

TỶ LỆ THOÁI TRIỂN CỦA TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG SAU ĐIỀU TRỊ PROGESTIN TẠI BỆNH VIỆN TỪ DŨ

Nguyễn Hồng Hoa và Lê Chí Thanh✉

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tăng sinh nội mạc tử cung là bệnh lý phụ khoa có khả năng tiến triển thành ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung. Bên cạnh cắt tử cung, điều trị nội khoa bằng progestin là giải pháp hiệu quả cho bệnh lý này. Nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ thoái triển và tìm hiểu các vấn đề đến sự thoái triển của tổn thương tăng sinh nội mạc tử cung sau 3 tháng đầu tiên điều trị nội tiết. Có 238 trường hợp thỏa mãn các tiêu chí của nghiên cứu. Độ tuổi trung bình phát hiện bệnh là $42,39 \pm 8,08$ (19 - 59 tuổi). Triệu chứng xuất huyết tử cung bất thường gặp ở 88,24% (210 trường hợp). Có 222 trường hợp tăng sinh nội mạc tử cung không có tế bào không điển hình, tỷ lệ 93,28%. Tỷ lệ thoái triển chung 84,45% (201/238 trường hợp) sau 3 tháng điều trị progestin. Kết luận: sử dụng progestin có hiệu quả cao làm thoái triển tổn thương tăng sinh nội mạc tử cung, hướng đến bảo tồn tử cung ở bệnh nhân nữ.

Từ khoá: Tăng sinh nội mạc tử cung, Progestin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh nội mạc tử cung là bệnh lý phụ khoa đặc trưng bởi sự biến đổi về mặt hình thái và gia tăng một cách quá mức số lượng các tế bào ở lớp nội mạc tử cung, hệ quả làm cho nội mạc tử cung trở nên dày một cách bất thường. Tổn thương bệnh lý này mang tiềm năng phát triển thành ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung nếu không được kiểm soát thích hợp.¹ Các số liệu thống kê từ Globocan năm 2022 cho thấy ung thư nội mạc tử cung là ung thư phụ khoa phổ biến hàng đầu.² Giải phẫu bệnh là phương tiện chẩn đoán và theo dõi bệnh. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, dựa vào sự hiện diện của các tế bào tuyến không điển hình, tổn thương tăng sinh nội mạc tử cung được chia thành 2 nhóm: có tế bào không điển hình và không có tế bào không điển hình.^{3,4} Tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình được xem như tổn thương tiền

ung thư thực sự. Việc điều trị tăng sinh nội mạc tử cung là cần thiết để ngăn chặn sự tiến triển thành ung thư.¹

Tuỳ vào đặc điểm riêng của từng bệnh nhân, có nhiều phương án được áp dụng từ phẫu thuật cắt tử cung cho đến các biện pháp không phẫu thuật như sử dụng các nội tiết sinh sản loại progestin, thuốc đồng vận Gonadotropin Releasing Hormones, metformin, thậm chí chỉ theo dõi đơn thuần và điều chỉnh các yếu tố nguy cơ. Tăng sinh nội mạc tử cung có các yếu tố nguy cơ tương đồng với ung thư nội mạc tử cung như dậy thì sớm, mãn kinh muộn, béo phì, phơi nhiễm quá mức với các nội tiết tương tự estrogen hoặc các nội tiết có tính ức chế progesterone. Phẫu thuật cắt tử cung được xem như mô thức điều trị triệt để, nhưng có tính xâm lấn cao.^{1,5} Tử cung ở người phụ nữ ngoài chức năng quan trọng về sinh sản còn có chức năng giải phẫu học, do đó, điều trị theo hướng bảo tồn tử cung vẫn được cân nhắc rộng rãi. Trong số các biện pháp bảo tồn tử cung, bổ sung progestin là một lựa chọn phổ biến và có hiệu quả. Thực hành này dựa trên các giả thuyết về sự phơi bày quá

Tác giả liên hệ: Lê Chí Thanh

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Email: lcthanh.nts@ump.edu.vn

Ngày nhận: 07/02/2025

Ngày được chấp nhận: 26/02/2025

mức với estrogen song song với sự thiếu hụt hoặc không có quá trình phân tiết gây ra bởi progestin trên nội mạc tử cung, làm các hoạt động sinh trưởng có tính chu kỳ của nội mạc tử cung gặp rối loạn, dẫn đến hình thành các tổn thương tăng sinh thậm chí ung thư nội mạc tử cung. Nếu điều chỉnh được các rối loạn nội tiết trên có thể đẩy lùi được các tổn thương tăng sinh.

Thực tế, các nghiên cứu đã được thực hiện chứng minh hiệu quả của progestin trong việc gây thoái triển tăng sinh nội mạc tử cung, tỷ lệ thoái triển được ghi nhận dao động từ 66% đến 100% sau 3, 6 cho đến 12 tháng tùy nghiên cứu.⁶⁻⁸ Một số các hướng dẫn của các Hiệp hội sản phụ khoa khuyến cáo dụng cụ tử cung chứa progestin là lựa chọn hàng đầu cho điều trị tăng sinh nội mạc tử cung loại không có tế bào không điển hình, nhưng các nghiên cứu so sánh hiệu quả của dụng cụ tử cung so với các phương thức sử dụng progestin khác còn nhiều mâu thuẫn về kết quả, cho nên các Hiệp hội sản phụ khoa trên cũng nhận định các biện pháp đưa progestin vào cơ thể dưới dạng tiêm hoặc dạng uống cũng là các lựa chọn điều trị phù hợp.^{1,5} Tại Việt Nam, trong hiểu biết của chúng tôi, mặc dù các progestin đã được ứng dụng rộng rãi trong việc điều trị tăng sinh nội mạc tử cung, nhưng chưa ghi nhận nhiều nghiên cứu được thực hiện để kiểm chứng hiệu quả sử dụng progestin đối với dạng bệnh lý phụ khoa phổ biến này. Tại Bệnh viện Từ Dũ, mỗi năm có hàng trăm bệnh nhân đến khám, theo dõi và điều trị các vấn đề liên quan đến tăng sinh nội mạc tử cung. Tại đây, các bệnh nhân tăng sinh nội mạc tử cung có mong muốn bảo tồn tử cung được điều trị bằng các phác đồ sẵn có với thuốc viên progestin hoặc dụng cụ tử cung chứa nội tiết progestin. Dù là vấn đề phụ khoa phổ biến, nhưng nhận thấy có sự khác biệt về điều kiện kinh tế, văn hoá tại địa phương chi phối đến quá trình điều trị nên chúng tôi thực

hiện nghiên cứu hồi cứu đánh giá hiệu quả điều trị progestin cho các bệnh nhân tại Bệnh viện Từ Dũ để góp phần cung cấp thêm thông tin cho các bác sĩ lâm sàng cũng như bệnh nhân, tiến đến nâng cao chất lượng kiểm soát bệnh tật, ngăn ngừa diễn biến trở thành ung thư nội mạc tử cung. Với các mong muốn đặt ra như trên, nghiên cứu có mục tiêu chính là khảo sát tỷ lệ thoái triển của tăng sinh nội mạc tử cung sau 3 tháng đầu tiên bệnh nhân sử dụng progestin, bên cạnh đó là mục tiêu phụ tìm hiểu các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị nội tiết trên bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân đến khám, điều trị và theo dõi sau điều trị tại Khoa Khám Phụ khoa, Bệnh viện Từ Dũ, thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tiêu chí chọn vào:

- Có kết quả giải phẫu bệnh chẩn đoán tăng sinh nội mạc tử cung.

- Bệnh nhân được điều trị bằng các loại progestin khả dụng tại cơ sở nghiên cứu như: Dụng cụ tử cung chứa nội tiết levonorgestrel, thuốc viên uống chứa norethisterone hoặc lynestrenol.

- Có kết quả giải phẫu bệnh kiểm tra sau ít nhất 3 tháng điều trị.

- Hồ sơ bệnh án ngoại trú đầy đủ.

Tiêu chí loại trừ:

Mắc bệnh lý cần sử dụng nội tiết kéo dài có thể gây các tình trạng giống với tăng sinh nội mạc tử cung, ví dụ: điều trị ung thư vú bằng tamoxifen, điều trị các bệnh lý phụ khoa bằng sản phẩm điều hoà chọn lọc thụ thể với progestin (selective progestin receptor modulators). Hoặc đang sử dụng các nội tiết sinh sản cho bất cứ mục đích nào khác điều trị tăng sinh nội mạc tử cung: tránh thai, bệnh lý sản phụ khoa khác...

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Lấy mẫu toàn bộ, các bệnh nhân đến khám, điều trị và theo dõi sau điều trị tại Khoa Khám Phụ khoa, Bệnh viện Từ Dũ trong khoảng thời gian từ tháng 12/2020 đến tháng 01/2023, thỏa mãn tiêu chí của nghiên cứu.

Các biến số nghiên cứu chính

Đặc điểm lâm sàng người bệnh như: độ tuổi, cân nặng, chiều cao, bệnh đồng mắc, tiền sử sản khoa, tình trạng mãn kinh. Đặc điểm siêu âm phụ khoa trước và sau điều trị: bề dày nội mạc tử cung, các phát hiện kèm theo. Đặc điểm biện pháp điều trị đã được áp dụng: loại thuốc, đường dùng. Đặc điểm giải phẫu bệnh trước và sau 3 tháng điều trị.

Xử lý số liệu

Biến số định tính được mô tả dưới dạng tần

số và tỷ lệ. Biến số định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn. Phân tích hồi quy logistic đơn biến. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, khoảng tin cậy 95% (KTC 95%). Số liệu nhập liệu bằng phần mềm excel 2016. Xử lý, phân tích, thống kê bằng phần mềm Stata 14.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh số 69/HĐĐĐ-ĐHYD và quyết định đồng ý cho phép tiến hành thu nhận số liệu nghiên cứu tại Bệnh viện Từ Dũ số 531/QĐ-BVTD.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được tiến hành trên 238 trường hợp thỏa mãn các tiêu chuẩn nhận vào, từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 01 năm 2023 với các đặc điểm được trình bày như sau:

1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Tổng (n = 238)	Tỷ lệ (%)
Tuổi phát hiện tăng sinh nội mạc tử cung (đơn vị: năm): $42,39 \pm 8,08$ (19 - 59)		
Từ 50 tuổi trở lên	42	17,65
Thành phố Hồ Chí Minh	68	28,57
Mãn kinh	14	5,88
Chỉ số khối cơ thể (BMI) (đơn vị: kg/m^2)		
Dưới 25	190	79,83
Từ 25 đến dưới 30	40	16,81
Từ trên 30	8	3,36
Tăng sinh nội mạc tử cung không có tế bào không điển hình	222	93,31
Tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình	16	6,69
Tăng huyết áp	39	16,39
Đái tháo đường	5	2,10
Từng mang thai	200	84,03

Độ tuổi trung bình phát hiện bệnh lý tăng sinh nội mạc tử cung là $42,39 \pm 8,08$ (năm), có 42 trường hợp từ 50 tuổi trở lên, tỷ lệ 17,65%. Đa số là phụ nữ chưa mãn kinh 224 trường hợp, tỷ lệ 94,12%. Số phụ nữ từng mang thai

chiếm 84,03% (200/238 trường hợp). Bệnh lý kèm theo gồm 39 trường hợp tăng huyết áp, tỷ lệ 16,39% và 5 trường hợp đái tháo đường 2,10%. Chỉ số khối cơ thể trên 30 kg/m^2 có 8 trường hợp, chiếm tỷ lệ 3,36%.

2. Đặc điểm lâm sàng – siêu âm trước và sau điều trị

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và siêu âm

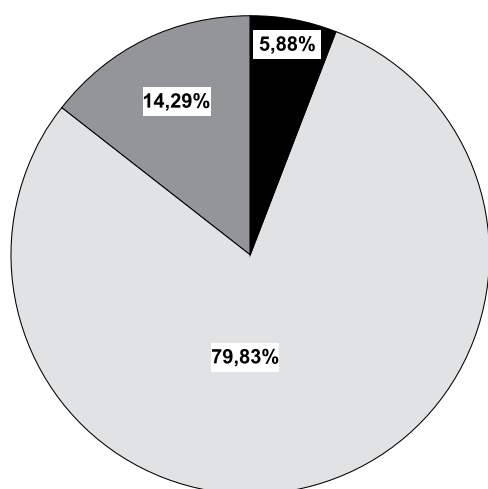
	Trước điều trị n = 238	Sau điều trị n = 238
Xuất huyết tử cung bất thường* (tỷ lệ % (số trường hợp))	88,24 (210)	28,57 (68)
Hành kinh kéo dài	56,72 (135)	10,08 (24)
Hành kinh lượng nhiều	12,18 (29)	5,88 (14)
Xuất huyết giữa kỳ kinh	4,72 (11)	0 (0)
Xuất huyết không liên quan hành kinh	17,23 (59)	15,55 (37)
Xuất huyết hậu mãn kinh	2,94 (7)	0,84 (2)
Bề dày nội mạc tử cung (đơn vị: milimet)	$13,85 \pm 6,84$	$8,05 \pm 5,38$
Chưa mãn kinh	$14,09 \pm 6,88$	$8,15 \pm 5,31$
Đã mãn kinh	$10,96 \pm 4,30$	$6,49 \pm 6,32$

**Một bệnh nhân có thể phối hợp nhiều tình trạng xuất huyết tử cung bất thường*

Có 210 trường hợp đến khám lần đầu tiên với triệu chứng xuất huyết tử cung bất thường, tỷ lệ 88,24%. Có nhiều dạng xuất huyết tử cung bất thường được ghi nhận theo hồ sơ bệnh án, nhiều nhất là 135 trường hợp hành kinh kéo dài, tỷ lệ 56,72%, tỷ lệ thấp nhất 7 trường hợp xuất huyết hậu mãn kinh (2,94%). Tuy nhiên, khi so với dân số mãn kinh, tỷ lệ xuất huyết hậu mãn kinh là 50% (7/14 trường hợp). Bề dày nội mạc tử cung trước điều trị có giá trị trung bình cao hơn so với bề dày nội mạc tử cung sau điều trị, cả ở nhóm bệnh nhân mãn kinh và chưa mãn kinh.

3. Đặc điểm sử dụng progestin và tỷ lệ thoái triển

Chúng tôi ghi nhận 3 biện pháp sử dụng nội tiết progestin phổ biến nhất tại địa điểm thực hiện nghiên cứu: thuốc viên uống chứa norethisterone (190 trường hợp), thuốc viên uống chứa lynestrenol (14 trường hợp) và dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel (34 trường hợp). Thuốc viên chứa nội tiết progestin được sử dụng với liều từ 10mg/ngày hoặc 15mg/ngày, dùng liên tục mỗi ngày trong 3 tháng hoặc dùng 20 ngày mỗi tháng trong 3 tháng. Tỷ lệ các nhóm bệnh nhân sử dụng các biện pháp điều trị progestin khác nhau được ghi nhận trong biểu đồ 1.

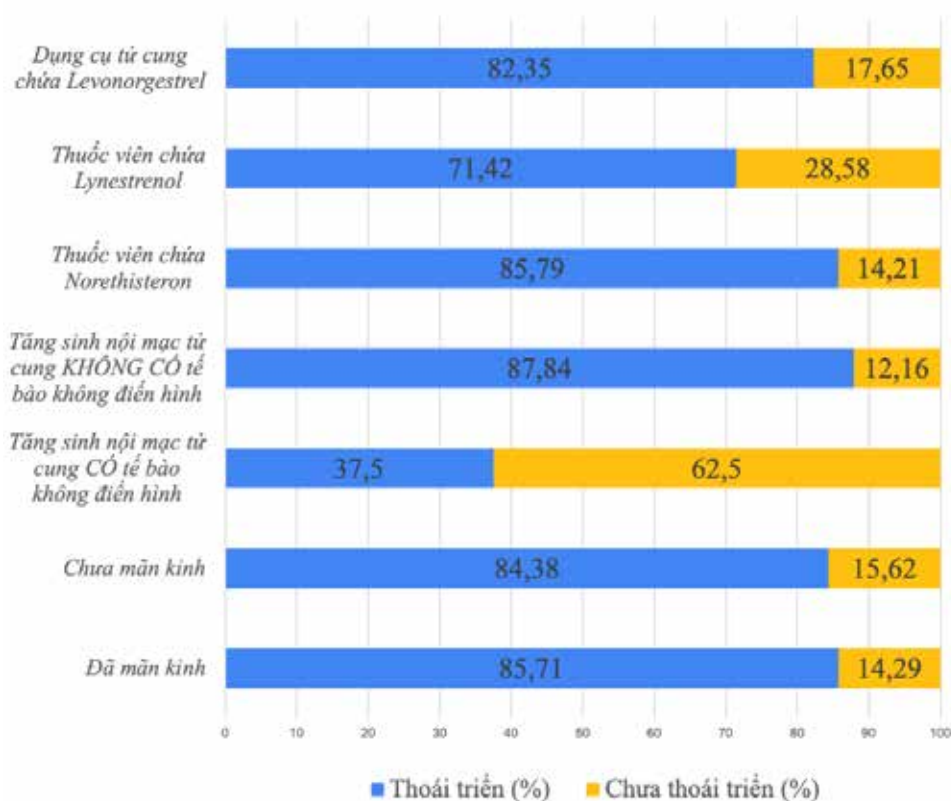


- Thuốc viên chứa Norethisteron
- Dụng cụ tử cung chứa Levonorgestrel
- Thuốc viên chứa Lynestrenol

Biểu đồ 1. Tỷ lệ các biện pháp điều trị bằng nội tiết progestin được lựa chọn sử dụng (n = 238)

Sinh thiết nội mạc tử cung từng phần được thực hiện sau 3 tháng sử dụng progestin để đánh giá hiệu quả điều trị. Đối với các trường hợp sử dụng dụng cụ tử cung chứa nội tiết, dụng cụ nạo hút lòng tử cung sử dụng một lần kích thước nhỏ được dùng để lấy mẫu mô từ lòng tử cung nhằm giữ dụng cụ tử cung chứa nội tiết vẫn tiếp tục được lưu lại trong buồng tử cung sau thủ thuật mà không cần phải tháo bỏ. Điều này giúp cho bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng chính dụng cụ tử cung chứa nội tiết đang dùng nếu liệu pháp progestin còn được chỉ định trong tương lai sau khi có kết quả điều trị 3 tháng đầu.

Kết quả giải phẫu bệnh sau điều trị ghi nhận thoái triển ở 201 trường hợp, tỷ lệ thoái triển chung 84,45% trên tổng số 238 bệnh nhân. Một số tỷ lệ thoái triển theo nhóm bệnh nhân đặc biệt được mô tả trong biểu đồ 2.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ thoái triển sau điều trị progestin ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Tỷ lệ thoát triển ở nhóm sử dụng viên uống chứa norethisteron cao nhất 85,79%, nhóm sử dụng dụng cụ tử cung chứa nội tiết levonorgestrel đạt 82,35%. Nhóm bệnh nhân tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình có tỷ lệ thoái triển thấp 37,5%. Tỷ lệ thoái triển ở dân số chưa mãn kinh và đã mãn kinh

tương đồng nhau (84,38% so với 85,71%).

Chúng tôi hồi cứu dữ liệu từ hồ sơ bệnh án nên các đặc điểm của các bệnh nhân sử dụng các loại progestin khác nhau không đồng nhất. Sự khác biệt trong đặc điểm nền của dân số nghiên cứu ứng với 3 biện pháp sử dụng progestin được mô tả trong Bảng 3.

Bảng 3. So sánh đặc điểm nền của dân số sử dụng các biện pháp sử dụng progestin khác nhau

	Dụng cụ tử cung chứa Levonorgestrel (n = 34)	Thuốc viên Norethisterone (n = 190)	Thuốc viên Lynestrenol (n = 14)
Tuổi phát hiện bệnh	45,5 ± 8,5	41,6 ± 8,4	43,6 ± 5,6
Chỉ số khối cơ thể BMI	24,2 ± 2,9	23,2 ± 3	22,9 ± 2,0
Mãn kinh	26,47% (9/34)	2,1% (4/190)	7,1% (1/14)
Từng mang thai	82,35% (28/34)	83,68% (159/190)	92,9% (13/14)
Tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình	29,4% (10/34)	2,1% (4/190)	14,2% (2/14)

4. Mối liên quan với tỷ lệ thoái triển sau 3 tháng điều trị Progestin

Phân tích hồi quy logistic đơn biến tìm mối liên quan giữa các đặc điểm nền (gồm: tuổi phát hiện tăng sinh nội mạc tử cung, mãn kinh, địa chỉ, giá trị chỉ số khối cơ thể, bệnh lý đồng mắc), đặc điểm lâm sàng (xuất huyết tử cung bất thường, loại xuất huyết tử cung bất thường trước điều trị), đặc điểm siêu âm trước và

sau điều trị (bề dày nội mạc tử cung, loại tổn thương kèm theo trên siêu âm, đặc điểm giải phẫu bệnh (loại tăng sinh nội mạc tử cung), đặc điểm phương pháp điều trị (loại progestin, liều dùng đối với thuốc uống, đặc điểm uống thuốc liên tục hay ngắt quãng có tính chu kỳ đối với thuốc uống) với kết cục 3 tháng điều trị. Bảng 4 trình bày các yếu tố có liên quan đến sự thoái triển của nội mạc tử cung sau 3 tháng điều trị.

Bảng 4. Các yếu tố liên quan đến thoái triển sau 3 tháng sử dụng progestin

	OR	KTC 95%	Giá trị p
Chỉ số khối cơ thể (BMI: kg/m ²) > 30	0,19	0,05 - 0,82	0,026
Tiền căn từng mang thai	2,72	1,08 - 6,51	0,0129
Xuất huyết tử cung bất thường trước điều trị	3,77	1,39 - 9,65	0,0017
Tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình	0,08	0,02 - 0,28	0,0000
Biện pháp điều trị:*			
Dụng cụ tử cung chứa Levonorgestrel	1	-	-

	OR	KTC 95%	Giá trị p
Thuốc viên uống Norethisterone	1,29	0,49 - 3,42	0,603
Thuốc viên uống Lynestrenol	0,54	0,12 - 2,03	0,401
Liều thuốc nội tiết 15 mg/ngày	2,24	0,95 - 5,23	0,0382

*: biện pháp điều trị không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến thoái triển của tăng sinh nội mạc tử cung sau 3 tháng điều trị

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu tương tự với các nghiên cứu về hiệu quả điều trị không phẫu thuật bằng nội tiết progestin khác. Phần lớn các bệnh nhân chưa mãn kinh 94,12% (224 trường hợp). Phù hợp với đặc điểm lựa chọn điều trị bảo tồn tử cung của các bệnh nhân. Các bệnh nhân trẻ tuổi, chưa mãn kinh có xu hướng ưu tiên lựa chọn điều trị bảo tồn.

Chỉ số khối cơ thể BMI trung bình $23,33 \pm 2,98 \text{ kg/m}^2$, trong đó có 48 trường hợp có BMI từ 25 kg/m^2 trở lên, chiếm 20,17%, 8 trường hợp có giá trị BMI từ trên 30 kg/m^2 , chiếm tỷ lệ 3,36%, giá trị thấp nhất $16,94 \text{ kg/m}^2$ và cao nhất $35,88 \text{ kg/m}^2$. Trong nghiên cứu của Gallos và cộng sự (năm 2013), giá trị BMI trung bình cho nhóm được sử dụng dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel là $33 \pm 9,5 \text{ kg/m}^2$ và nhóm sử dụng progestin uống là $32,2 \pm 8 \text{ kg/m}^2$, hay trong một nghiên cứu khác của Varma và cộng sự (năm 2008) giá trị BMI trung bình $32 \pm 8,8 \text{ kg/m}^2$.^{6,8} Giá trị chỉ số khối cơ thể của dân số nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác. Béo phì là một yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh lý tăng sinh nội mạc tử cung, nhưng với những giá trị so sánh như trên, liệu béo phì có là yếu tố nguy cơ mạnh dẫn đến bệnh lý tăng sinh nội mạc tử cung ở người Việt Nam nói riêng và dân số châu Á nói chung, hay có những rối loạn tiềm ẩn khác trên chủng tộc này dẫn đến tình trạng tăng sinh nội mạc tử cung.

Điều trị với progestin có hiệu quả cao, không chỉ thể hiện qua nghiên cứu của chúng tôi mà còn được chứng minh qua nhiều nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Dolapcioglu và cộng sự năm 2013, tỷ lệ thoái triển sau 3 tháng điều trị với dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel và progestin uống là 100% (25/25 trường hợp) và 96,15% (25/26 trường hợp), một nghiên cứu khác của Y. Shen và cộng sự (năm 2022), tỷ lệ thoái triển ngắn hạn trong vòng 1 năm của dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel và progestin uống là 93% và 66%.^{9,10}

Tỷ lệ thoái triển ở các nhóm sử dụng các loại progestin khác nhau đều cao và có sự chênh lệch, nhưng sự khác biệt trong tỷ lệ thoái triển giữa các biện pháp điều trị này không có ý nghĩa thống kê. Khi so sánh giữa các nhóm bệnh nhân sử dụng các biện pháp sử dụng progestin khác nhau, chúng tôi không tìm thấy sự tương đồng trong đặc điểm nền giữa các nhóm này, đây là hạn chế lớn của nghiên cứu chúng tôi khi hồi cứu dữ liệu. 3 nhóm bệnh nhân chúng tôi tìm thấy đó là nhóm sử dụng dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel, nhóm sử dụng thuốc viên chứa norethisteron và nhóm sử dụng thuốc viên chứa lynestrenol. Mặc dù, theo khuyến cáo của các hiệp hội sản phụ khoa uy tín, dụng cụ tử cung là lựa chọn đầu tay cho trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung không có tế bào không điển hình, tuy nhiên thực tế, việc lựa chọn các biện pháp điều trị còn bị chi phối bởi các đặc điểm khác của người bệnh kể

cả các đặc điểm về kinh tế - xã hội và sự ưa thích của bệnh nhân. Trong nhóm bệnh nhân sử dụng dụng cụ tử cung chứa nội tiết, các yếu tố như độ tuổi phát hiện bệnh, chỉ số khối cơ thể, tỷ lệ bệnh nhân đã mãn kinh, tỷ lệ loại giải phẫu bệnh trước điều trị là tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình cao hơn so với hai nhóm bệnh nhân còn lại. Điều này có thể giải thích một phần lí do trong nghiên cứu của chúng tôi dụng cụ tử cung chứa progestin không đạt được sự vượt trội so với 2 nhóm dùng progestin còn lại.

Các yếu tố có liên quan đến thoái triển sau 3 tháng điều trị nội tiết progestin bao gồm: tiền căn từng mang thai, chỉ số khối cơ thể, xuất huyết tử cung bất thường trước điều trị, loại giải phẫu bệnh tăng sinh nội mạc tử cung.

Đặc điểm tiền căn từng mang thai có liên quan đến tăng khả năng thoái triển khi điều trị với progestin (OR = 2,72; KTC 95%: 1,08 - 6,51; p = 0,0129). Tương tự vậy, các nghiên cứu trước đó cũng chỉ ra các mối liên hệ ủng hộ kết quả này. Theo Epplen và cộng sự (năm 2008), những phụ nữ có 3 lần mang thai trở lên giảm có ý nghĩa nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung phức tạp (OR = 0,3; KTC 95%: 0,1 - 0,8; p = 0,025) và không điển hình (OR = 0,1; KTC 95%: 0,0 - 0,7; p = 0,011).¹¹ Trong một nghiên cứu khác, Karakas và cộng sự (năm 2020) nhận thấy những phụ nữ từng mang thai giảm một cách có ý nghĩa thống kê nguy cơ có tổn thương ung thư hoặc tăng sinh không điển hình trên bệnh phẩm polyp nội mạc tử cung (OR = 0,38; KTC 95%: 1,04 - 3,67; p = 0,036).¹²

Trong 238 bệnh nhân, có 8 trường hợp có chỉ số khối cơ thể trên 30kg/m². Chỉ số khối cơ thể cao liên quan đến giảm tỷ lệ thoái triển sau 3 tháng đầu điều trị (OR = 0,19; KTC 95%: 0,05 - 0,82; p = 0,026). Theo Epplen và cộng sự (năm 2008), khi giá trị BMI vượt ngưỡng 25, 30 và 40 kg/m² có sự gia tăng tỷ lệ xuất hiện tăng

sinh nội mạc tử cung không điển hình.¹¹ Nghiên cứu của C. Gonthier (năm 2014) nhận thấy béo phì (BMI > 30 kg/m²) có tỷ lệ lui bệnh thấp hơn (67% so với 76%) so với không béo phì ở thời điểm 6 tháng, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.¹³ Trong một nghiên cứu khác, Gallos và cộng sự (năm 2013) kết luận rằng khi giá trị BMI > 35kg/m² thì nguy cơ tái phát sau điều trị tăng (HR = 5,51; KTC 95%: 1,05 - 28,87; p = 0,043).¹⁴ Từ những kết quả này, chúng tôi cho rằng giá trị BMI cao có liên quan đến các yếu tố tiên lượng kém trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung.

Xuất huyết tử cung bất thường trước điều trị có liên quan đến tăng tỷ lệ thoái triển của liệu pháp progestin (OR = 3,77; KTC 95%: 1,39 - 9,65; p = 0,0017). Không có nhiều nghiên cứu tương đồng chỉ ra đặc điểm này và mối liên hệ của nó đến kết cục điều trị, hầu hết các nghiên cứu chỉ ghi nhận đơn thuần xuất huyết tử cung bất thường là triệu chứng thường gặp của bệnh lý này.

Loại tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình khó đạt được thoái triển sau điều trị khi so sánh với loại giải phẫu bệnh không có tế bào không điển hình (OR = 0,08; KTC 95%: 0,02 - 0,28; p = 0,0000). Tỷ lệ thoái triển sau 3 tháng điều trị ở nhóm tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình thấp hơn so với nhóm còn lại. Điều này tương đồng với đặc điểm của các nghiên cứu đã biết.⁶ Trong nghiên cứu của Reed (năm 2009), tỷ lệ thoái triển được ghi nhận 59% (68/115) cho các trường hợp tăng sinh không có tế bào không điển hình và 54% (38/70) với các trường hợp tăng sinh có tế bào không điển hình.¹⁵ Tăng sinh nội mạc tử cung có tế bào không điển hình cần phải được theo dõi chặt chẽ và đánh giá hết sức cẩn thận do cần thời gian dài hơn để đạt được thoái triển và nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung cao.¹

Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu mô tả, tiến hành hồi cứu, khảo sát lại kết cục của các điều trị đã được tiến hành tại đơn trung tâm, do đó không tránh khỏi các sai lệch do dân số nghiên cứu không mang tính đại diện, các đặc điểm của bệnh nhân, yếu tố nguy cơ chưa được khai thác đầy đủ, các phân nhóm bệnh nhân sử dụng điều trị khác nhau không được tối ưu hoá và chưa khảo sát về các tác dụng phụ có thể gặp phải khi điều trị nội khoa bằng progestin. Trong tương lai chúng tôi hy vọng sẽ tiến hành các nghiên cứu thêm về vấn đề này để có các số liệu mang tính đại diện hơn cho vấn đề bệnh lý cần được quan tâm đúng mức hơn.

V. KẾT LUẬN

Điều trị bằng liệu pháp progestin có hiệu quả cao đối với bệnh lý tăng sinh nội mạc tử cung. Tỷ lệ thoái triển sau 3 tháng điều trị nội tiết progestin trong nghiên cứu của chúng tôi 84,45%. Có thể thấy, mặc dù mới khảo sát một cách ngắn hạn việc điều trị bằng progestin nhưng tỷ lệ thoái triển đạt được tương đối cao. Các đặc điểm như chỉ số khối cơ thể, tiền căn từng mang thai, phân loại tăng sinh nội mạc tử cung, tình trạng xuất huyết tử cung bất thường có thể liên quan đến kết quả điều trị. Dù kết quả phân tích mối liên quan chưa thực sự mạnh nhưng các đặc điểm này có thể giúp các nhà lâm sàng đưa ra giải pháp phù hợp trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung và hỗ trợ các nghiên cứu mới trong tương lai về lĩnh vực này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. May 2015; 125(5): 1272-1278. doi:10.1097/01.Aog.0000465189.50026.20.

2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.

Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. May-Jun 2024; 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.

3. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Feb 2015; 75(2): 135-136. doi:10.1055/s-0034-1396256.

4. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Oct 2021; 81(10): 1145-1153. doi:10.1055/a-1545-4279.

5. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. Dec 2019; 41(12): 1789-1800. doi:10.1016/j.jogc.2019.03.025.

6. Varma R, Soneja H, Bhatia K, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aug 2008; 139(2): 169-75. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.02.022.

7. Haoula ZJ, Walker KF, Powell MC. Levonorgestrel intra-uterine system as a treatment option for complex endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Nov 2011; 159(1): 176-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.06.025.

8. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod*. Nov 2013; 28(11): 2966-71. doi:10.1093/humrep/det320.

9. Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40(1): 122-6.

10. Shen Y, Fang H, Zhang Y, et al. Comparison of the effectiveness of the levonorgestrel-intrauterine device and oral progestogens on regression of endometrial hyperplasia without atypia. *Heliyon*. Dec 2022; 8(12): e12150. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e12150.

11. Epplen M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*. Sep 15 2008; 168(6): 563-70; discussion 571-6. doi:10.1093/aje/kwn168.

12. Karakas LA, Atilgan AO, Akilli H, Kusec UE, Haberal A, Ayhan A. Nulliparity

and postmenopausal status are independent factors of malignancy potential of endometrial intraepithelial neoplasia in polyps. *Int J Gynaecol Obstet*. Mar 2021; 152(3): 433-438. doi:10.1002/ijgo.13448.

13. Gonthier C, Walker F, Luton D, Yazbeck C, Madelenat P, Koskas M. Impact of obesity on the results of fertility-sparing management for atypical hyperplasia and grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Apr 2014; 133(1): 33-7. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.007.

14. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol*. Jun 2013; 121(6): 1165-1171. doi:10.1097/AOG.0b013e31828cb563.

15. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. Jun 2009; 200(6): 678.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2009.02.032.

Summary

REGRESSION RATE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PATIENTS TREATED BY PROGESTIN THERAPY AT TU DU HOSPITAL

Endometrial hyperplasia is a gynecological disease that can progress into endometrial cancer without suitable intervention. Besides hysterectomy, medical treatment with progestin is an effective solution. Our study aimed to determine the regression rate and explore factors influencing the hormonal treatment outcome. A total of 238 cases met the study criteria. The average age at diagnosis was 42.39 ± 8.08 years old (range from 19 to 59 years old). Abnormal uterine bleeding was observed in 88.24% (210 cases). There were 222 cases of endometrial hyperplasia without atypia, representing 93.27%, while the remaining 16 cases had atypical cells. The regression rate was 84.45% after 3 months of progestin treatment. The treatment was highly effective to induce regression of endometrial hyperplasia lesions, thus permit uterus preservation.

Keywords: Endometrial hyperplasia, progestin.