

# ĐIỀU TRỊ VÀ BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN TRONG UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

TS. BS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Ung thư nội mạc tử cung là bệnh ung thư phụ khoa phổ biến nhất ở các nước phát triển do các yếu tố nguy cơ về lối sống và hành vi như béo phì, hút thuốc, phơi nhiễm estrogen và sự già hóa của dân số. Mặc dù đây là căn bệnh phổ biến nhất của phụ nữ sau mãn kinh, nhưng tần suất mắc bệnh ngày càng tăng ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, thường liên quan đến rối loạn rụng trứng mạn tính và một số yếu tố nguy cơ khác gồm tiền sử thiếu kinh, mắc hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), và các bệnh lý liên quan đến việc tăng sản estrogen do mất cân bằng giữa estrogen và progesterone dẫn đến tăng sinh quá mức của mô nội mạc tử cung, phát triển tăng sản nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung.

Do các triệu chứng khởi phát nhanh, phần lớn các trường hợp ung thư nội mạc tử cung được chẩn đoán ở giai đoạn đầu của bệnh, mang lại kết quả triển vọng trong điều trị và tỷ lệ sống sót lên đến hơn 95%. Tuy nhiên, nếu bệnh tiến triển tại chỗ hoặc di căn xa, tỷ lệ sống giảm còn 68% đối với bệnh tiến triển tại chỗ và 17% đối với bệnh di căn xa. Phương pháp điều trị tiêu chuẩn là phẫu thuật cắt bỏ tử cung và cắt vòi trứng hai bên, có hoặc không kèm theo liệu pháp bổ trợ, tùy thuộc vào giai đoạn bệnh và nguy cơ tái phát. Điều này gây mất chức năng sinh sản và có tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống của người phụ nữ. Việc xác định rõ đặc điểm sinh lý bệnh và phân tích các dấu ấn sinh học phân tử và lâm sàng sẽ giúp tiếp cận quản lý ung thư nội mạc tử cung, nhằm bảo tồn

chức năng sinh sản và duy trì chất lượng cuộc sống của người bệnh.

## ĐIỀU TRỊ THEO KHUYNH HƯỚNG DI TRUYỀN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Ung thư nội mạc tử cung có thể xuất hiện liên kết với các hội chứng di truyền hoặc các rối loạn di truyền. Có khoảng 20 – 70% phụ nữ mang đột biến ở một trong các gen MMR sẽ phát triển ung thư nội mạc tử cung. Và khoảng 2 – 3% ung thư nội mạc tử cung xảy ra ở phụ nữ mắc hội chứng Lynch. Những người mắc hội chứng Lynch có 60% nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung ở độ tuổi từ 44 đến 62, và 15 – 60% nguy cơ ở độ tuổi 70 (Hinchcliff và cs., 2019). Phụ nữ mang các biến thể gen MMR bệnh lý có 10 – 17% nguy cơ phát triển thêm ung thư buồng trứng ở tuổi 75 (Vietri và cs., 2021).

Việc sàng lọc sinh thiết nội mạc tử cung lặp lại sau 1 – 2 năm ở giai đoạn sau 30 – 35 tuổi được khuyến nghị bởi Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN Guidelines Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2020, Lynch syndrome). Trong khi việc cắt bỏ tử cung và cắt vòi trứng hai bên được khuyến cáo ở những phụ nữ đã kết thúc quá trình sinh sản. Mặc dù hiếm gặp, nhưng hội chứng Cowden cũng là một nguyên nhân di truyền khác của ung thư nội mạc tử cung do một đột biến dòng mầm trong gen PTEN. Tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng xác thực về sự an toàn của phương

pháp tiếp cận điều trị bảo toàn khả năng sinh sản theo khuynh hướng di truyền ung thư nội mạc tử cung.

### **ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG**

Việc chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung thường được thực hiện bằng cách chọc hút, nong cổ tử cung và nạo hoặc bằng phương pháp nội soi tử cung với sinh thiết nội mạc tử cung. Ngày nay, nội soi tử cung là thủ thuật được sử dụng phổ biến nhất, trong khi phương pháp điều trị ung thư nội mạc tử cung tiêu chuẩn dựa trên phẫu thuật xâm lấn tối thiểu. Các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh giữa nội soi và phẫu thuật mở khoang bụng để phân giai đoạn phẫu thuật thích hợp với ung thư nội mạc tử cung cho thấy phương pháp nội soi và thời gian nằm viện ngắn giúp giảm thiểu các biến chứng trong và sau phẫu thuật (Kovacevic, 2021)

Phương pháp tiêu chuẩn để điều trị ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm (FIGO giai đoạn IA – IIA) là phẫu thuật cắt bỏ tử cung, buồng trứng, ống dẫn trứng cùng với việc thực hiện / không thực hiện sinh thiết hạch giữ cửa (sentinel node biopsy – SNB). Phương pháp tiếp cận có thể là phẫu thuật mở ổ bụng, nội soi ổ bụng, hoặc phẫu thuật nội soi có sự hỗ trợ của robot. Phương pháp này cũng thích hợp với bệnh nhân béo phì và bệnh nhân mắc các bệnh đi kèm (Bourgin và cs., 2017). Đối với bệnh nhân tiền mãn kinh dưới 40 tuổi, ung thư nội mạc tử cung thường gặp ở giai đoạn đầu với khối u nhỏ. Mặc dù chưa cần cắt bỏ buồng trứng, việc loại trừ các trường hợp khối u buồng trứng ác tính vẫn cần chú ý. Trong một số trường hợp, việc bảo quản noãn được ưu tiên hàng đầu.

Hiện nay, vẫn chưa có sự thống nhất điều trị, và chỉ định mức độ thủ thuật cắt bỏ trong ung thư nội mạc tử cung, điển hình là cắt hạch bạch huyết trọng điểm vùng chậu, cạnh động mạch chủ đến động mạch ruột dưới hoặc cạnh

động mạch chủ đến tĩnh mạch thận trái, nơi bạch huyết của khối u nguyên phát chảy vào. Quá trình phân tích mô học đối với các hạch bạch huyết trọng điểm cho thấy sự có / vắng mặt của ung thư di căn ở các hạch bạch huyết không trọng điểm khác.

Trong điều trị ung thư nội mạc tử cung nguy cơ cao, phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn hạch vùng chậu và hạch cạnh động mạch chủ với ranh giới trên đến tĩnh mạch thận trái. Trong hai nghiên cứu hồi cứu, người ta quan sát thấy tỷ lệ sống cao ở bệnh nhân cắt bỏ 10 – 12 hạch bạch huyết vùng chậu. Vì vậy, phẫu thuật cắt bỏ các hạch bạch huyết vùng chậu và cạnh động mạch chủ được khuyến cáo đối với bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung nguy cơ cao (Colombo và cs., 2016; Kovacevic, 2021).

### **XẠ TRỊ CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG KHÔNG THỂ PHẪU THUẬT**

Ở 3 – 9% bệnh nhân, phẫu thuật không phải là một lựa chọn tối ưu, do họ có mắc các bệnh lý đi kèm, tuổi cao hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Điều trị xạ trị là một giải pháp thay thế cho nhóm bệnh nhân này. Xạ trị có thể được thực hiện trong giai đoạn sớm hoặc giai đoạn mới phát hiện ung thư nội mạc tử cung. Điều trị dựa vào liệu pháp bức xạ bên trong (Brachytherapy) hoặc kết hợp xạ trị với chùm tia bên ngoài (external – beam radiotherapy, EBRT) (Colombo và cs., 2016; Kovacevic, 2021).

Đối với bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I và ở mức độ nhẹ, việc điều trị lặp lại bằng liệu pháp Brachytherapy được lựa chọn. Điều trị kết hợp EBRT chỉ sử dụng trong phác đồ điều trị cho những bệnh nhân có chỉ định cắt bỏ phần tử cung (khối u độ II, III và mô học nguy cơ cao). Đối với bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn II – IV, bất kể mức độ nặng hay nhẹ, nên kết hợp giữa EBRT và Brachytherapy. Tỷ lệ sống sót nói chung dao động từ 70% đến 80% đối với bệnh nhân không thể tiến hành phẫu thuật (Kovacevic, 2021).

## ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG DỰA TRÊN HỆ THỐNG PHÂN NHÓM RỦI RO

Hệ thống phân loại bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung phân chia bệnh nhân thành sáu nhóm, cụ thể là nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp, nhóm nguy cơ trung bình – cao, nhóm nguy cơ cao, nhóm ung thư tiến triển và nhóm ung thư di căn. Hệ thống này dựa trên các yếu tố chẩn đoán hình ảnh và bệnh lý lâm sàng để tiên lượng tỷ lệ tái phát bệnh và xác định các chỉ định điều trị bổ sung (Colombo và cs., 2016; Kovacevic, 2021). Di căn hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất gây tăng nguy cơ tái phát và tỷ lệ tử vong do ung thư nội mạc tử cung (Muallem và cs., 2020).

Nhóm ung thư nội mạc tử cung nguy cơ thấp được coi là nhóm bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn I, độ 1 và 2, với mức độ xâm lấn cơ tử cung ít hơn 50% và không có xâm lấn thành mạch. Nguy cơ tái phát ở nhóm này ít hơn 3%, và do đó không khuyến cáo điều trị bổ trợ.

Nhóm ung thư nội mạc tử cung nguy cơ trung bình được coi là ung thư nội mô, giai đoạn I, độ 1 và 2, với mức độ xâm lấn cơ tử cung  $\geq 50\%$  và không có xâm lấn thành mạch. Liệu pháp điều trị bổ trợ được khuyến cáo nhằm giảm tỷ lệ tái phát âm đạo.

Nhóm ung thư nội mạc tử cung nguy cơ trung bình – cao là nhóm ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I, độ 3 với mức độ xâm lấn cơ tử cung ít hơn 50%, có/không xâm lấn mạch chi. Nhóm này cũng bao gồm ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I, độ 1 và 2 có xâm lấn thành mạch, bất kể mức độ xâm lấn cơ tử cung. Nếu không điều trị bổ trợ, tỷ lệ tái phát 5 năm ở nhóm này lên đến 25% (Kovacevic, 2021).

Nhóm ung thư nội mạc tử cung nguy cơ cao là nhóm ung thư biểu mô nội mạc tử cung giai đoạn I, độ 3 với mức độ xâm lấn vào cơ tử cung  $\geq 50\%$ , tất cả ung thư biểu mô giai đoạn II và III. Tiêu chuẩn điều trị là xạ trị kết hợp liệu pháp điều trị bổ trợ toàn bộ khung chậu. Trong giai

đoạn IIIC2 có sự xuất hiện các hạch bạch huyết cạnh động mạch chủ, do đó nên xem xét xạ trị mở rộng. Tỷ lệ sống 5 năm chiếm khoảng 20 – 60% do tỷ lệ tái phát cao hơn và tỷ lệ di căn xa hơn (Creasman và cs., 2006).

Dựa trên hệ thống phân nhóm rủi ro, xạ trị được sử dụng phổ biến nhất như là liệu pháp bổ sung cho các bệnh ung thư nguy cơ trung bình đến cao (Rovirosa và cs., 2018). Hóa trị được sử dụng trong điều trị sau phẫu thuật cho bệnh ung thư giai đoạn I và II có nguy cơ cao, bệnh giai đoạn III và IV, hoặc điều trị chính cho ung thư tiến triển, ung thư di căn hoặc tái phát không thể điều trị được (Neri và cs., 2019). Sự kết hợp carboplatin và paclitaxel được coi là hóa trị liệu đầu tay. Mục đích của hóa trị nhằm ngăn chặn sự di căn xa, và mục đích của hóa trị kết hợp xạ trị nhằm giảm khả năng tái phát tại chỗ (Neri và cs., 2019; Brooks và cs., 2019).

## BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN

Ung thư nội mạc tử cung khá hiếm gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi, thường ở giai đoạn và mức độ thấp hơn, do đó có tiên lượng tốt hơn và tỷ lệ sống sót sau 5 năm cao hơn. Khoảng 4% bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung dưới 40 tuổi ở thời điểm phát hiện bệnh và có nguyện vọng bảo toàn khả năng sinh sản. Điều trị bảo tồn bằng progestin đường uống, bảo tồn tử cung và buồng trứng có thể là lựa chọn tối ưu nhất đối với bệnh nhân này. Phương pháp điều trị này chỉ có thể thực hiện được ở những phụ nữ mắc bệnh ung thư nội mạc tử cung độ 1, trong đó khối u khu trú ở nội mạc tử cung mà không xâm lấn vào cơ tử cung hoặc di căn ra ngoài tử cung. Tiêu chí lựa chọn bảo tồn khả năng sinh sản dựa vào mong muốn của bệnh nhân và nên ở độ tuổi dưới 40 (Kovacevic, 2021).

Ngoài hóa mô miễn dịch xác định sự phân bố của các thụ thể progesterone trên mẫu bệnh phẩm nội mạc tử cung, chưa có phương pháp tối ưu nào để xác định giai đoạn ung thư trước khi điều trị bảo tồn. Nội soi tử cung, chụp cộng hưởng từ vùng bụng cần được thực hiện để xác

định chính xác độ sâu xâm lấn vào cơ tử cung và mức độ di căn có thể xảy ra ngoài tử cung. Khoảng 5 – 30% phát hiện khối u ở giai đoạn nặng hơn hoặc di căn xa hơn, do đó, trong vài trường hợp nên xem xét nội soi thăm dò ổ bụng, và sinh thiết buồng trứng (Kovacevic, 2021).

## KẾT LUẬN

Với tỷ lệ ngày càng tăng của ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ trẻ, mất chức năng sinh sản và mất khả năng sản xuất hormone buồng trứng là một hậu quả nghiêm trọng do ung thư nội mạc tử cung. Việc bảo tồn khả năng sinh sản ở những bệnh nhân trẻ tuổi nhờ các phương pháp tiếp cận mang lại kết quả đáng kể và giúp cải thiện đời sống tinh thần của họ. Những phụ nữ bị ung thư nội mạc tử cung không được điều trị bảo tồn khả năng sinh sản có thể dẫn đến nguy cơ tiến triển bệnh nhanh. Mặt khác, điều trị quá mức có thể gây mất khả năng sinh sản, và có tác dụng phụ suốt đời, chẳng hạn như tăng nguy cơ biến chứng tim mạch, thậm chí dẫn đến các khối u ác tính thứ phát. Hầu hết phụ nữ được chẩn đoán mắc bệnh ung thư nội mạc tử cung giai đoạn đầu có nhiều khả năng tử vong do bệnh tim mạch hơn là do ung thư. Theo các khuyến nghị hiện tại, việc lựa chọn điều trị bảo tồn khả năng sinh sản phần lớn dựa trên đánh giá mẫu bệnh phẩm, đánh giá mô bệnh học, và xác định đặc điểm phân tử của khối u cũng như phân tích các dấu ấn sinh học ung thư nội mạc tử cung giúp thay đổi cách tiếp cận điều trị trong tương lai.

Hiện nay, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm hoặc chụp cộng hưởng từ, kết hợp với sinh thiết nội mạc tử cung để đánh giá mô bệnh học ung thư, cho phép đánh giá chính xác hơn kích thước khối u, mạch máu và sự xâm lấn vào cơ tử cung hoặc mô đệm cổ tử cung, nguy cơ di căn hạch bạch huyết. Tầm soát khối u phân tử phổ quát cũng có thể làm tăng tỷ lệ phát hiện hội chứng Lynch ở phụ nữ trẻ. Đây là nhóm phụ nữ cũng có nguy cơ mắc bệnh cao hơn và phát triển thành ung thư đồng bộ, và cần được tư vấn cẩn thận về những lợi ích và rủi ro

trước khi quyết định lựa chọn phương pháp tiếp cận điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bourgin C, Lambaudie E, Houvenaeghel G, Foucher F, Levêque J, Lavoué V. Impact of age on surgical staging and approaches (laparotomy, laparoscopy and robotic surgery) in endometrial cancer management. Eur J Surg Oncol 2017; 43: 703-9. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.022.
- Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. CA Cancer J Clin 2019; 69: 258-79. doi: 10.3322/caac.21561.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: 16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484.
- Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J, et al. Carcinoma of the corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95(Suppl 1): S105-43. doi: 10.1016/S0020-7292(06)60031-3.
- Hinchcliff EM, Bednar EM, Lu KH, Rauh-Hain JA. Disparities in gynecologic cancer genetics evaluation. Gynecol Oncol 2019; 153: 184-91. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.024.
- Kovacevic N. Surgical treatment and fertility preservation in endometrial cancer. Radiol Oncol. 2021 Feb 11;55(2):144-149. doi: 10.2478/raon-2021-0009. PMID: 33583160; PMCID: PMC8042822.
- Muallem MZ, Sehoul J, Richter R, Babayeva A, Gasimli K, Parashkevova A. Pre-operative serum CA125, peritoneal cancer index and intra-operative mapping score as predictors of surgical results in primary epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2020; 30: 62-6. doi: 10.1136/ijgc-2019-000778.
- Neri M, Peiretti M, Melis GB, Piras B, Vallerino V, Paoletti AM, et al. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. Expert Opin Pharmacother 2019; 20: 2019-32. doi: 10.1080/14656566.2019.1654996.
- Rovirosa Á, Cortés KS, Ascaso C, Glickman A, Valdés S, Herreros A, et al. Are endometrial cancer radiotherapy results age related? Clin Transl Oncol 2018; 20: 1416-21. doi: 10.1007/s12094-018-1872-x.
- Vietri, M.T.; Elia, G.D.; Caliendo, G.; Casamassimi, A.; Federico, A.; Passariello, L.; Cioffi, M.; Molinari, A.M. Prevalence of mutations in BRCA and MMR genes in patients affected with hereditary endometrial cancer. Med. Oncol. 2021, 1 – 10.

Tiếp theo bài ở trang 15 → BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN CHO CÁC PHỤ NỮ ...

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Berwanger AL, Finet A, Hachem H El, Parco S Le, Hesters L, Grynberg M. New trends in female fertility preservation: in vitro maturation of oocytes. Futur Oncol 2012;8:1567 – 73.
- Grynberg M, Poulain M, Le Parco S, Sifer C, Fanchin R, Frydman N. Similar in vitro maturation rates of oocytes retrieved during the follicular or luteal phase offer flexible options for urgent fertility preservation in breast cancer patients. Hum Reprod 2016;31:623 – 9.
- Khalili MA, Shahedi A, Ashourzadeh S. Vitriification of human immature oocytes before and after in vitro maturation : a review. J Assist Reprod Genet 2017.
- Lee JA, Barritt J, Moschini RM, Slikin RE, Copperman AB. Optimizing human oocyte cryopreservation for fertility preservation patients: Should we mature then freeze or freeze then mature? Fertil Steril 2013;99:1356 – 62. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.042
- Lee JA, Sekhon L, Grunfeld L, Copperman AB. In - vitro maturation of germinal vesicle and metaphase I eggs prior to cryopreservation optimizes reproductive potential in patients undergoing fertility preservation. Curr Opin Obstet Gynecol 2014;26:168 – 73. https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000062.
- Sciorio R, Anderson RA. Fertility preservation and preimplantation genetic assessment for women with breast cancer. Cryobiology 2020;92:1 – 8. https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.12.001.
- Sirait B, Wiweko B, Jusuf AA, Handayani N, Aubry DA, Muharam R. Potential Use of Immature Oocyte to Improve Fertility Preservation Outcome: A Narrative Review. J Hum Reprod Sci 2022;In - press:3 – 11. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs.
- Vuković P, Kasum M, Raguž J, Lonjak N, Knežević SB, Orešković I, và cs Fertility preservation in young women with early - stage breast cancer. Acta Clin Croat 2019;58:147 – 56. https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.0119.