

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 47

UNG THƯ PHỤ KHOA



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 47

UNG THƯ PHỤ KHOA

- | | |
|---|---|
| 06 < Điều trị khối u buồng trứng giáp biên ác tính
Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Hồ Ngọc Anh Vũ | 46 < Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm trùng huyết sơ sinh
Phan Đăng Nghị |
| 10 < Ung thư nội mạc tử cung: đánh giá trước điều trị
Lê Thị Thu Hà | 49 < Nội mạc tử cung mỏng trong hỗ trợ sinh sản:
cập nhật chẩn đoán và điều trị
Lê Thị Ngân Tâm |
| 12 < Ung thư nội mạc tử cung: phân giai đoạn và
điều trị phẫu thuật
Lê Thị Thu Hà | 56 < Hiệu quả của Dienogest trong điều trị đau
do lạc nội mạc tử cung
Lê Khắc Tiến, Giang Huỳnh Như |
| 15 < Vai trò của X-quang trong tầm soát ung thư vú
Hồ Hoàng Thảo Quyên | 64 < Chất lượng noãn trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung
Lê Thị Ngân Tâm |
| 18 < Siêu âm vú đàn hồi: một kiểu mẫu mới trong chẩn đoán
hình ảnh vú
Phan Thị Mai Hoa | 72 < Kỹ thuật chuyển phôi
Hồ Ngọc Anh Vũ |
| 23 < Phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư buồng trứng
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch | 76 < Đồng thuận ASRM về vô tinh ở nam giới
Lê Khắc Tiến, Mai Đức Tiến |
| 27 < Ảnh hưởng của điều trị ung thư đối với hệ sinh sản và
bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ
Lê Khắc Tiến, Lê Long Hồ | 82 < Tinh hoàn ẩn và vô sinh nam
Dương Quang Huy |
| 31 < Bảo tồn khả năng sinh sản ở nữ giới
Nguyễn Khánh Linh | |
| 35 < Phẫu thuật bằng robot – gương mặt mới trong phẫu thuật
ngoại phụ khoa
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch | |
| 39 < Tăng huyết áp mạn tính: đại cương và quản lý trước khi
mang thai
Bùi Quang Trung | |
| 43 < Ngồi móng: mổ lấy thai hay sinh ngã âm đạo
Vương Tú Như | |

JOURNAL CLUB

- | | |
|--|--|
| 86 < Khuyến cáo mới của ACOG trong thực hành phụ khoa:
Vai trò của siêu âm phụ khoa trong đánh giá nội mạc tử cung ở
bệnh nhân xuất huyết sau mãn kinh | |
| 88 < NSAIDs không làm tăng huyết áp dài đẳng giai đoạn hậu sản | |
| 89 < Kết cục chu sinh ở thai phụ tăng huyết áp mạn tính nhưng có
huyết áp bình thường trước 20 tuần tuổi thai | |
| 90 < [ACOG Committee Opinion] Sử dụng Aspirin liều thấp trong
thai kỳ | |
| 92 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC | |
| 02 < LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM | |

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 49: “MÃN KINH”
Tập 49 sẽ xuất bản vào tháng 3/2019.
Hạn gửi bài cho tập 49 là 30/11/2018.

Chuyên đề tập 50: “HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG”
Tập 50 sẽ xuất bản vào tháng 6/2019.
Hạn gửi bài cho tập 50 là 28/02/2019.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 - 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 - 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất). **Journal Club** là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500-1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để gửi trang quảng cáo, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạc kim 2018



MERCK



Hội viên liên kết Vàng 2018



NỘI MẠC TỬ CUNG MỎNG TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN: CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Lê Thị Ngân Tâm

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận



MỞ ĐẦU

Các yếu tố để tiên lượng sự thành công trong hỗ trợ sinh sản hiện còn chưa có câu trả lời chính xác. Các yếu tố như: tuổi, dự trữ buồng trứng và các marker tiếp nhận làm tổ ở nội mạc tử cung được xem là có giá trị tiên lượng. Các marker tiếp nhận làm tổ nội mạc tử cung hiện cũng được cho là có nhiều ích lợi nhất, nhưng đến bây giờ các nhà khoa học cũng chưa xác định được marker nào thật sự hiệu quả. Các phương pháp khác như: sinh hóa và mô học thì lại xâm lấn, cho nên bị giới hạn vận dụng trong lâm sàng. Hiện tại, siêu âm là phương tiện không xâm lấn, phổ biến và thường được dùng nhất để đánh giá (một cách chủ quan) khả năng tiếp nhận làm tổ của nội mạc tử cung trong hỗ trợ sinh sản.

Sự thay đổi của nội mạc tử cung trong chu kỳ kinh nguyệt cho biết hiệu quả của hormone steroid trên nó. Lớp nội mạc tử cung chức năng phát triển dưới tác động của estrogen và đạt độ dày cực đại khi LH bắt đầu tăng. Sau phóng noãn, progesterone tăng và giúp nội mạc tử cung chuyển sang pha chế tiết. Sự thay đổi về nội tiết đó thể hiện song song với sự thay đổi về hình ảnh của nội mạc tử cung. Khi siêu âm, độ dày của nội mạc tử cung tăng dần ở pha nang noãn với hình ảnh “ba lá”, ba đường tăng âm, hai đường giảm âm, sau khi phóng noãn nội mạc tử cung bắt đầu tăng âm dần, có hình ảnh echo sáng dần hơn trên siêu âm. Theo Grunfeld, hình ảnh ba lá của nội mạc tử cung vào ngày trước phóng noãn có mối tương quan với tỷ lệ có thai cao và hình ảnh

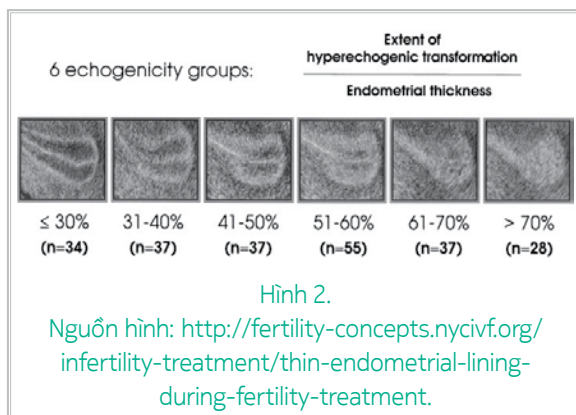
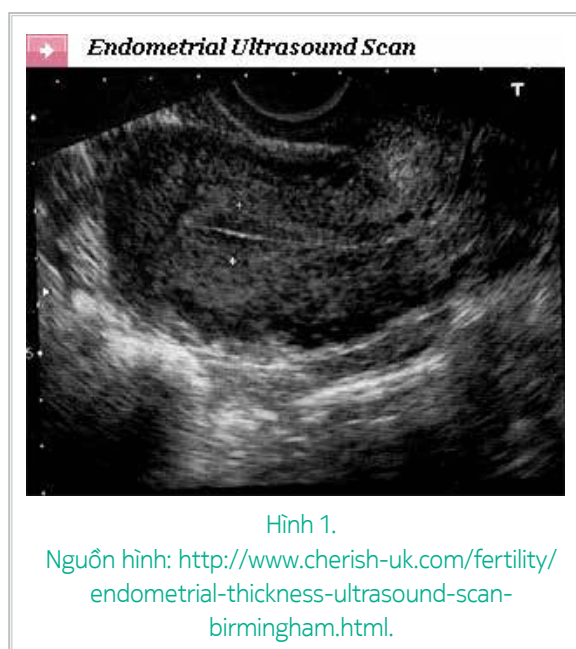
echo dày trước phóng noãn thường là dấu hiệu thất bại có thai (Grunfeld và cs, 1991).

Dùng máy siêu âm 2D để đánh giá khả năng tiếp nhận làm tổ của nội mạc tử cung chủ yếu là đo độ dày và sự chuyển dạng của nội mạc tử cung. Nếu dùng siêu âm 3D – 4D thì giúp tiên lượng khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung tốt hơn dùng siêu âm 2D. Ngoài ra, người ta còn dùng siêu âm đánh giá thể tích và lưu lượng máu tới nội mạc tử cung và lớp dưới nội mạc tử cung. Tuy cách đánh giá này hoàn toàn chủ quan, dựa vào kinh nghiệm của người siêu âm là chính, nhưng độ dày và sự chuyển dạng của nội mạc tử cung vẫn là yếu tố hiện được dùng để tiên lượng cho kết quả có thai thụ tinh ống nghiệm.

Độ dày của nội mạc tử cung trên siêu âm 2D được tính bằng khoảng cách xa nhất từ đường echo dày giới hạn giữa nội mạc tử cung và cơ tử cung đến đường echo dày đối bên (mặt cắt dọc tử cung). (Hình 1)

Trong hỗ trợ sinh sản, nếu độ dày của nội mạc tử cung < 7 mm vào thời điểm chuyển phôi là không tối ưu cho khả năng có thai. Dựa theo sự chuyển dạng và khả năng tiếp nhận làm tổ của nội mạc tử cung vào ngày khởi động trưởng thành noãn, nếu nội mạc tử cung có hình ảnh ba lá được đánh giá là nội mạc tử cung loại A và tiên lượng khả năng tiếp nhận làm tổ tốt, còn nếu không có hình ảnh 3 lá mà chỉ là một đường echo dày đồng nhất thì đánh giá là loại C hay tiên lượng khả năng tiếp nhận làm tổ thấp. Progesterone xuất hiện, khởi đầu cho

sự chuyển dạng của nội mạc tử cung: nội mạc tử cung từ hình ảnh ba lá, chuyển dần sang echo dày đồng nhất theo thời gian, sự chuyển dạng bắt đầu từ vùng tiếp giáp tiến dần vào đường giữa của nội mạc tử cung. Nếu việc chuyển dạng xảy ra theo tiến trình đó là tốt. Còn nếu nội mạc tử cung bắt đầu chuyển dạng vào ngày khởi động trứng thành noãn thì được xếp là loại B (Barker và cs, 2009). (Hình 2)



CHẨN ĐOÁN NỘI MẠC TỬ CUNG MỎNG VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA NỘI MẠC TỬ CUNG MỎNG TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

Nội mạc tử cung được xem là mỏng khi độ dày < 7 mm trên siêu âm (El-Toukhy và cs, 2008), nhưng cũng có một số tác giả dùng cut-off là 6 mm (Shapiro và cs, 1993; Coulam và cs, 1994) hoặc 8 mm (Gingold và cs, 2015).

Độ dày nội mạc tử cung có thể tiên lượng khả năng thành công trong hỗ trợ sinh sản hay không thì cho đến bây giờ các nhà nghiên cứu vẫn còn tranh luận. Họ chấp nhận ý kiến cho rằng người có nội mạc tử cung mỏng có tỷ lệ thành công thấp khi hỗ trợ sinh sản, bất kể nguyên nhân gây ra nội mạc tử cung mỏng là gì. Nhưng vẫn có trường hợp có thai khi nội mạc tử cung chỉ dày 4 và 5 mm (Remohi và cs, 1997; Check và cs, 2003; Sundstrom, 1998). Điều này cho thấy, khả năng tiếp nhận làm tổ của nội mạc tử cung có thể không liên quan đến độ dày nội mạc tử cung.

Nội mạc tử cung mỏng hay gặp ở phụ nữ lớn tuổi do tình trạng giảm tuổi máu nuôi. Trong tự nhiên, tỷ lệ phụ nữ < 40 tuổi có nội mạc tử cung mỏng khoảng 5% và chiếm 25% ở phụ nữ lớn hơn 40 tuổi (Sher và cs, 1991). Ở các bệnh nhân thực hiện hỗ trợ sinh sản tỷ lệ này là 2,4% (Kasius và cs, 2014).

Vào năm 2009, Kumbak và cộng sự quan sát các đặc điểm của chu kỳ kích thích buồng trứng và kết cục ở 175 bệnh nhân có nội mạc tử cung < 7 mm vào ngày chọc hút noãn. Bệnh nhân được chia ra 3 nhóm dựa theo độ dày nội mạc tử cung: ≤ 4 – < 5 mm; ≥ 5 – < 6 mm; ≥ 6 – < 7 mm. Kết quả: tỷ lệ có thai, tỷ lệ làm tổ không thấy khác biệt giữa 3 nhóm, dù người ta thấy có vẻ các biến số có lợi gia tăng khi độ dày nội mạc tử cung tăng. Tỷ lệ thai lâm sàng và sảy thai trong nghiên cứu cũng được so sánh với của 5.573 bệnh nhân làm hỗ trợ sinh sản và có nội mạc tử cung ≥ 7 mm. Kết quả: tỷ lệ thai lâm sàng 26% ở nhóm có nội mạc tử cung < 7 mm và 51% ở nhóm có nội mạc tử cung ≥ 7 mm. Tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ làm tổ và sinh sống ở mỗi chu kỳ chuyển phôi trữ trên người nội mạc tử cung mỏng còn phụ thuộc vào tuổi, số noãn thu được và số phôi chuyển. Kết quả khả quan hơn khi tuổi < 35, số lượng noãn thu được > 5 hoặc số phôi chuyển ≥ 3 phôi. Tác giả cũng ủng hộ ý kiến cho rằng, nếu nội mạc tử cung vào thời điểm chọc hút noãn < 7 mm thì nên trữ phôi toàn bộ trừ khi nào số noãn thu được > 5, nên chuyển ≥ 3 phôi cho một lần. Và tác giả cũng đồng ý với ý kiến cho rằng, nếu nội mạc tử cung < 7 mm thì cơ hội có thai của bệnh nhân sẽ có thể bị giảm, nhưng vì kết quả thành công còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, nên chỉ độ dày của nội mạc tử cung thôi, thì không

là yếu tố quyết định cho kết cục điều trị.

Ngược lại, năm 2014, Kasius và cộng sự thực hiện một tổng quan hệ thống và phân tích gộp, nhóm tác giả đã đưa ra kết luận: nội mạc tử cung mỏng (≤ 7 mm) chiếm tỷ lệ 2,4% trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản (260/10.724). Kết quả phân tích cho biết độ dày nội mạc tử cung có độ chuyên thấp trong tiền lượng có thai, vì vậy không dựa vào độ dày nội mạc tử cung để quyết định hủy chu kỳ, trữ phôi toàn bộ hay dừng điều trị IVF (Kasius và cs, 2014). Tuy nhiên tỷ lệ thai diễn tiến và sinh sống thấp ở các phụ nữ nội mạc tử cung mỏng (OR = 0,38; KTC 95%, 0,09 – 1,5). Tỷ lệ thai lâm sàng khi nội mạc tử cung ≤ 7 mm thấp hơn khi nội mạc tử cung > 7 mm (23,3% và 48,1%, OR = 0,42; KTC 95%, 0,27 – 0,67). Giá trị tiên đoán dương của độ dày nội mạc tử cung là 77% và giá trị tiên đoán âm là 48%. Độ dày nội mạc tử cung cho chúng ta ước tính tỷ lệ có thai, nhưng không thể tiên lượng khả năng có thai.

Kích thích buồng trứng thụ tinh ống nghiệm (controlled ovarian hyperstimulation – COH) gây ảnh hưởng bất lợi cho sự tiếp nhận của nội mạc tử cung, để tránh bất lợi người ta chọn đông lạnh phôi tốt và chuẩn bị nội mạc tử cung bằng steroid và chuyển phôi đông ngay chu kỳ sau COH. Sau đó, người ta cũng tìm hiểu xem trong chu kỳ chuyển phôi trữ, độ dày nội mạc tử cung ảnh hưởng ra sao lên tỷ lệ có thai. El-Toukhy và cộng sự vào năm 2008 cho biết, tỷ lệ có thai cao hơn ở nhóm có nội mạc tử cung 9 – 14 mm đo vào ngày bổ sung progesterone khi so với nhóm có độ dày nội mạc tử cung là 7 – 8 mm (El-Toukhy và cs, 2008).

Dix và Check vào năm 2010 thực hiện hồi cứu trên 35 bệnh nhân có nội mạc tử cung < 6 mm: chỉ có 3 bệnh nhân là có thai, 2 người đến được giai đoạn sinh (Dix và Check, 2010). Nhìn chung tỷ lệ có thai trong nghiên cứu là 8,5% và tỷ lệ sinh sống là 5,7% ở mỗi chu kỳ chuyển phôi, chuyển phôi trữ tỷ lệ có thai cao hơn: 14,2%. Ở nhóm chuyển phôi trữ, bệnh nhân có thai và sinh sống có nội mạc tử cung dày nhất là 5 mm. Cũng có nghiên cứu gần đây so sánh tỷ lệ sinh sống, tỷ lệ có thai và tỷ lệ làm tổ, khi nội mạc tử cung < 6 mm – chuyển phôi tươi và chuyển phôi đông. Kết quả: tỷ lệ làm tổ ở nhóm chuyển phôi tươi so với chuyển phôi đông là (10,6%

và 27,2%, $p = 0,079$), tỷ lệ sinh sống là (10% và 36%, $p = 0,0325$). Chuyển phôi trữ cho tỷ lệ có thai cao hơn. Khi nội mạc tử cung < 4 mm thì không nên cố gắng chuyển phôi. Cả hai nghiên cứu trên đều nhận thấy, chuẩn bị nội mạc tử cung - chuyển phôi trữ bằng steroid giúp giảm các bất lợi trong quá trình COH ở bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng (Check và cs, 2014).

Vào năm 2013, Dain và cộng sự thực hiện nghiên cứu quan sát ở các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm xin noãn và có nội mạc tử cung mỏng. Để loại trừ yếu tố chất lượng phôi ảnh hưởng khả năng có thai. Tác giả chia bệnh nhân ra 2 nhóm: nhóm có nội mạc tử cung < 6 mm và nhóm có nội mạc tử cung > 6 mm, tác giả dùng cut-off 6 mm và 8,2 mm để đánh giá độ dày của nội mạc tử cung. Và kết quả là, tỷ lệ thai lâm sàng không khác có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm có nội mạc tử cung < 6 mm và > 6 mm (29,6% và 30%) và tỷ lệ sinh sống cũng không khác nhau (16,7 % và 23,6%). Tuy nhiên, người ta thấy số thai sinh sống nhiều hơn khi độ dày nội mạc tử cung ở cut-off 8,2 mm hơn là khi nội mạc tử cung mỏng hơn. Và nội mạc tử cung mỏng cũng không có khả năng hỗ trợ duy trì thai kỳ tốt, vì người ta thấy thai chết lưu cũng nhiều hơn. Tỷ lệ người có nội mạc tử cung < 6 mm thường có nội mạc tử cung chuyển dạng loại C, ít khi loại A (Dain và cs, 2013).

Chất lượng phôi là yếu tố quan trọng góp phần quyết định sự thành công khi thụ tinh ống nghiệm. Vào năm 2015, Gingold và cộng sự tìm mối liên hệ giữa độ dày nội mạc tử cung, sự chuyển dạng của nội mạc tử cung và kết cục có thai sau khi chuyển phôi đẳng bội và chỉ chuyển các phôi đã thực hiện khảo sát di truyền. Nội mạc tử cung được chia ra 2 nhóm ≤ 8 mm và > 8 mm, đo vào ngày chuyển phôi hoặc vào ngày khởi động trường thành noãn. Kết quả: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ làm tổ và kết cục lâm sàng giữa các nhóm tuổi khi chuyển phôi tươi hay trữ. Tuy nhiên, trong quá trình khảo sát, nếu nội mạc tử cung trong quá trình chuyển dạng chỉ là một đường echo đồng nhất không có hình ảnh ba lá vào ngày khởi động trường thành noãn thì có tỷ lệ làm tổ thấp. Trong nghiên cứu, độ dày nội mạc tử cung dao động từ 4,4 mm đến 17,9 mm (trung bình: $9,7 \pm 2,2$ mm) khi chuyển

phôi tươi, và dao động từ 4,2 – 17,7 mm (trung bình $9,1 \pm 2,1$ mm) khi chuyển phôi trữ, số ca có nội mạc tử cung ≤ 7 mm thật sự ít nên không thể phân tích thống kê cho giá trị mạnh được. Tác giả cũng đồng ý rằng kết quả không thể áp dụng được cho các trường hợp nội mạc tử cung mỏng bệnh lý (hội chứng Asherman's, lao nội mạc tử cung, hoặc bệnh lý miễn dịch) (Gingold và cs, 2015).

CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY NỘI MẠC TỬ CUNG MỎNG

Nội mạc tử cung mỏng là hậu quả của bệnh lý viêm nhiễm ở tử cung hay do các thủ thuật y khoa tại buồng tử cung gây ra. Tình trạng giảm tưới máu đến nội mạc tử cung hay nồng độ estradiol thấp có thể làm cho nội mạc tử cung kém phát triển. Nội mạc tử cung của một số người bẩm sinh đã mỏng (Dain và cs, 2013).

- Các viêm cấp hoặc mạn tính ở tử cung có thể dẫn đến biến đổi cấu trúc của lớp nền nội mạc tử cung. Cụ thể là lao sinh dục/lao nội mạc tử cung là nguyên nhân làm nội mạc tử cung mỏng. Làm nội mạc tử cung trở nên xơ chai, làm hư cấu tạo của nội mạc tử cung, gây co thắt bất thường ở lòng tử cung. Sự phục hồi của nội mạc tử cung rất khó khăn khi lớp nền nội mạc tử cung bị phá hủy - xơ chai, ngay cả sau khi điều trị rồi cũng vậy.

- Các chỉ định y khoa gây biến chứng: các phẫu thuật tại buồng tử cung lặp lại nhiều lần hay nạo buồng tử cung thô bạo gây tổn hại lớp nền của nội mạc tử cung. Cụ thể là: cắt polyp nội mạc tử cung, bóc nhân xơ dưới niêm mạc qua soi buồng tử cung, hay nội soi ổ bụng bóc nhân xơ tử cung gây tổn hại lòng tử cung. Sử dụng một thuốc gây nội mạc tử cung mỏng như clomiphene citrate, thuốc tránh thai kéo dài, xạ trị.

- Chưa rõ nguyên nhân: một số cá thể, nội mạc tử cung mỏng là do bản chất cấu trúc của nội mạc tử cung chứ không do bất cứ bệnh lý nào gây ra cả, hoặc mỏng là do bản chất của yếu tố nội tại ở nội mạc tử cung gây ra (Strohmer và cs, 1994; Scioscia và cs, 2009).

Năm 2009, Miwa mô tả đặc điểm nội mạc tử cung mỏng gồm: lớp biểu mô tuyến kém phát triển, tăng trở kháng mạch máu tới tử cung, giảm

biểu hiện yếu tố tăng trưởng thành mạch (vascular endothelial growth factor – VEGF), giảm mạch máu nuôi nội mạc tử cung. Tác giả cho rằng, tăng trở kháng của các động mạch xuyên đến nuôi nội mạc tử cung khởi phát cho sự kém phát triển của lớp biểu mô trụ, gây hậu quả giảm nồng độ VEGF ở nội mạc tử cung. Khi VEGF giảm, nó sẽ tác động ngược lại làm giảm mạch máu tới nội mạc tử cung, giảm tưới máu đến nội mạc tử cung. Vòng lần quản này làm nội mạc tử cung mỏng (Miwa và cs, 2009).

HƯỚNG XỬ TRÍ NỘI MẠC TỬ CUNG MỎNG

Người ta đã và đang cố gắng tìm nhiều cách điều trị cho các trường hợp nội mạc tử cung mỏng nhưng kết quả thành công theo hiện tại là rất ít. Theo y học chứng cứ, hiện chưa có cách điều trị nào được cho là hiệu quả.

Dùng yếu tố kích thích thuộc dòng tế bào hạt (G-CSF: Granulocyte colony - stimulating factor)

Ở nội mạc tử cung người, các mRNA của G-CSF và các thụ thể của nó có ở nội mạc tử cung suốt trong chu kỳ kinh nguyệt. Vai trò của G-CSF được cho là tương tác với các cytokine và hormone steroid tại buồng trứng, giúp nội mạc tử cung phát triển. Sau khi được G-CSF kích thích, estrogen là điều kiện cần cho nội mạc tử cung phát triển (Xu và cs, 2015, Miwa và cs, 2009). G-CSF được cho là có thể làm tăng sản xuất các tế bào gốc trung mô và tế bào gốc tạo máu ở tủy xương (Singh và cs, 2012). Lý luận dùng G-CSF bơm vào buồng tử cung nhằm cải thiện các tế bào gốc có chức năng tăng trưởng ở nội mạc tử cung vì người ta biết rằng ở nội mạc tử cung có một số tế bào giống với tế bào gốc trung mô có vai trò xây dựng và phát triển nội mạc tử cung trong chu kỳ kinh nguyệt (Schwab và Gargett, 2007).

Giảm số lượng hoặc chức năng tế bào gốc tại nội mạc tử cung (endometrial stem cell – ESC) có thể làm suy yếu sự phát triển của nội mạc tử cung. Sau khi xảy ra các tổn thương, sự suy giảm ESC sẽ xảy ra sau đó, các tế bào giúp nội mạc tử cung tăng trưởng sẽ không hoạt động, trong khi còn một số các yếu tố khác vẫn duy trì được một ít sự tăng trưởng này, và

kết quả là nội mạc tử cung trở nên mỏng đi. Đó là lý do dùng G-CSF có thể kích thích ESCs hay có thể huy động tế bào gốc tủy xương kích thích nội mạc tử cung phát triển (Gargett và Ye, 2012).

Năm 2011, Gleicher và cộng sự lần đầu tiên báo cáo tác dụng của G-CSF bơm vào buồng tử cung làm cải thiện độ dày nội mạc tử cung (Gleicher và cs, 2011). Tiếp sau đó có nhiều nghiên cứu về G-CSF cũng báo cáo rằng nó có hiệu quả cải thiện độ dày nội mạc tử cung (Miwa và cs, 2009; Gleicher và cs, 2013, Kunicki và cs, 2014), trong khi các nghiên cứu khác thì không thấy sự khác biệt giữa nhóm có dùng và không dùng G-CSF (Check và cs, 2014, Barad và cs, 2014).

Liều lượng và thời gian dùng G-CSF cũng chưa được thống nhất. Người ta có thể dùng từ 100 μ g đến 300 μ g/0,6 ml G-CSF tái tổ hợp bơm vào buồng tử cung ở pha tăng sinh của nội mạc tử cung, vào ngày cho hCG, vào ngày phóng noãn, hay vào ngày cho progesterone. Nhưng cho dù dùng G-CSF có hiệu quả cải thiện độ dày của nội mạc tử cung đi chăng nữa thì tỷ lệ có thai sau điều trị cũng không khác biệt so với không điều trị (Gleicher và cs, 2013, Kunicki và cs, 2014; Li và cs, 2014). Chỉ có 1 nghiên cứu cho biết sau dùng G-CSF điều trị, thì tỷ lệ có thai và tỷ lệ làm tổ có cải thiện ở bệnh nhân trẻ và chuyển phôi trữ (Miwa và cs, 2009).

Đối với các trường hợp dính buồng tử cung nặng, dùng G-CSF bơm vào buồng tử cung ít có hiệu quả. Có lẽ dùng G-CSF nhiều lần hay kết hợp với các cytokine khác thì có thể có hiệu quả, nhưng cần phải nghiên cứu thêm để đưa ra liều lượng dùng và thời gian dùng cụ thể.

Dùng estrogen liều cao

Trên người có nội mạc tử cung mỏng. Chuẩn bị nội mạc tử cung với estrogen liều cao kéo dài 14 – 82 ngày và chuyển phôi trữ là cách thường được áp dụng, có hiệu quả cải thiện độ dày nội mạc tử cung tương đương với các phương pháp khác và thực hiện đơn giản nhất (Chen và cs, 2006).

Dùng hCG “priming” ở pha nang noãn

Papanikolaou và cộng sự đã báo cáo, trên người nội mạc tử cung mỏng dùng 150 IU hCG trong

vòng 7 ngày, bắt đầu dùng vào ngày 8 hay ngày 9 dùng estrogen giúp cải thiện độ dày của nội mạc tử cung. Tác giả cho là dùng hCG có tác động tích cực trên thụ thể của hCG/LH ở nội mạc tử cung và giúp nội mạc tử cung tăng đáp ứng với steroid. Tác giả cho rằng, khi độ dày nội mạc tử cung tăng lên khoảng 20% thì có thể cải thiện khả năng tiếp nhận làm tổ của nội mạc tử cung (Papanikolaou, 2013).

Năm 2016, Davar và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 28 bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng, tiền căn thất bại làm tổ liên tiếp do nội mạc tử cung mỏng dùng hCG priming và kết quả cho thấy: có 10/28 bệnh nhân có thai: 5 thai lâm sàng và 5 thai sinh hóa, không có sự khác biệt về độ dày nội mạc tử cung giữa các ca có thai và không có thai, với $p = 0,856$. Tuy nhiên, về mặt cải thiện độ dày nội mạc tử cung, hCG cho kết quả khả quan: độ dày trung bình nội mạc tử cung trước hCG là $5,07 \pm 0,43$ mm, sau hCG là $7,85 \pm 0,52$ mm, $p < 0,001$, khác biệt có ý nghĩa thống kê (Davar và cs, 2016).

Các thuốc làm tăng lưu lượng máu đến nội mạc tử cung

Các thuốc này dùng đơn độc hay kết hợp nhằm cải thiện độ dày của nội mạc tử cung. Pentoxifylline 800 mg/ngày và Tocopherol 1.000 mg/ngày dùng trước chuyển phôi vài tháng (Acharya và cs, 2009), Sildenafil 100 mg/ngày đặt âm đạo, L-arginine 6 g/ngày (Takasaki, 2010) và aspirin 75 mg/ngày. Nhưng không có phương pháp nào được thấy là có cải thiện rõ ràng.

Các cách điều trị khác

Có một số nghiên cứu báo cáo loạt ca về điều trị nội mạc tử cung mỏng như: bơm huyết tương giàu tiểu cầu vào buồng tử cung, hay bổ sung tế bào gốc tủy xương/ các tế bào gốc khác, bổ sung GnRH đồng vận vào pha hoàng thể, kích thích thần kinh cơ sàn chậu để hy vọng cải thiện độ dày nội mạc tử cung nhưng chưa có phương pháp nào kể trên được chứng minh rằng có hiệu quả (Zadehmodarres và cs, 2017; Ramyar và cs, 2018).

Các liệu pháp tái tạo hiện có nhiều đơn vị nghiên cứu đang cố gắng tìm tòi dùng liệu pháp tế bào gốc để tái tạo nội mạc tử cung, nhưng cho tới hiện nay

phương pháp này còn đang nghiên cứu chưa được áp dụng lâm sàng.

ÁP DỤNG VÀO LÂM SÀNG ĐỂ TƯ VẤN VÀ CÁ THỂ HÓA ĐIỀU TRỊ

Nhiều báo cáo loạt ca cho biết, trên người nội mạc tử cung mỏng thì khả năng tiếp nhận làm tổ thấp. Người ta dùng ERA (endometrial receptivity array) để tìm cửa sổ làm tổ trên người có nội mạc tử cung mỏng. Có một nghiên cứu thực hiện trên 13 bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng ≤ 6 mm, sau khi làm ERA thì thấy 23% (3/13) người là không tiếp nhận làm tổ, 77% (10/13) là có tiếp nhận. Khi so với người có nội mạc tử cung > 6 mm thì tỷ lệ tiếp nhận và không tiếp nhận là tương đương nhau. Sau khi test ERA xác định khả năng tiếp nhận làm tổ và chuyển phôi sau đó, thì tỷ lệ có thai là 33,3% (6/9) (Diaz-Gimeno và cs, 2011; Mahajan và cs, 2015).

Vận dụng các kết quả vào lâm sàng

Dù các báo cáo còn cho kết quả chưa thống nhất, nhưng sự chuyển dạng của nội mạc tử cung vào ngày khởi động trứng thành noãn có giá trị dự đoán có thai hơn là độ dày của nội mạc tử cung. Trên người có nội mạc tử cung mỏng, việc vận dụng kiến thức này vào chuẩn bị nội mạc tử cung bằng steroid và chuyển phôi trứ cho thấy có cải thiện dự đoán có thai nhưng không đáng kể. Và may mắn là trong hỗ trợ sinh sản tần suất gặp nội mạc tử cung mỏng không nhiều.

Các tác giả ở các nghiên cứu thường dùng cut-off là 7 mm. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho biết, khi nội mạc tử cung ≥ 6 mm và có hình ảnh ba lá, thì sự làm tổ không khác biệt với ngưỡng cắt (cut-off) 7 mm. Và có một số trường hợp nội mạc tử cung chỉ 4 – 5 mm nhưng vẫn có thai. Tuy vậy, hiện nay nhiều tác giả đồng thuận rằng khi nội mạc tử cung < 6 mm là mỏng và khả năng có thai kém.

Chuẩn bị nội mạc tử cung bằng steroid và chuyển phôi trứ là phương pháp cho kết quả có vẻ khả quan nhất, có cải thiện khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung mỏng nhất. Biết được nguyên nhân gây nội mạc tử cung mỏng rất quan trọng vì từ nguyên nhân ta có thể đánh giá một phần khả năng tiếp nhận làm tổ. Nội mạc tử cung mỏng sau quá trình viêm nhiễm gây

phá hủy lớp nền nội mạc tử cung thì sau đó nội mạc tử cung này có khả năng tiếp nhận làm tổ thấp hơn một trường hợp có cấu trúc tử cung bình thường.

Và câu hỏi làm cách nào điều trị các trường hợp nội mạc tử cung mỏng tái phát nhiều lần hiện còn chưa có câu trả lời. Người ta nghĩ ra nhiều cách điều trị khác nhau nhưng chưa có một cách nào thật sự có giá trị cải thiện độ dày của nội mạc tử cung. Hiện nay cách thường dùng nhất là bơm G-CSF vào buồng tử cung, nhưng hiệu quả của phương pháp này chưa rõ ràng trong các nghiên cứu khác nhau về nó. Sildenafil, tocopherol, aspirin và L-arginine cũng được sử dụng để tăng tưới máu đến nội mạc tử cung nhằm cải thiện độ dày của nội mạc tử cung. Dùng estrogen liều cao cũng là một cách. Dùng GnRH đồng vận trước chuẩn bị nội mạc tử cung bằng steroid hiện không được khuyến cáo áp dụng vì thuốc làm giảm các mạch máu đến nội mạc tử cung và hậu quả là nội mạc tử cung mỏng càng thêm mỏng. Trong số các cách điều trị thì dùng steroid lặp lại để kích thích nội mạc tử cung tăng sinh được xem là cách hiệu quả nhất. Ở những người đã từng có thai thì cách này có vẻ có hiệu quả hơn.

Nếu nội mạc tử cung mỏng sau viêm thì dùng cách nào cũng rất ít cải thiện được độ dày nội mạc tử cung. Và người ta dùng ERA để tìm ra khoảng thời gian cửa sổ làm tổ hiện diện ở các bệnh nhân này trước chuyển phôi và thấy phương pháp này có ích. Sau khi đã mang thai, phụ nữ có nội mạc tử cung mỏng có nguy cơ bất thường bánh nhau và hậu quả có thể sẩy thai sớm, nhau cài răng lược, băng huyết sau sinh (Chen và cs, 2006). Và người ta hy vọng trong tương lai sẽ có một loại thuốc điều trị được nội mạc tử cung mỏng.

KẾT LUẬN

Dù cho độ dày nội mạc tử cung không là yếu tố tiên lượng khả năng có thai sau IVF nhưng nếu nội mạc dày < 6 mm thì khả năng mang thai thường thấp. Lý do cho việc làm tổ kém trên nội mạc tử cung mỏng nghĩa là do tăng trở kháng ở các động mạch xoắn đến nuôi nội mạc tử cung làm cho lớp biểu mô tuyến của nội mạc tử cung kém phát triển và kém tân sinh mạch máu đến nội mạc tử cung do suy giảm chế tiết của VEGF. Thêm vào đó, nội

mạc tử cung mỏng thường không tương thích cho sự xâm nhập của phôi nên sự làm tổ giảm. Nhưng ngược lại, sau khi có thai thì lại gia tăng nguy cơ mất thai sớm do suy giảm chức năng bánh nhau và tăng phân bố mạch máu bất thường và nhau cài răng lược cũng được ghi nhận ở các trường hợp có thai trên nội mạc tử cung mỏng. Có nhiều phương cách đưa ra để điều trị nội mạc tử cung mỏng, nhưng hiện vẫn còn tranh cãi khả năng điều trị.

Chuyển phôi trễ sau chuẩn bị nội mạc tử cung bằng steroid được thấy là có hiệu quả hơn chuyển phôi tươi. ERA có thể sử dụng để đảm bảo rằng ta đang chuyển phôi vào đúng thời điểm tiếp nhận của nội mạc tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Acharya S, Yasmin E and Balen AH (2009). "The use of a combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies – A report of 20 cases". Hum Fertil (Camb). 12, p.198-203.
2. Barad DH et al (2014). "A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: Impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates". Fertil Steril. 101, p.710-5.
3. Barker MA et al (2009). "Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles". J Assist Reprod Genet. 26, p.243-9.
4. Check JH et al (2003). "Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm". Clin Exp Obstet Gynecol. 30, p.93-4.
5. Check JH et al (2014). "Very thin endometria in the late proliferative phase is more associated with poor pregnancy rates following controlled ovarian hyperstimulation than graduated estradiol regimens used for frozen embryo transfer". Fertil Steril. 101.
6. Check JH, Cohen R and Choe JK (2014). "Failure to improve a thin endometrium in the late proliferative phase with uterine infusion of granulocyte colony-stimulating factor". Clin Exp Obstet Gynecol. 41, p.473-5.
7. Chen MJ et al (2006). "Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs". J Assist Reprod Genet. 23, p.337-42.

8. Coulam CB et al (1994). "Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction". Fertil Steril. 62, p.1004-10.
9. Dain L et al (2013). "Thin endometrium in donor oocyte recipients: Enigma or obstacle for implantation?". Fertil Steril. 100, p.1289-95.
10. Diaz-Gimeno P et al (2011). "A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature". Fertil Steril. 95, p.50-60.
11. Davar R et al (2016). "Effect of adding human chorionic gonadotropin to frozen thawed embryo transfer cycles with history of thin endometrium". Int J Reprod Biomed (Yazd). 14(1):53-56.
12. El-Toukhy T et al (2008). "The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles". Fertil Steril. 89, p.832-9.
13. Gargett CE and Ye L (2012). "Endometrial reconstruction from stem cells". Fertil Steril. 98, p.11-20.
14. Gingold JA et al (2015). "Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers". Fertil Steril. 104, p.620-8.
15. Gleicher N et al (2013). "A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies". Hum Reprod. 28, p.172-7.
16. Gleicher N, Vidali A and Barad DH (2011). "Successful treatment of unresponsive thin endometrium". Fertil Steril. 95, p.2123.
17. Grunfeld L et al (1991). "High-resolution endovaginal ultrasonography of the endometrium: A noninvasive test for endometrial adequacy". Obstet Gynecol. 78, p.200-4.
18. Kasius A et al (2014). "Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis". Hum Reprod Update. 20, p.530-41.
19. Kumbak B et al (2009). "Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm". Reprod Biomed Online. 18, p.79-84.
20. Kunicki M et al (2014). "Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization". Biomed Res Int. 2014, 913235.
21. Li Y et al (2014). "Granulocyte colony-stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program". Reprod Sci. 21, p.381-5.
22. Mahajan N (2015). "Endometrial receptivity array: Clinical application". J Hum Reprod Sci. 8, p.121-9.
23. Miwa I et al (2009). "Pathophysiologic features of 'thin' endometrium". Fertil Steril. 91, p.998-1004.
24. Papanikolaou EG et al (2013). "Follicular HCG endometrium priming for IVF patients experiencing resisting thin endometrium. A proof of concept study". J Assist Reprod Genet. 30, p.1341-5.
25. Ramyar A et al (2018). "Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: Stem cell-based therapy Biomed Pharmacother. 102, p.333-343.
26. Remohi J et al (1997). "Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation". Hum Reprod. 12, p.2271-6.
27. Schwab KE and Gargett CE (2007). "Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium". Hum Reprod. 22, p.2903-11.
28. Scioscia M et al (2009). "Characterization of endometrial growth in proliferative and early luteal phase in IVF cycles". Reprod Biomed Online. 18, p.73-8.
29. Shapiro H, Cowell C and Casper RF (1993). "The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte program". Fertil Steril. 59, p.1055-8.
30. Sher G et al (1991). "Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET)". Hum Reprod. 6, p.232-7.
31. Singh P et al (2012). "Expansion of bone marrow neutrophils following G-CSF administration in mice results in osteolineage cell apoptosis and mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells". Leukemia. 26, p.2375-83.
32. Strohmer H et al (1994). "Relationship of the individual uterine size and the endometrial thickness in stimulated cycles". Fertil Steril. 61, p.972-5.
33. Sundström P (1998). "Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm". Hum Reprod. 13, p.1550-2.
34. Xu B et al (2015). "Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor during frozen embryo transfer cycles". Reprod Biomed Online. 30, p.349-58.
35. Zadehmodarres S et al (2017). "Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study". JBRA Assist Reprod. 21(1), p. 54-56.

