

# VAI TRÒ CỦA ĐỒNG VẬN GnRH TRONG ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN CHỨC NĂNG SINH SẢN Ở BỆNH NHÂN TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG KHÔNG ĐIỂN HÌNH HOẶC UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

ThS. BS. Phạm Công Toàn<sup>1</sup>, ThS. BS. Võ Thị Huệ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Đại học Quốc gia TP HCM, <sup>2</sup>Khoa Y – Đại học Nguyễn Tất Thành

Ung thư nội mạc tử cung là một bệnh lý phụ khoa ác tính thường gặp, tần suất ngày càng tăng, ảnh hưởng lớn đến phụ nữ tiền mãn kinh và độ tuổi sinh sản. Phương pháp điều trị triệt để là cắt tử cung hoàn toàn và 2 phần phụ, kèm với nạo vét hạch chậu 2 bên, hạch cạnh động mạch chủ bụng tùy thuộc giai đoạn bệnh. Điều trị bảo tồn chức năng sinh sản cần được cân nhắc ở phụ nữ trẻ bị tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình hoặc ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm. Đồng vận GnRH phối hợp với dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel (LNG – IUD) hoặc ức chế men aromatase là các phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình và ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm.

**Từ khóa:** ung thư nội mạc tử cung, tăng sinh nội mạc tử cung, đồng vận GnRH.

## TỔNG QUAN

Ung thư nội mạc tử cung là ung thư thường gặp ở phụ nữ đứng hàng thứ 6 trên toàn thế giới, đặc biệt chiếm tỷ lệ cao ở các nước phát triển như Hoa Kỳ và châu Âu. Năm 2018, toàn thế giới ghi nhận 382.069 trường hợp được chẩn đoán mới và 89.929 phụ nữ tử vong vì bệnh<sup>[1]</sup>. Tần suất ung thư nội mạc tử cung ngày càng cao ở nhiều quốc gia do sự gia tăng tỷ lệ béo phì,

cũng như những thay đổi trong mô hình tuổi sinh sản ở phụ nữ.

Nhận diện sớm các trường hợp “tăng sinh nội mạc tử cung” – tổn thương tiền ung thư của nội mạc tử cung đưa đến cơ hội để dự phòng bệnh tiến triển trong bối cảnh chưa thực hiện được những chương trình tầm soát ung thư nội mạc tử cung thật sự hiệu quả. Nhiều nghiên cứu ước đoán nguy cơ diễn tiến thành ung thư nội mạc tử cung cao ở nhóm tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình (8,2%; KTC 95%, 3,9 – 17,3) so với nhóm điển hình (2,6%; KTC 95%, 0,6 – 10,6)<sup>[2]</sup>.

Phẫu thuật cắt tử cung trở thành phương pháp điều trị triệt để trong các trường hợp tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình – dù con nhằm ngăn chặn nguy cơ ác tính. Điều trị nội khoa bằng progestogen uống hoặc dạng dụng cụ đặt tử cung là những lựa chọn phù hợp cho nhóm đối tượng mong muốn bảo tồn chức năng sinh sản.

Gonadotropin releasing hormone (GnRH) là một decapeptide của vùng hạ đồi điều hòa sự tiết gonadotropin của tuyến yên. Liệu pháp GnRH được ứng dụng rộng rãi và điều trị thành công nhiều bệnh lý phụ thuộc hormone sinh dục như ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, lạc tuyến cơ tử cung và u xơ cơ tử cung. Quá trình

loại bỏ estrogen bằng đồng vận GnRH (GnRH agonist) giúp bảo tồn khả năng sinh sản cho phụ nữ tiền ung thư hoặc ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm.

## ĐẠI CƯƠNG VỀ TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Tăng sinh nội mạc tử cung được chẩn đoán dựa vào mô học với sự tăng sinh tuyến và thay đổi tỷ số tuyến trên mô đệm, do sự tiếp xúc trong thời gian dài với estrogen nội sinh hoặc ngoại sinh mà thiếu hụt progesterone đối kháng. Trên cơ sở đó, nhiều yếu tố nguy cơ của tăng sinh nội mạc tử cung đã được chứng minh như hội chứng buồng trứng đa nang, béo phì, đái tháo đường, khối u buồng trứng tiết estrogen hoặc liệu pháp hormone thay thế với estrogen đơn thuần, tamoxifen trong điều trị ung thư vú... Năm 2014, WHO phân loại tăng sinh nội mạc tử cung thành 2 nhóm chính là “điển hình” (hyperplasia without atypia) và “không điển hình” (atypical hyperplasia), đồng thời các khái niệm “đơn giản” và “phức tạp” không còn được sử dụng<sup>[3]</sup>. Triệu chứng lâm sàng chính là xuất huyết tử cung bất thường như cường kinh, rong kinh – rong huyết, xuất huyết hậu mãn kinh...

Tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình có nguy cơ cao diễn tiến thành ung thư nội mạc tử cung. Phần lớn ung thư nội mạc tử cung được chẩn đoán ở tuổi mãn kinh, chỉ khoảng 6% được chẩn đoán trước 45 tuổi và trong đó 70% phụ nữ chưa đủ con<sup>[4,5]</sup>. Tuy nhiên, khoảng 75% trường hợp ung thư nội mạc tử cung được chẩn đoán trong giai đoạn sớm, điều trị thành công bằng phẫu thuật hoặc các phương pháp hóa trị – xạ trị bổ túc giúp cải thiện tiên lượng sống 5 năm tới 80% ở tất cả giai đoạn và loại mô học<sup>[6]</sup>.

Ung thư nội mạc tử cung loại 1 (chiếm 85%) xuất hiện sau quá trình tiếp xúc kéo dài với estrogen nội sinh hoặc ngoại sinh mà thiếu hụt progesterone đối kháng. Đây là loại phụ thuộc hormone, có thể điều trị nội khoa thành công trong giai đoạn sớm thông qua loại bỏ estrogen

hoặc sử dụng progestogen liều cao nhằm bảo tồn khả năng sinh sản. Loại 2 không có biểu hiện các thụ thể estrogen và progesterone, nên không phụ thuộc vào steroid, đồng thời tiên lượng xấu và chiếm phần lớn tỷ lệ tử vong do ung thư nội mạc tử cung.

Ở phụ nữ độ tuổi sinh sản, ung thư nội mạc tử cung khi xuất hiện thường gặp grade 1, không hoặc xâm lấn cơ tử cung tối thiểu, loại 1 với sự tăng biểu hiện các thụ thể estrogen và progesterone. Phụ nữ dưới 40 tuổi bị ung thư nội mạc tử cung thường 80% ở giai đoạn 1 và 50 – 90% ở grade 1<sup>[7]</sup>.

## ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Phẫu thuật cắt tử cung và 2 phần phụ có hoặc không nạo vét hạch chậu 2 bên, hạch cạnh động mạch chủ là phương pháp điều trị triệt để ung thư nội mạc tử cung tùy thuộc giai đoạn và grade mô học. Đối với phụ nữ trẻ tuổi, liệu pháp hormone như progestin uống (medroxyprogesterone acetate – MPA, megestrol acetate – MA) hoặc dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel (levonorgestrel-releasing intra-uterine device – LNG-IUD) hay đồng vận GnRH trở thành các phương pháp điều trị hiệu quả, giúp bảo tồn chức năng sinh sản. Tuy nhiên, tiêu chí điều trị, liều, thời gian sử dụng và theo dõi vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu. Các điều kiện để điều trị bảo tồn chức năng sinh sản đối với ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ trẻ tuổi như:

- Phụ nữ dưới 40 tuổi, mong muốn bảo tồn chức năng sinh sản.
- Ung thư biệt hóa tốt, grade 1, không có hình ảnh xâm lấn hoặc  $\leq 50\%$  cơ tử cung trên siêu âm bụng chậu (ngà bụng/âm đạo), CT scan và MRI.
- Không ghi nhận hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ.
- Không có ung thư buồng trứng.
- Không chống chỉ định điều trị nội khoa.

Trong đó, progestin là progestogen tổng hợp,

có tác dụng thoái triển tăng sinh nội mạc tử cung thông qua ức chế tăng sinh mạch của cơ tử cung và sự phát triển của tế bào tuyến. Hiệu quả điều trị đạt tới 61% đối với tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình<sup>[8]</sup>. Liệu pháp progestin bắt đầu có hiệu quả sau 10 tuần điều trị, nhưng những đáp ứng đáng kể được quan sát thấy sau 3 tháng điều trị với thời gian trung bình sử dụng khoảng 6 tháng. Các loại progestin và đường sử dụng thể hiện trong **bảng 1**. Những khuyến cáo gần đây sử dụng MPA liều 400 – 600 mg/ngày hay MA liều 160 – 320 mg/ngày trong thời gian tối thiểu 6 tháng và theo dõi đáp ứng điều trị bằng nạo sinh thiết từng phần, hình ảnh học<sup>[9]</sup>. Một nghiên cứu ở phụ nữ Hàn Quốc, dưới 40 tuổi, chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung grade 1 được điều trị hằng ngày với MPA hoặc MA đã ghi nhận 77,7% đáp ứng hoàn toàn sau 6 tháng điều trị. Đồng thời, MPA có liên quan đến tỷ lệ tái phát thấp hơn và BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> tiên lượng tỷ lệ thất bại với điều trị<sup>[10]</sup>. Bên cạnh đó, levonorgestrel là progestin thế hệ thứ 2, dạng dụng cụ đặt tử cung được sử dụng phổ biến, an toàn và hiệu quả trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung sau 6 tháng nhờ tác dụng kháng estrogen hơn các progestin uống. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra hiệu quả điều trị tăng sinh nội mạc tử cung có thể đạt 88,1% sau 12 tháng và 90% sau 2 năm điều trị<sup>[11]</sup>. Một nghiên cứu hồi cứu hiệu quả điều trị ung thư nội mạc tử cung giai

đoạn 1A ở phụ nữ <40 tuổi bằng LNG-IUD sau 1 năm ghi nhận tỷ lệ điều trị thành công đạt 57% và 25% tái phát<sup>[12]</sup>.

Năm 2017, Hiệp hội Ung thư Phụ khoa châu Âu và Hiệp hội Ung thư – xạ trị châu Âu đã đưa ra một số khuyến cáo sau:

- Điều trị bảo tồn chức năng sinh sản bằng progestin uống như MPA (400 – 600 mg/ ngày), MA (160 – 320 mg/ngày) hoặc LNG-IUD và kiểm tra đáp ứng điều trị bằng D&C, nội soi buồng tử cung, hình ảnh học sau 6 tháng. Hiệp hội ung thư phụ khoa Nhật Bản, Hàn Quốc khuyến cáo nạo sinh thiết nội mạc tử cung sau 3 – 6 tháng điều trị.
- Sau khi đáp ứng hoàn toàn, bệnh nhân được khuyến khích mang thai sớm hoặc sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản nhằm cải thiện tỷ lệ thành công. Khi đủ con, tiến hành phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn và 2 phần phụ.

Tuy nhiên, sử dụng progestin liều cao trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung hoặc ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm có các tác dụng phụ như tăng cân, tăng huyết áp, suy chức năng gan và đề kháng progestin. Ngày nay, đồng vận GnRH được sử dụng là phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả nhằm thay thế cho các progestin uống với nhiều phác đồ khác nhau đạt tỷ lệ có thai và sinh sống là 50 và 75%<sup>[12]</sup>.

## SỬ DỤNG ĐỒNG VẬN GnRH TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

GnRH có thể được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị khác như ức chế men aromatase, dụng cụ tử cung phóng thích progestin hay phẫu thuật nội soi buồng tử cung cắt bỏ tổn thương... nhằm bảo tồn chức năng sinh sản.

Chen và cộng sự đã tiến hành hồi cứu 179 bệnh nhân tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình và ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm mong muốn bảo tồn chức năng sinh sản được điều trị từ tháng 01 năm 2013 đến tháng 12 năm

**Bảng 1. Các phương pháp progestin điều trị tăng sinh nội mạc tử cung.**

Liệu pháp progestin	Nguồn gốc & cấu tạo	Đường dùng
Medroxy progesterone acetate	Steroidal progestin (C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> )	Uống, tiêm bắp
Megestrol acetate	Steroidal progestin (C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> )	Uống
Levonorgestrel	Synthetic progestogen (C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> )	Cấy, phóng thích kéo dài, uống
Norethisterone acetate	Steroidal progestin (C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> )	Uống
Megestrol acetate + metformin	-	Uống

2020, bằng 2 phác đồ chính là GnRH 3,75 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần kết hợp với LNG-IUD (Mirena) hoặc uống 2,5 mg ức chế aromatase (letrozole) mỗi ngày<sup>[14]</sup>. Bệnh nhân nên tích cực thay đổi lối sống, giảm cân, tăng hoạt động thể lực và cần theo dõi điều trị bằng siêu âm nội mạc tử cung khi tái khám, nội soi sinh thiết nội mạc tử cung mỗi 3 tháng. Nếu bệnh không thoái triển sau 12 tháng điều trị, tư vấn nguy cơ phẫu thuật điều trị triệt để. Nghiên cứu ghi nhận 96,7% tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình đáp ứng điều trị nội sau trung bình 4 tháng (3 – 10 tháng) và 93,3% ung thư nội mạc tử cung đáp ứng điều trị sau 8 tháng (3 – 18 tháng). Sau trung bình 12 tháng theo dõi (1 – 72 tháng) ghi nhận 42 phụ nữ mang thai (32,3%), 24 sản phụ sinh thành công (17,9%), 5 trường hợp đang mang thai (3,7%) và 13 trường hợp sẩy thai. Nghiên cứu ghi nhận 17,3% xuất hiện các triệu chứng tiền mãn kinh, 11,2% xuất huyết tử cung bất thường và 1,7% tăng men gan<sup>[14]</sup>. Như vậy, đồng vận GnRH phối hợp với LNG – IUD hoặc letrozole là những phương pháp điều trị hiệu quả, ít tác dụng phụ.

Một nghiên cứu hồi cứu khác khảo sát 20 bệnh nhân tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình, 14 trường hợp ung thư nội mạc tử cung từ tháng 01 năm 1996 đến tháng 6 năm 2009, được điều trị bằng LNG-IUD trong 1 năm phối hợp đồng vận GnRH trong 6 tháng, và theo dõi hiệu quả điều trị bằng siêu âm, nội soi buồng tử cung, sinh thiết nội mạc tử cung (pipelle hoặc D&C). Nghiên cứu ghi nhận 95% tăng sinh nội mạc tử cung, 57,1% ung thư nội mạc tử cung grade 1 đáp ứng hoàn toàn, 9 sản phụ mang thai sau điều trị với 7 thai kỳ đủ tháng không biến chứng, 2 trường hợp sẩy thai lúc 9 và 10 tuần<sup>[15]</sup>.

Stéphanie Tock và cộng sự tiến hành hồi cứu 18 bệnh nhân dưới 41 tuổi, chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung giai đoạn 1, được điều trị bằng đồng vận GnRH 3 tháng (3,6 mg gosereline, tiêm dưới da) sau phẫu thuật nội soi loại bỏ tổn thương từ tháng 01 năm 1999 đến tháng 12 năm 2016. Quy trình theo dõi và điều trị được thể hiện như **sơ đồ 1**. Nhóm tác giả đã kết luận sử dụng đồng vận GnRH phối hợp với nội soi buồng tử cung cắt đốt nội mạc là một phương pháp điều trị hiệu quả thay thế cho progestin liều cao và



LNG-IUD. Ngoài ra, sử dụng đồng vận GnRH giảm các tác dụng phụ của progesterin uống liều cao, không làm tăng nguy cơ huyết khối, rối loạn chuyển hóa lipid, xơ vữa mạch máu và các bệnh như tăng huyết áp, đái tháo đường hoặc tăng mỡ máu. Tỷ lệ tái phát của ung thư nội mạc tử cung tương đối cao nên nhóm bệnh nhân được tư vấn mang thai ngay sau điều trị. Nghiên cứu ghi nhận 8 bệnh nhân đã mang thai ít nhất 1 lần với 11/14 thai kỳ sinh sống (78,5%) và 6/7 thai kỳ IVF sinh sống. Thời gian trung bình để có thai là 3,5 tháng<sup>[16]</sup>.

## KẾT LUẬN

Điều trị bằng liệu thông dụng của đồng vận GnRH giúp ức chế tiết gonadotropin của tuyến yên và estrogen của buồng trứng, trở thành phương pháp điều trị nhằm bảo tồn chức năng sinh sản hiệu quả cho phụ nữ bị tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình hoặc ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm, được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với LNG-IUD (52 mg), ức chế aromatase hoặc sau phẫu thuật loại bỏ tổn thương. Các nghiên cứu đã chứng minh đồng vận GnRH phối hợp với LNG-IUD hoặc letrozole là phương pháp điều trị hiệu quả, đạt tỷ lệ thoái triển cao với tỷ lệ tái phát và có thai tương tự các loại progesterin uống.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Corpus Uteri. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/factsheets/cancers> (accessed on 7 October 2020).
2. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, et al. (2020) Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta - analysis. PLOS ONE 15(4): e0232231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>
3. Singh G, Puckett Y (2022). Endometrial Hyperplasia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
4. SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. <https://seer.cancer.gov/staffacts/html/corp.html>.
5. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Long - term oncologic outcomes after fertility - sparing management using oral progesterin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). Eur J Cancer (2013) 49:868-74. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.017
6. Morice, P.; Leary, A.; Creutzberg, C.; Abu - Rustum, N.; Darai, E. Endometrial cancer. Lancet 2016, 387, 1094-1108.
7. Wang Q, Guo Q, Gao S, Xie F, Du M, Dong J, et al. Fertility - conservation combined therapy with hysteroscopic resection and oral progesterone for local early stage endometrial carcinoma in young women. Int J Clin Exp Med. (2015) 8:13804-10.
8. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einenkel J Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progesterone treatment. Int J Gynecol Cancer 2004;14:348 - 53.
9. 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.
10. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Long - term oncologic outcomes after fertility - sparing management using oral progesterin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). Eur J Cancer 2013;49:868 - 74.
11. Chandra V, Kim JJ, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016 Jan;27(1):e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
12. Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progesterin intrauterine device and GnRH analogue for uterus - sparing treatment of endometrial precancers and well - differentiated early endometrial carcinoma in young women. Ann Oncol 2011;22:643 - 9.
13. Zhang Z, Huang H, Feng F, Wang J, Cheng N. A pilot study of gonadotropin - releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitor as fertility - sparing treatment in obese patients with endometrial cancer. J Gynecol Oncol 2019;30:e61.
14. Chen junyu, Dongyan Cao, jiaxin yang, et al. Gonadotropin - Releasing Hormone Agonist Based Fertility - Sparing Treatment in Women with Endometrial Carcinoma or Atypical Endometrial Hyperplasia. Authorea. September 30, 2021.
15. Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progesterin intrauterine device and GnRH analogue for uterus - sparing treatment of endometrial precancers and well - differentiated early endometrial carcinoma in young women. Ann Oncol. 2011 Mar; 22(3):643 - 649.
16. Tock S, Jadoul P, Squyfflet J - L, Marbaix E, Baurain J - F and Luyckx M (2018) Fertility Sparing Treatment in Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using a Combination of Surgery and GnRH Agonist: A Monocentric Retrospective Study and Review of the Literature. Front. Med. 5:240. doi: 10.3389/fmed.2018.00240.

*Khóa tập huấn*

## KỸ THUẬT BƠM TINH TRÙNG VÀO BUỒNG TỬ CUNG

*lần 14*



*Pullman Saigon Centre*

*Chủ Nhật, ngày 15 tháng 10 năm 2022*

*Mời quét mã xem chương trình*