

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH ĐƠN GIẢN ĐIỂN HÌNH NỘI MẠC TỬ CUNG BẰNG PROGESTIN

Nguyễn Thuý Nga*, Nguyễn Duy Tài**

TÓM TẮT

Tăng sinh nội mạc tử cung (TSNMTC) là bệnh lý thường gặp ở tuổi tiền mãn kinh, mãn kinh. Bệnh có thể diễn tiến thành ung thư NMTC nếu không điều trị.

Phương pháp nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng không nhóm chứng được tiến hành tại bệnh viện Hùng Vương nhằm đánh giá hiệu quả điều trị TSNMTC đơn giản điển hình. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu 106 bệnh nhân tăng sinh đơn giản điển hình nội mạc tử cung trong năm 5/2006-6/2007 tại Bệnh viện Hùng Vương được điều trị bằng Medroxyprogesteron acetat trong 6 tháng, sau điều trị 6 tháng tiến hành sinh thiết NMTC để đánh giá hiệu quả điều trị về mặt bệnh lý.

Kết quả: đáp ứng điều trị về mặt lâm sàng chiếm tỷ lệ 92.45% , đáp ứng điều trị về mặt bệnh lý chiếm tỷ lệ 91.5%. U xơ tử cung là yếu tố dự đoán có liên quan đến không đáp ứng điều trị.

Kết luận: Điều trị TSNMTC đơn giản điển hình bằng MPA đạt hiệu quả cao. Sinh thiết NMTC sau điều trị nên được thực hiện bởi vì 8.5% bệnh nhân vẫn tồn tại TSNMTC.

THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF TYPICAL SIMPLE ENDOMETRIAL HYPERPLASIA BY PROGESTIN

ABSTRACT

*Endometrial hyperplasia is a common disease in pre- and perimenopausal women. The risk of progression of hyperplasia is endometrial cancer. **Method:** A clinical trial was carried out at Hungvuong hospital to evaluate the effectiveness of treatment of typical simple endometrial hyperplasia. 106 cases of typical simple endometrial hyperplasia at the hospital from May 2006 to June 2007, were conducted into the study. A 6-month course of Medroxyprogesteron acetat therapy was offered to all patients. The pathological response was evaluate from the histopathology of the endometrium after completion of the 6-month therapy. **Results:** Clinical and pathological response rates are 92.45% and 91.5%. Significant factor predicting treatment non-responders is fibroma. **Conclusions:** The current regimens of MPA therapy for typical simple endometrial hyperplasia have high response rates. Endometrial biopsy should be offered to the patients after treatment, because 8.5% have persistent lesions*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh nội mạc tử cung là tiền thân của ung thư NMTC, nếu không điều trị sự tiến triển thành ung thư NMTC có thể xảy ra từ 3% đến 29% trường hợp tăng sinh phức tạp trong vòng 13 năm.^[6,7]

Điều trị TSNMTC hoặc phẫu thuật, hoặc bảo tồn phần lớn phụ thuộc vào phân loại mô học, tuổi, nhu cầu có con, và các yếu tố nguy cơ. Bất lợi của phương pháp phẫu thuật (cắt tử cung, cắt NMTC qua nội soi, đốt điện NMTC qua nội soi buồng tử

cung) là họ cắt bỏ hoặc phá vỡ NMTC. Ngược lại mục đích của điều trị bảo tồn là sự thoái triển của NMTC trở về bình thường để ngăn ngừa phát triển thành ung thư tuyến NMTC và có ý nghĩa cực kỳ quan trọng đối với những phụ nữ muốn duy trì khả năng sinh con.

Mặc dù sự thoái triển tự phát chiếm 75% trường hợp TSNMTC điển hình nhưng liệu pháp progestin vẫn được lựa chọn đầu tiên.^[11] Trước đây, các tác giả sử dụng progestin điều trị cho những bệnh nhân TSNMTC liều cao và kéo dài. Nhưng hiện nay khuyến khích điều trị sử dụng liều thấp hơn và thời gian sử dụng cũng ngắn hơn.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mục tiêu nghiên cứu:

Xác định hiệu quả điều trị TSNMTC đơn giản điển hình (ĐGDH)

Phương pháp nghiên cứu:

Đây là một thử nghiệm lâm sàng không nhóm chứng.

Cách tiến hành:

Tất cả những phụ nữ đến khám phụ khoa có kết quả giải phẫu bệnh của nạo mô lòng tử cung là TS đơn giản điển hình NMTC tại BVHV từ 5/2006-6/2007.

Điều trị nội tiết:

Provera 5mg ngày uống 2 lần mỗi lần một viên dùng 20 viên trong một tháng, bắt đầu uống từ ngày thứ 16 của chu kỳ kinh. Sau điều trị 6 tháng sinh thiết nội mạc tử cung đánh giá đáp ứng điều trị về mặt bệnh lý.

Cách tính cỡ mẫu:

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$N = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

p= 92.5% [8]; d = 0.05; Z 0.975= 1.96; N = 106 trường hợp.

Phương pháp xử lý số liệu:

Số liệu được thu thập bằng phiếu thu thập dữ liệu, mã hóa và xử lý bằng phần mềm Stata 8.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ học:

Trên 80% phụ nữ trong mẫu nghiên cứu làm nghề tự do, 61,32% phụ nữ có trình độ văn hoá dưới cấp 3, 66,04% phụ nữ có điều kiện kinh tế trung bình.

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ học của mẫu nghiên cứu

	Tần số (n=106)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
30-34	3	2.83
35-39	26	24.53
40-44	32	30.19
45-49	27	25.47
50-54	18	16.98
Tình trạng béo phì		
BMI \leq 23	40	37.74
BMI $>$ 23	66	62.26

Bảng 2: Đặc điểm sản khoa của đối tượng nghiên cứu

Tình trạng sản khoa	Tần số (n = 106)	Tỷ lệ (%)
Số lần sanh		
Chưa sanh	11	10.38
Sanh 1-2 lần	62	58.49
Sanh \geq 3 lần	33	31.13
Số lần nạo		
0 lần	34	32.08
1 lần	35	33.02
2 lần	23	21.70
\geq 3 lần	14	13.2

Đặc điểm phụ khoa:

100% phụ nữ trong mẫu nghiên cứu có tình trạng rong kinh rong huyết, 10,38% bệnh nhân có bệnh lý u xơ tử cung kèm theo, 57,55% bệnh nhân có dùng thuốc nội tiết (trong đó tỷ lệ dùng thuốc ngừa thai 17,92%)

Bảng 3: Đặc điểm ra huyết âm đạo của đối tượng nghiên cứu

Tình trạng ra huyết âm đạo	Tần số (n = 106)	Tỷ lệ (%)
Tính chất ra huyết		
Rong kinh	64	60.38
Rong huyết	42	39.62
Số lần ra huyết bất thường		
1 lần	32	30.19
2 lần	32	30.19
$>$ 2 lần	42	39.62

Hiệu quả điều trị:

92.45% bệnh nhân đáp ứng điều trị về mặt lâm sàng với thời gian hành kinh trung bình là 3 ngày, lượng kinh sau điều trị giảm dần có ý nghĩa thống kê. 91.5% bệnh nhân đáp ứng điều trị về mặt bệnh lý, với sự thay đổi bề dày NMTC trước và sau điều trị khác nhau có ý nghĩa thống kê

Bảng 4: Đáp ứng lâm sàng và đáp ứng bệnh lý

Đáp ứng lâm sàng	Đáp ứng bệnh lý		Tổng số
	Có	Không	
Có	95(96.94)	3(3.06)	98(100.00)
Không	2(25.00)	6(75.00)	8(100.00)
Tổng số	97(91.51)	9(8.49)	106(100.00)

Bảng 5 : So sánh thời gian hành kinh trung bình của mỗi tháng điều trị

Thời gian hành kinh	Trung bình (ngày)	SD	Gía trị p
Tháng 1	5.839	1.41	
Tháng 2	5.481	1.14	0.0436
Tháng 3	4.933	1.22	0.000
Tháng 4	4.349	1.25	0.000
Tháng 5	3.854	0.90	0.000
Tháng 6	3.55	0.82	0.000

Bảng 6 : So sánh lượng kinh trước điều trị và lượng kinh sau mỗi tháng điều trị

Lượng kinh	Ít/vừa	Nhiều	OR	p	KTC 95%
Trước điều trị	45 (42.45%)	61 (57.55%)			
Tháng 1	21 (19.81%)	85 (80.19%)	0.111	0.000*	0.021-0.361
Tháng 2	54 (50.94%)	52 (49.06%)	1.6	0.000**	0.805-3.280
Tháng 3	87 (82.08%)	19 (17.92%)	9.4	0.000***	3.755-30.284
Tháng 4	94 (88.68%)	12 (11.32%)	13.25	0.000****	4.880-50.412
Tháng 5	100 (97.09%)	3 (2.91%)	28.5	0.000*****	7.536-241.01
Tháng 6	99 (96.12%)	4 (3.88%)	28	0.000*****	7.397-236.88

Bảng 7 : So sánh bề dày nội mạc tử cung trước và sau khi điều trị:

NMTC trước	NMTC sau (mm)			OR	p	KTC 95%
	< 5	5-9	10-14			
< 5	4 (66.67)	2 (33.33)	0 (0.00)	10	0.0001*	2.429-88.241
5-9	11 (33.33)	18 (54.55)	4 (12.12)			
10-14	8 (20.00)	21 (52.50)	11 (27.50)			
≥ 15	1 (4.00)	15 (60.00)	9 (36.00)			

* Phép kiểm McNerna bất cặp nội mạc tử cung trước và sau điều trị

Bảng 8 : Đáp ứng điều trị về mặt bệnh lý

Đáp ứng điều trị về mặt bệnh lý	Tần số (n = 106)	Tỷ lệ (%)
* Có đáp ứng		
Nội mạc tử cung trở về bình thường	97	91.51
* Không đáp ứng	9	8.49
Tăng sinh đơn giản điển hình NMTC	8	7.55
Tăng sinh phức tạp điển hình NMTC	1	0.94

BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu :

Trong mẫu nghiên cứu, đa số bệnh nhân ở nhóm tuổi trên 40 tuổi, trong đó bệnh nhân ở độ tuổi 45-54 chiếm tỷ lệ cao nhất 42.45%.. Điều này cho thấy tăng sinh NMTC thường xảy ra ở những phụ nữ quanh tuổi mãn kinh. Số bệnh nhân có BMI > 23 chiếm tỷ lệ cao 62.26%. Đa số các bệnh nhân có tình trạng xuất huyết tử cung bất thường và tỷ lệ bệnh nhân có tiền căn xuất huyết tử cung bất thường 2 lần trở lên là 69.81%.

Đáp ứng điều trị về mặt lâm sàng:

Đáp ứng điều trị về mặt lâm sàng được đánh giá qua sự ra huyết âm đạo sau 4 tháng điều trị. Chúng tôi nhận thấy có 98 bệnh nhân được đánh giá là có đáp ứng điều trị về mặt lâm sàng chiếm tỷ lệ 92.45% với thời gian hành kinh trung bình giảm dần theo từng tháng điều trị, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P < 0.05$ (bảng 5) và có sự khác biệt về lượng kinh so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $P = 0.000$ (bảng 6)

Đáp ứng điều trị về mặt bệnh lý:

Trong mẫu nghiên cứu, nhận thấy có sự thay đổi bề dày nội mạc tử cung trên siêu âm trước và sau khi điều trị (bảng 7).

Trước điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có bề dày nội mạc tử cung ≥ 10 mm chiếm đa số 63.21%, trong đó 25.47% bệnh nhân có bề dày NMTC ≥ 15 mm, tỷ lệ bệnh nhân có bề dày NMTC < 5 mm chiếm tỷ lệ thấp 5.66% qua đó cho thấy mặc dù bề dày NMTC < 5 mm nhưng khi tiến hành sinh thiết vẫn có tổn thương tăng sinh NMTC, nhận thấy trong số những bệnh nhân này đa số lớn tuổi hoặc có tiền căn ra huyết bất thường nhiều lần, có dùng thuốc nội tiết để điều trị rối loạn kinh nguyệt trước đó.

Sau điều trị 6 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có nội mạc tử cung < 5 mm là 23.08%, trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân có NMTC ≥ 10 mm giảm còn 23.08%, và không thấy có bệnh nhân nào có NMTC ≥ 15 mm.

Khi so sánh bề dày nội mạc tử cung ở những bệnh nhân này trước và sau khi điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $P = 0.0001$.

Sinh thiết NMTC vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh lý nội mạc tử cung^[4] Do đó, sau khi điều trị 6 tháng bệnh nhân được sinh thiết nội mạc tử cung để đánh giá hiệu quả điều trị. Ở đây chúng tôi sử dụng ống hút pipelle là một cannula có đường kính 3.1mm mềm dẻo bằng poly- propylene. Sau khi đưa ống hút vào buồng tử cung, piston bên trong vỏ được rút ra, tạo áp lực âm để mẫu nội mạc lấy được. Trường hợp bệnh nhân còn ra huyết nhiều cần nạo sinh thiết để cầm máu.

Chúng tôi nhận thấy có 97 bệnh nhân có kết quả sinh thiết nội mạc tử cung trở về bình thường, được đánh giá có đáp ứng điều trị về mặt bệnh lý chiếm tỷ lệ 91.51%, 9 bệnh nhân có kết quả sinh thiết vẫn còn tổn thương tăng sinh điển hình NMTC, trong đó 8 bệnh nhân là tăng sinh đơn giản điển hình và 1 bệnh nhân có kết quả sinh thiết là tăng sinh phức tạp điển hình NMTC.

Điều chú ý trong 98 bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng nhưng khi sinh thiết NMTC có 3 trường hợp có kết quả vẫn còn tồn tại bệnh lý tăng sinh đơn giản điển hình nội mạc tử cung, chiếm tỷ lệ 3.06%. Nhận thấy trong 3 trường hợp này bệnh nhân thuộc độ tuổi ≥ 45 , có tình trạng béo phì, có tiền căn ra huyết bất thường nhiều lần, và đã từng sử dụng thuốc nội tiết để điều trị rối loạn kinh nguyệt, trên siêu âm bề dày NMTC của những bệnh nhân này trong khoảng 5-9mm có 2 bệnh nhân và 1 bệnh nhân có bề dày NMTC trên siêu âm là 14mm, và có 1 bệnh nhân có bệnh lý u xơ tử cung đi kèm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng Provera 10mg/ ngày dùng 10 ngày trong 1 tháng và được uống vào ngày thứ 16 của chu kỳ kinh. Với tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng 92.45% và đáp ứng về mặt bệnh lý 91.51%, đồng thời trong số những bệnh nhân theo dõi tái khám sau khi hoàn tất đợt điều trị có 2 bệnh nhân có thai cho thấy hiệu quả điều trị của chúng tôi thành công có ý nghĩa.

Mối quan tâm liên quan đến tổn thương tăng sinh còn tồn tại hay tiến triển sau khi điều trị là chuyển dạng ác tính. Người ta không biết ở những người không đáp ứng

điều trị có nguy cơ cao hơn tiến triển thành những tổn thương xâm lấn hơn hay không. Để xác định nguy cơ, những trường hợp không đáp ứng điều trị cần phải được đánh giá và thời gian theo dõi dài hơn, bởi vì thời gian để bệnh này chuyển dạng ác tính thì thời gian dài và thay đổi khác nhau. Đối với tăng sinh đơn giản hoặc tăng sinh phức tạp nguy cơ tiến triển thành ung thư thấp khoảng 1 -3 %, thời gian chuyển tiếp thành ung thư xấp xỉ khoảng 10 năm, và đối với tăng sinh NMTC điển hình đầu tiên sẽ tiến triển thành tăng sinh NMTC không điển hình trước khi trở thành ung thư.^[9]

Ở những trường hợp không đáp ứng điều trị, sự thuyên giảm bệnh có thể đạt được sau khi điều trị lặp lại với progestin ở liều cao hơn và thời gian dài hơn. Ở những trường hợp khó khăn hơn có thể cần điều trị bằng phẫu thuật.

KẾT LUẬN

Hiệu quả điều trị về mặt bệnh lý đối với bệnh nhân tăng sinh đơn giản điển hình nội mạc tử cung sau điều trị 6 tháng bằng Provera chiếm tỷ lệ 91.51% . Hiệu quả điều trị về mặt lâm sàng chiếm tỷ lệ 92.45% . Trong số những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng, nhưng khi sinh thiết NMTC vẫn còn tổn thương tăng sinh, chiếm tỷ lệ 3.06%. Bệnh lý u xơ tử cung là yếu tố có ảnh hưởng xấu đến hiệu quả điều trị TSNMTC. Những trường hợp đáp ứng lâm sàng cần theo dõi bằng siêu âm và sinh thiết nội mạc tử cung để đánh giá chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anastasiadis PG, Skaphida PG, Koutlaki NG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA (2000). "Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding". *Eur J Gynaecol Oncol*; vol 21: pp 131–134.
2. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J (1999), "An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding". *Am J Obstet Gynecol*; vol 181: pp 525–529.
3. Feldman S, Stewart EA. The uterine corpus. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A (eds)(1999), *Kistner's Gynecology and Women's Health*, 7th edn. St Louis: Mosby, pp 121–142.
4. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K (1997), "Endometrial hyperplasias: histology, classification, prognostic significance and therapy". *Zentralbl Gynakol*, pp 119:251
5. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG et al (1994), "The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia". *Gynecol Oncol*, vol 55, pp 66–71
6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ (1985), "The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients". *Cancer*, vol 56, pp 403–412.
7. Kreiger N, Marrett LD, Clarke EA, Hilditch S, Woolever CA. (1986), "Risk factors for adenomatous endometrial hyperplasia: A case-control study". *Am J Epidemiol*, vol 123, pp 291–301.
8. Manee R, Surasak A, Kitirat T, Prasong T, Suchada I, Pichai L (2005), "Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: A prospective study", *J. Obstet. Gynaecol*, vol 31, No.2: pp 98-106.
9. Robert J . Kurman (2002), *Blaustein's Pathology of the female genital tract*, page 467-484.

10. Ricci E, Moroni S, Parazzini F et al (2002), "Risk factors for endometrial hyperplasia: Results from a case-control study". *Int J Gynecol Cancer* , vol 12, pp 257–260.
11. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y et al (1997), "The behavior of endometrial hyperplasia: A prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group", *J Obstet Gynaecol Res*, vol 23, pp 223–230.
12. Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR (1999), "Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding", *Obstet Gynecol*, vol 93, pp 594–598.

