



LNMTC: XỬ TRÍ NỘI KHOA

Lê Quang Thanh

1



Khái niệm LNMTC

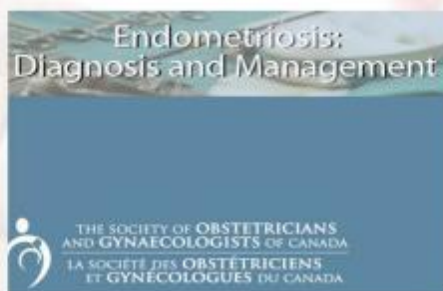
- Tuyến NMTC và mô đệm ở bên ngoài TC
- Một trong những bệnh lý thường gặp nhất
- Gây khó khăn cho các bác sĩ phụ khoa
- 5% - 10% phụ nữ trong tuổi sinh đẻ
- Biểu hiện: đau, hiếm muộn hoặc cả hai
- Khám vùng chậu hoặc chẩn đoán hình ảnh

Bakar SE. N Engl J Med 2009;360:268-79 ; Waller KD, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;48:135-9 2



Ghi nhớ

- Mục tiêu điều trị: giảm triệu chứng
- Cơ sở lý luận điều trị: rối loạn liên quan đến hiện tượng viêm và phụ thuộc estrogen



3



Mục tiêu điều trị

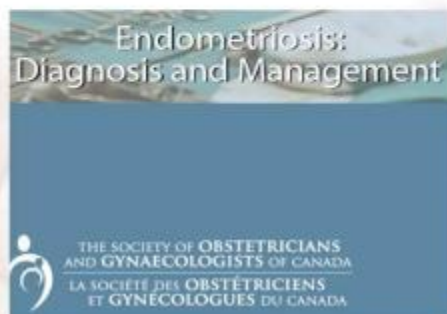
- Giảm đau
- Hiếm muộn - Vô sinh



4



Điều trị đau do LNMTC



5



Tại sao LNMTC gây đau?

- Viêm mãn tính và tiến triển ở vùng chậu.
- Tần số hoặc mức độ nặng:
 - không liên quan đến số lượng LNMTC
 - liên quan đến độ xâm nhập: sâu đau hơn nông ¹¹
- Điều trị nội khoa ^{12,13,14}:
 - điều trị không đặc hiệu
 - giảm kích thước nhưng ko loại bỏ đc tổn thương
 - mục tiêu là kiểm soát triệu chứng
 - phải hiệu quả và an toàn để sử dụng đến mãn kinh hoặc có thai

11. Koninck PR et al. Fertil Steril 1991; 55: 759 – 765 (Level III); 12. Bergqvist A et al. Fertil Steril 1998; 69: 702 – 708 (Level I);
13. Wheeler JM et al. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 26 – 33 (Level I); 14. Jom JJ et al. Fertil Steril 1990; 53: 401 – 406 (Level B-3)

6



Có cần NS trước không?

- Không phải luôn luôn cần thiết
 - thống kinh nặng hoặc ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống: xử trí giảm đau bất kể nguyên nhân
 - tất cả chiến lược điều trị là giảm viêm vùng chậu
- Nghi ngờ LNMTC (không cần NS chẩn đoán trước)
 - thống kinh nặng không đáp ứng với NSAID
 - ấn đau vùng chậu, nốt xơ ở dc tử cung - cùng & vách trực tràng - âm đạo
 - siêu âm: hình ảnh khối u LNMTC ở BT
- Chi NS trong trường hợp có thể lấy được mô tổn thương: giảm đau lâu dài 50% BN bị LNMTC

1. Sutton CJ, Ewan SP, Whitelaw N, Haines P. Fertil Steril 1994;62:696-700
2. Jones KD, Haines P, Sutton CJ. JSLS 2001;5:111-5
3. Abbott JA, Howe J, Clayton RD, Garry R. Hum Reprod 2003;18:1922-7

7



Viên ngừa thai kết hợp (COC)

- COC:
 - điều trị đầu tay
 - sử dụng rộng rãi
 - ít RCT so sánh với các pp điều trị khác
- Harada và cs. ⁴:
 - So sánh COC liều thấp & placebo (4 tháng theo chu kỳ): 100 BN đau vùng chậu mãn.
 - Giảm đáng kể thống kinh, nhưng ko khác biệt ở nhóm đau vùng chậu ko liên quan đến hành kinh
- NC tiền cứu ko nhóm chứng 71 phụ nữ ⁵ :
 - chẩn đoán bằng NS và đau vùng chậu mãn
 - COC 3 tháng (dùng theo chu kỳ): chỉ có 30 BN giảm đau

4. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hiroshi H, Terakawa N. Fertil Steril 2006;90:1383-8
5. Jenkins TR, Lu CY, White J. J Minim Invas Gynecol 2008;15:62-6

8



- Khuyến cáo dùng thuốc liên tục ^{6,7}:
 - Tránh được hành kinh nên giảm đau
 - Hợp lý về sinh học vì giả thuyết trào ngược máu kinh
- Lý do thuốc viên ngừa thai không hiệu quả ^{8,9}:
 - Thụ thể estrogen và progestin ở mô LNMTC: thụ thể estrogen bình thường nhưng thụ thể progesterone giảm nhiều hoặc không có
 - Hậu quả: mô LNMTC bị ảnh hưởng bởi estrogen mà ko có hiệu quả kháng estrogen của progestin
 - Ko dùng quá 3 tháng nếu ko giảm đau

6. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Fertil Steril 2003;80:569-3
 7. Coffee AL, Sulai PJ, Kuehl TJ. Contraception 2007;75:444-9; 8. Bulun SE et al. Mol Cell Endocrinol 2006;249:94-103
 9. Bulun SE. N Engl J Med 2009;360:268-79

9



Progestin uống

- COC: chứa estrogen & progestin. Estrogen kích thích mô LNMTC phát triển.
- Progestin đơn thuần được sử dụng.
- Progestin uống liên tục: FDA chấp thuận.

10



Depot progestin

- DMPA: TB, ngừa thai, nghiên cứu giảm đau LNMTC.
- 2 RCT ^{16,17} DMPA (104 mg) vs leuprolide: 6 & 12 tháng
 - Kết quả tương đương
 - Giảm BMD nhưng ít hơn leuprolide ko có addback
- 3/4 BN giảm đau vùng chậu và rất kinh tế
- Không CD ở BN mong có thai: ức chế rụng trứng kéo dài
- Rong huyết: kéo dài, nặng, khó điều chỉnh
- Chỉ định lý tưởng: LNMTC tồn tại sau cắt tử cung
- Sử dụng lâu dài DMPA có thể gây giảm BMD

16. Schlaff WB, Car son SA, Ludano A, Ross D, Bergqvist A. Fertil Steril 2006;85:314-25
 17. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Hum Reprod 2006;21:248-56

11



Hệ thống phóng thích progestin trong TC (IUS)

- **Levonorgestrel:**
 - kháng estrogen mạnh trên NMTC.
 - IUS phóng thích LNG ^{18,19,20}:
 - cung cấp 20µg/ngày levonorgestrel tại vùng chậu
 - gần 60% BN: có teo nội mạc và vô kinh
 - không ức chế rụng trứng
 - > 50% BN hài lòng với điều trị sau 6 tháng
- **Lợi điểm** ¹⁸:
 - điều trị liên tục 5 năm không cần thay thế
 - tập trung progestin tại vùng chậu cao
 - ít vào hệ tuần hoàn: giảm tác dụng phụ toàn thân

18. Belamondos L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro J. Contraception 2007;75(6 Suppl):S134-9
 19. Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, et al. Hum Reprod 2005;20:1993-8. Epub 2005 Mar 24
 20. Vercellini P, Ami G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. Fertil Steril 1999;72:503-8

12



- **Bất lợi** ²¹ :
 - tỉ lệ rơi vòng khoảng 5%
 - nguy cơ nhiễm trùng vùng chậu khoảng 1,5%
 - không ức chế rụng trứng: tăng nguy cơ u LNMTC
 - tác động lâu dài của LNG-IUS lên BMD: không rõ
- **Hiệu quả** ²² :
 - LNMTC ở trực tràng âm đạo
 - giảm thống kinh và đau vùng chậu
 - giảm đáng kể giao hợp đau và đi cầu đau
 - giảm nhẹ kích thích các nốt xơ ở trực tràng âm đạo

21. Jain S, Dalton ME. Fertil Steril 1999;72:852-6
22. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffalli R. Fertil Steril 2001;75:485-8

13



Danazol

- **Điều trị nội chủ yếu ở 2 thập kỷ trước** ²³
- **Tác dụng phụ androgenic:**
 - tăng cân, mụn, rậm lông, teo vú và nam hóa ²⁴
 - khó dung nạp để điều trị lâu dài
 - tác động không thuận lợi lên nồng độ lipid ²⁵
 - quan ngại tăng nguy cơ ung thư buồng trứng ²⁶
 - các phác đồ liều thấp hoặc âm đạo được mô tả ²⁷
- **Liều 600 – 800 mg/ngày** ³⁹:
 - giảm đau # GnRH
 - tác dụng phụ nhiều

23. Drowatzki WP et al. Fertil Steril 1971;22:9-16; 24. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Cochrane Data base Syst Rev 2007;(4):CD000086;
25. Packard CJ, Shep herd I. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1994;159:35-40; 26. Cottreau CM et al. Clin Can cer Res 2003;9:5142-4;
27. Razzi S. Fertil Steril 2007;88:789-94; 39. Teilmann S et al. Gynecol Endocrinol 1987; 1: 13-23 (Level I)

14



GnRH agonist

- **GnRH agonist/addback là chọn lựa thứ hai:**
 - không đáp ứng với COC hoặc progestin
 - tái phát triệu chứng
- **Giảm estrogen:** bất hoạt LNMTC và giảm đau
- **Tác dụng phụ do suy giảm estrogen** ¹⁷:
 - nóng bừng mặt, mất ngủ
 - khô Âm Đ, giảm khoái cảm và giảm BMD
- **Nên dùng kết hợp với addback**
 - 1 mg 17β-estradiol hoặc tương đương
- **Tần suất đòn tái phát sau 5 năm: 53%** ⁴⁰

17. Crosgnanzi PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Hum Reprod 2006;21:248-56
40. Walker KG. Fertil Steril 1993; 59: 511-515 (Level I)

15



- **Bổ sung estrogen & progestin (addback)** ²⁸:
 - Ngưỡng estrogen đủ thấp để bất hoạt LNMTC nhưng đủ cao để phòng ngừa triệu chứng
 - Ngưỡng # bổ sung nội tiết trong mãn kinh ^{29,30}
 - 2 NC estrogen liều thấp và progestin ^{30,33}:
 - duy trì BMD và ko có triệu chứng thiếu estrogen
 - Giảm đau 5 và 10 năm
 - gây vô kinh ở hầu hết BN ^{29,34}

28. Barbieri RL. Am J Obstet Gynecol 1992;166:740-5; 29. Surrey ES, Hornstein MD. Obstet Gynecol 2002;99(5 Pt 1):709-19;
30. Mitsuhashi MF, Gollieb L. Cas per RF. Menopause 2002;9:236-41
31. Hornstein MD et al. Obstet Gynecol 1998;91:16-24; 32. Zupi E et al. Fertil Steril 2004;82:1303-8
33. Bedalov MA. Cas per RF. Fertil Steril 2006;86:220-3; 34. Cas per RF. Maturitas 2000;34:97-108

16



GnRH lưu hành tại VN

- Gosereline: Zoladex
 - Tiêm cấy dưới da
 - Tác dụng 1 tháng
- Triptoreline: Diphereline
 - Tiêm bắp dung dịch nhũ tương
 - Tác dụng 1 tháng



17



Thuốc ức chế Aromatase

- Vẫn còn là thử nghiệm
- Quan sát: mô LNMTC có enzyme aromatase và tự tạo ra estrogen, ngay cả khi không có kích thích gonadotropin³⁵
- Hai NC: 6 tháng dùng ức chế aromatase kèm với norethindrone acetate liều cao³⁶ hoặc COC³⁷:
 - giảm đau vùng chậu có ý nghĩa (nhưng không hoàn toàn) ở LNMTC không đáp ứng với điều trị thứ nhất
 - kết hợp progestin hoặc COC để phòng kích thích buồng trứng và tạo nang do tăng tiết gonadotropin³⁸
 - BMD ổn định trong 6 tháng nghiên cứu
- Cần xác định tính an toàn & hiệu quả khi sử dụng lâu dài

35. Bulun SE et al. J Mol Endocrinol 2000;25(1):35-42; 36. Alawadi RK. Fertil Steril 2004;81:290-6
 37. Amsterdam LL et al. Fertil Steril 2005;84:300-4; 38. Higgins BJ et al. Curr Oncol Rep 2009;11:43-50

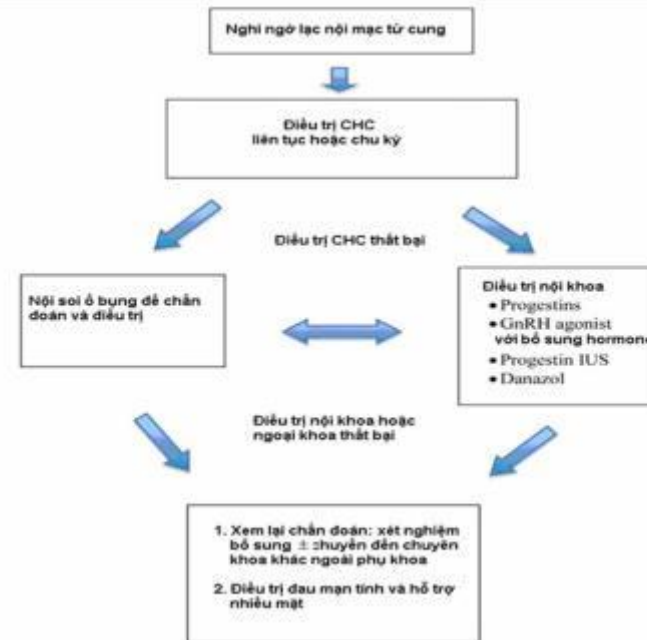
18



THUỐC GIẢM ĐAU

- Giải pháp tạm thời
- Các liệu pháp điều trị đau do LNMTC có thể cần ít nhất một chu kỳ để bắt đầu giảm đau
- Giúp BN dễ chịu hơn cho tới khi điều trị nội khoa chính có hiệu quả:
 - Thuốc giảm đau NSAID
 - Opioid

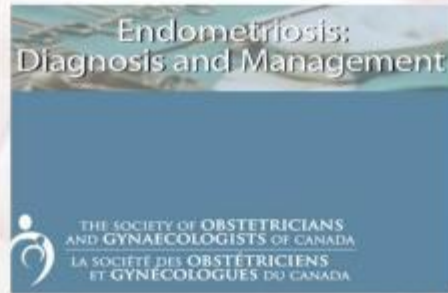
19



20



Điều trị nội khoa vô sinh liên quan đến LNMTC



21



Điều trị nội tiết

- Phân tích gộp về ức chế rụng trứng/LNMTC:
 - ko cải thiện khả năng sinh sản trong LNMTC tối thiểu và nhẹ
 - không nên chỉ định đơn thuần
 - ức chế nội tiết trước hoặc sau phẫu thuật:
 - không tăng hiệu quả so với phẫu thuật đơn thuần
 - điều trị kéo dài hoặc trì hoãn cơ hội thụ thai

7. Hughes E, Brown J, Col ins JJ, Farquhar C, Fedorikow DM, Vandekerckhove P. Cochrane Data base Syst Rev 2007 Jul18;(3):CD000135

22



Hỗ trợ sinh sản

- Bằng chứng:
 - IUI kết hợp kích thích buồng trứng cải thiện khả năng thụ thai ở BN bị LNMTC ⁸
 - Hiệu quả chủ yếu do kích thích buồng trứng, vì IUI đơn thuần có thể không có lợi

8. Tammon JS, Asher LJ, Mar tin JS, Tuland T. Fertil Steril 1997;66:8-12

23



TTTÔN

- Tỷ lệ IVF thành công hơi thấp hơn vs chẩn đoán khác ⁹
- Có thể ức chế nội tiết trước điều trị IVF
- Bằng chứng: LNMTC mạn tính hoặc tiến triển sẽ có lợi khi điều trị GnRH agonist trước khi thực hiện IVF
- Tổng quan Sallam ¹⁰: GnRH 3 – 6 tháng trước IVF
 - 3 RCT: 165 phụ nữ được điều trị IVF
 - tỉ lệ thai LS cao hơn (OR 4,28; CI 95% 2,0 - 9,15)
 - 1 RCT: tỉ lệ sinh sống cao hơn ở nhóm dùng GnRH

9. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutfaris C. Fertil Steril 2002;77:1148-55
10. Sallam NH, Gar cia-Velasco JA, Dias S, Ario J. Cochrane Data base Syst Rev 2006 Jan 25;(1):CD004633

24



Khuyến cáo

25



Lưu ý lâm sàng

- Thuốc điều trị LNMTC nên dùng tối thiểu 3 tháng & đánh giá cuối kỳ.
- Điều trị kéo dài bằng GnRH/addback với estrogen & progestin là pp hiệu quả giảm triệu chứng và phải theo dõi BMD.
- COC ko phải là thuốc dùng bổ sung nội tiết.

26



Điều trị đau do LNMTC

1. Chọn lựa đầu tay:
 - COC: lý tưởng nhất là dùng liên tục. (I-A)
 - Progestin: uống, TB hoặc dưới da. (I-A)
2. Chọn lựa thứ hai:
 - GnRH đồng vận kết hợp bổ sung nội tiết. (I-A)
 - LNG-IUS. (I-A)
3. GnRH đồng vận kết hợp bổ sung nội tiết ngay từ đầu: có thể sử dụng lâu dài (> 6 months). (I-A)
4. Trong khi chờ giảm triệu chứng sau điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa: giảm đau (NSAIDs tới opioid). (III-A)

27



Điều trị VS do LNMTC

1. Nếu BN đã đc chẩn đoán LNMTC thực hiện IVF, GnRH phối hợp hỗ trợ nội tiết trong 3 - 6 tháng trước IVF: cải thiện tỉ lệ có thai. (I)

Khuyến cáo

1. Không nên điều trị nội khoa vô sinh liên quan đến LNMTC bằng thuốc ức chế nội tiết vì không có hiệu quả. (I-E)

28



Khuyến cáo của ACOG

- Để giảm đau:
 - GnRH: phù hợp, cả khi ko có xác định của NS (B)
 - GnRH 3 tháng hoặc Danazol 6 tháng (A)
 - Nếu GnRH hiệu quả, sử dụng tiếp có addback (A)
 - COC, progestin uống hoặc tiêm có hiệu quả (B)



CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR
OBSTETRICIAN-GYNECOLOGISTS
NUMBER 11, DECEMBER 1999
(Replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993)

This Practice Bulletin was

**Medical Management of
Endometriosis**

29



Khuyến cáo của ACOG

- LNMTC nặng: điều trị nội khoa ko đủ (C)
- LNMTC ko thể dự đoán trước và có thể hồi phục: nếu ko có triệu chứng thì ko cần điều trị (C)
- HRT ko CCD sau cắt TC & 2 pp do LNMTC (B)



CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR
OBSTETRICIAN-GYNECOLOGISTS
NUMBER 11, DECEMBER 1999
(Replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993)

This Practice Bulletin was

**Medical Management of
Endometriosis**

30



CHÂN THÀNH CẢM ƠN