhân được can thiệp phẫu thuật	571
Bóc u xơ tử cung (Myomectomy)	277 (48,5%)
Cắt tử cung (Hysterectomy)	227 (39,8%)
Thuyên tắc động mạch tử cung (UAE)	23 (4,0%)
Cắt bỏ nội mạc tử cung (Endometrial ablation)	14 (2,5%)
Siêu âm hội tụ cường độ cao (HIFU)	2 (0,4%)
Khác	28 (4,9%)

u ở cả 2 nhóm UPA so với nhóm dùng giả dược. Phần trăm thể tích khối u giảm trung bình (đánh giá bằng MRI) lần lượt là 21,2% và 12,3% đối với nhóm 5 và 10 mg, tương ứng. Tỷ lệ xuất hiện của các bất lợi không có sự khác biệt đáng kể giữa ba nhóm. Điều trị UPA 13 tuần trước khi phẫu thuật đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc kiểm soát chảy máu, giảm thể tích u và giảm sự khó chịu ở phụ nữ rong kinh do u xơ tử cung.^[4]

Cuộc thử nghiệm sau (PEARL II) so sánh hiệu quả của UPA với một chất đồng vận GnRH (GnRHa). Trong nghiên cứu này, các nhà nghiên cứu đã đưa vào nghiên cứu 307 phụ nữ bị rong kinh nặng và u xơ tử cung, đặc điểm tử cung tương tự như trong thử nghiệm trước đó. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận 5 hoặc 10 mg UPA hàng ngày trong 3 tháng hoặc tiêm bắp 3,75 mg leuprolide acetate mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng. Kết quả của nghiên cứu PEARL II cho thấy rong kinh được kiểm soát ở 90% bệnh nhân dùng 5 mg UPA, 98% bệnh nhân dùng 10 mg UPA và 89% bệnh nhân điều trị với GnRHa. Kết quả này không đủ ý nghĩa thống kê để chứng tỏ 2 liều UPA trên có hiệu quả hơn so với GnRHa. Thời gian trung bình hành kinh lần lượt là 7, 5 và 21 ngày, tương ứng, kết quả này lại cho thấy

ý nghĩa thống kê giữa hai liều UPA so với GnRHa. Tình trạng bốc hỏa từ trung bình đến nặng được báo cáo lần lượt là 11%, 10% và 40% trong số những người tham gia nghiên cứu. Leuprolide acetate có liên quan đến giảm thể tích khối u xơ tử cung nhiều hơn (47%) so với UPA (20-22%), nhưng nhìn chung, cả ba biện pháp điều trị trên đều có tác động làm giảm tổng thể tích khối u xơ tử cung lớn nhất. Các nhà nghiên cứu kết luận rằng uống UPA (5 hoặc 10 mg) có hiệu quả không thua kém tiêm bắp leuprolide acetate hàng tháng trong kiểm soát chảy máu tử cung ở phụ nữ u xơ tử cung có triệu chứng trước khi phẫu thuật. Hơn nữa, nghiên cứu đã chỉ ra rằng sau khi ngưng điều trị, kinh nguyệt thường trở lại trong vòng 4-5 tuần, nhưng giảm thể tích khối u có thể đòi hỏi thời gian kéo dài đến 6 tháng.^[4]

Thử nghiệm PEARL III đánh giá hiệu quả lâu dài của UPA khi điều trị từ 1 đến 4 chu kỳ, mỗi chu kỳ kéo dài 3 tháng, thời điểm để bắt chu kỳ điều trị mới là trong 4 ngày đầu của đợt hành kinh thứ 2 tính từ khi kết thúc chu kỳ điều trị trước. Các dữ liệu chỉ ra rằng liệu pháp UPA không liên tục tạo ra tỷ lệ vô kinh cao trong một khoảng thời gian dài. Tác dụng làm thu nhỏ thể tích khối u xơ tử cung được xác nhận và không có bằng chứng khối u

tăng trưởng nhanh trở lại. Nghiên cứu cho thấy cải thiện đáng kể về tình trạng đau, lo lắng, trầm cảm và chất lượng cuộc sống trong quá trình điều trị. Sự an toàn của UPA qua nhiều đợt điều trị được xem xét và không có tác dụng phụ bất lợi nghiêm trọng nào được ghi nhận. Về mặt lý thuyết, điều trị bằng SPRMs có thể gây tăng sinh nội mạc tử cung, trong các nghiên cứu lâm sàng, áp dụng SPRMs có thể đi kèm với một mô hình nội mạc tử cung có đặc điểm lành tính, tăng sinh, mang tính mô học, được gọi là “thay đổi nội mạc tử cung liên quan đến điều hòa thụ thể Progesteron” – PAEC [PRM (Progesterone Receptor Modulator) Associated Endometrial Changes]. Những thay đổi này đặc trưng bởi sự giãn nở các nang tuyến, hoạt động phân bào chậm ở các tuyến và mô đệm, bảo tồn cấu trúc và có sự đẩy lên của ống tuyến. Sinh thiết nội mạc tử cung được thực hiện 6 tháng sau khi hoàn thành điều trị bằng UPA đã cho thấy những thay đổi nội mạc tử cung đã trở lại bình thường sau đó.^[4]

Có 21 phụ nữ đã thụ thai sau khi điều trị bằng UPA (sau PEARL II và PEARL III). Trong đó, 19 (90,5%) phụ nữ được phẫu thuật nội soi sau khi điều trị UPA và 2 bệnh nhân không cần can thiệp phẫu thuật vì u xơ tử cung gần như là biến mất hoàn toàn. Có 15 (71%) trong số 21 phụ nữ đã thụ thai thành công. Tổng cộng có 18 trường hợp mang thai. 12 trường hợp mang thai đã kết thúc tốt đẹp với 13 trẻ sơ sinh khỏe mạnh sinh sống và 6 trường hợp bị sẩy thai. Theo dõi không ghi nhận sự phát triển trở lại của các khối u xơ tử cung trong suốt thai kỳ, ngay cả ở những phụ nữ không can thiệp phẫu thuật. Các tác giả cho rằng tỷ lệ sẩy thai cao có thể liên quan đến tuổi của dân số nghiên cứu (trung bình 38 tuổi).^[4]

Trong PEARL IV, hiệu quả và tính an toàn của việc sử dụng lặp lại UPA đã được đánh giá. Bệnh nhân được uống 5 hoặc 10 mg UPA mỗi ngày trong hai đợt điều trị, mỗi đợt kéo dài 12 tuần. Đợt điều trị thứ hai bắt đầu khi chu kỳ kinh nguyệt thứ hai vừa kết thúc. Sinh thiết nội mạc tử cung được thực hiện ở cả hai đợt điều trị (10-18 ngày sau khi bắt đầu chu kỳ kinh nguyệt cho cả hai đợt và ở thời điểm sau khi kết thúc đợt điều trị 2). Những thay đổi không

sinh lý (non-physiological changes) tương thích với PAEC đã được báo cáo lần lượt là 7,8% và 8,4% đối với nhóm UPA 5 và 10 mg sau điều trị đợt I, 16,3% và 19,2% (không có giá trị p) sau điều trị đợt II. Khi theo dõi lâm sàng sau điều trị, tăng sinh nội mạc mạc có ở 1 bệnh nhân trong nhóm 5 mg (0,6%) và 2 bệnh nhân trong nhóm 10 mg (1,1%). Có 1 trường hợp tăng sinh nội mạc tử cung đơn giản không điển hình và được ghi nhận là “nội mạc tử cung giai đoạn chế tiết” (benign secretory endometrium) ở thời điểm kết thúc điều trị. Sinh thiết sau đợt thứ hai của một bệnh nhân trong nhóm UPA 5 mg được báo cáo bởi một trong ba nhà nghiên cứu bệnh học là ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung. Tuy nhiên, điều này cũng đã hiện diện ở thời điểm sinh thiết đợt 1.^[5]

TÓM LẠI

SPRMs cung cấp một phương án điều trị quan trọng trong y khoa. U xơ tử cung có triệu chứng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống người phụ nữ, tuy nhiên cho đến hiện tại, các liệu pháp nội khoa đều có ảnh hưởng ít nhiều do tác dụng phụ làm cho chúng không phù hợp để thực hiện liệu pháp điều trị lâu dài. Những lợi ích và rủi ro của mỗi phương án điều trị cần được tư vấn cho bệnh nhân. Phẫu thuật là phương án duy nhất để giải quyết dứt điểm các than phiền, tuy nhiên, giải pháp mới như UPA cung cấp cho chúng ta nỗ lực để cải thiện chất lượng cuộc sống bệnh nhân được tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC Clinical Practice Guideline. No. 318, February 2015.
2. Mujri A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) for uterine fibroid. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4.
3. Fernandez Hervé, Schmidt Torsten, Powell Martin, Costa Ana Patrícia Freitas, Arriagada Pablo, Thaler Christian. REAL WORLD DATA OF 1473 PATIENTS TREATED WITH ULIPRISTAL ACETATE FOR UTERINE FIBROIDS: PREMYA STUDY RESULTS. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology (2017).
4. Myriam Safrai, Henry H. Chill, Adi Reuveni Salzman and Asher Shushan. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Treatment of Uterine Leiomyomas. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017)
5. De Milliano I, Van Hattum D, Ket JCF, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology (2017).
6. Anne-Gaelle Pourcelot, Perrine Capmas, Hervé Fernandez. Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: preoperative treatment of sequential treatment? (2017).