TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ HIẾM MUỘN CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

BS. Phan Thị Thanh Thảo

IVFMDBMT, Bệnh viện Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

TỔNG QUAN VỀ TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Ung thư nội mạc tử cung thường gặp ở phụ nữ sau mãn kinh, nhưng khoảng 5,5% trường hợp xảy ra ở phụ nữ dưới 40 tuổi[1]. Đáng lưu ý, bệnh lý ung thư nội mạc tử cung ở bệnh nhân trẻ tuổi gần đây được ghi nhận ngày càng gia tăng. Tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình là một tổn thương tiền ung thư, và 1/3 số trường hợp tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung trong vòng vài năm[2].

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) được coi là một yếu tố nguy cơ đáng kể đối với sự tiến triển của ung thư nội mạc tử cung phụ thuộc estrogen. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh mối liên quan giữa PCOS và ung thư nội mạc tử cung. Một đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp các nghiên cứu quan sát của Barry và cộng sự cho thấy phụ nữ có PCOS có nguy cơ ung thư nội mạc tử cung cao hơn ở mọi lứa tuổi[3]. Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu thực hiện bởi Gottschau và cộng sự ghi nhận nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS tăng gấp 4 lần so với nhóm không có PCOS[3,4]. Gần đây nhất, Hanson và cộng sự đã thực hiện một tổng quan đánh giá mối liên quan có thể có giữa hiếm muộn, các chẩn đoán liên quan đến hiếm muộn và ung thư nội mạc tử cung[5].

Các yếu tố nguy cơ quan trọng đối với ung thư nội mạc tử cung thường xuất hiện ở phụ nữ có PCOS là béo phì, phụ nữ trên 50 tuổi, hiếm muộn, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn không phóng noãn kéo dài và sau sử dụng estrogen không đối kháng[1]. Nhìn chung, PCOS với đặc trưng không phóng noãn có thể có nhiều nguy cơ phát triển tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung.

SINH LÝ BỆNH CỦA TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ CÓ PCOS

Các rối loạn nội tiết trong PCOS là các yếu tố nguy cơ gây ung thư nội mạc tử cung. Tình trạng vô kinh kéo dài thường gặp trong thời kỳ tiền mãn kinh và ở phụ nữ có PCOS, cũng là một yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung. Nội mạc tử cung tiếp xúc với estrogen không đối kháng và tiếp tục tăng sinh vì không có hoàng thể sản xuất progesterone nhằm kích thích quá trình bong ra của nội mạc tử cung. Cơ chế cơ bản của rối loạn chức năng nội mạc tử cung do PCOS chưa được giải thích đầy đủ. Wang và cộng sự đã thực

hiện nghiên cứu đánh giá các kiểu biểu hiện protein của các enzyme đường phân, thụ thể estrogen và thụ thể androgen cùng với sự khác biệt trong quá trình chết chương trình phụ thuộc ty thể ở phụ nữ có PCOS. Nội mạc tử cung của phụ nữ có PCOS tăng sinh có biểu hiện protein khác biệt của các enzyme đường phân, bao gồm đồng dạng pyruvate kinase isozyme M2 (PKM2) và pyruvate dehydrogenase (PDH), và yếu tố phiên mã ty thể A (TFAM)[6]. Ở những phụ nữ tăng sinh nội mạc tử cung, sự tăng tiết tế bào biểu mô tuyến và thâm nhiễm tế bào mô đệm trong tuyến có liên quan đến giảm hoạt tính miễn dịch PDH trong tế bào biểu mô.

Ngày nay, các nhà nghiên cứu đã bắt đầu tập trung vào vai trò của các bất thường chuyển hóa trong sự phát triển của tăng sinh nội mạc tử cung[7]. Các bằng chứng tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy quá trình cầm máu mô, tăng sinh tế bào, biệt hóa, chết tế bào và tái tạo là rất quan trọng đối với chức năng bình thường của nội mạc tử cung. Nội mạc tử cung là một trong những mô bệnh lý đích ở phụ nữ có PCOS, và sự phát triển của tăng sinh nội mạc tử cung được chứng minh là do tiếp xúc quá nhiều với estrogen[7]. Trong đó, estrogen là chất điều hòa chính của sự tăng sinh tế bào nội mạc tử cung, có khả năng điều chỉnh biểu hiện của protein PKM2 liên quan đến sự gia tăng chuyển hóa glucose trong tử cung và trong tế bào mô đệm nội mạc tử cung. Nồng độ protein PKM2 giảm ở phụ nữ có PCOS, đặc biệt là ở những người tăng sinh nội mạc tử cung, so với nhóm chứng không có PCOS[8]. Các nghiên cứu lâm sàng trước đây đã báo cáo ở phụ nữ có PCOS thường có biểu hiện tăng oxygen phản ứng (Reactive Oxygen Species – ROS) trong tế bào hạt buồng trứng và bạch cầu. ROS nội bào được tạo ra chủ yếu từ ty thể và ức chế hoạt động của PKM2, do đó sự giảm đường phân trao đổi chất là phản ánh của quá trình tăng phản ứng oxy hóa do ty thể gây ra trong nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS[9]. Yếu tố phiên mã ty thể A (Mitochondrial transcription factor A–TFAM) có chức năng như một yếu tố phiên mã để bảo vệ các mô và tế bào khỏi stress oxy hóa, và sự biểu hiện của protein TFAM nội mạc tử cung tăng lên ở phụ nữ có PCOS. Sự điều hòa bất thường của biểu hiện protein PKM2 nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS cho thấy một vai trò quan trọng của PKM2 trong việc khởi phát và tiến triển của tăng sinh nội mạc tử cung. Tuy nhiên, cơ chế chi tiết trong điều hòa sự tồn tại và tăng sinh của tế bào nội mạc tử cung thông qua PKM2 vẫn còn đang được nghiên cứu thêm.

Insulin thúc đẩy quá trình sinh ung thư nội mạc tử cung bằng cách tăng sinh sản xuất androgen, cung cấp thêm chất nền để chuyển hóa thành estrogen. Insulin ức chế sự tổng hợp SHBG ở gan và điều hòa hoạt động của men aromatase trong biểu mô nội mạc tử cung. Androgen được chuyển đổi thành estrogen bởi enzyme aromatase trong tế bào mỡ nội tạng. Mức progesterone trung bình giảm đáng kể ở phụ nữ không phóng noãn. Insulin, androgen và estrogen tăng cường hoạt động phân bào thông qua IGF–1 (yếu tố tăng trưởng giống insulin). Những thay đổi này cùng nhau kích thích sự tăng sinh nội mạc tử cung và có khả năng gây đột biến, có thể làm tăng nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung[9].

Ngoài cường androgen và kháng insulin, suy giảm tín hiệu progesterone – thụ thể progesterone nội mạc tử cung (PR) thường gặp ở phụ nữ có PCOS. Biểu hiện PR giảm ở phụ nữ có PCOS có tăng sinh nội mạc tử cung so với những người không tăng sinh nội mạc tử cung, điều này có thể giải thích cho

việc thiếu đáp ứng với progesterone. Việc xác định các cơ chế phân tử đằng sau sự khởi đầu và phát triển của tăng sinh nội mạc tử cung trong PCOS sẽ là điều kiện trong điều trị phòng ngừa mới cho những bệnh nhân có nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung. Do đó, sẽ rất quan trọng trong các nghiên cứu trong tương lai để xác định cơ chế điều chỉnh và hậu quả của việc suy giảm quá trình phân giải đường phân và rối loạn chức năng ty thể trong nội mạc tử cung của phụ nữ có PCOS.

QUẢN LÝ TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ CÓ PCOS TRƯỚC ĐIỀU TRỊ HIẾM MUỘN

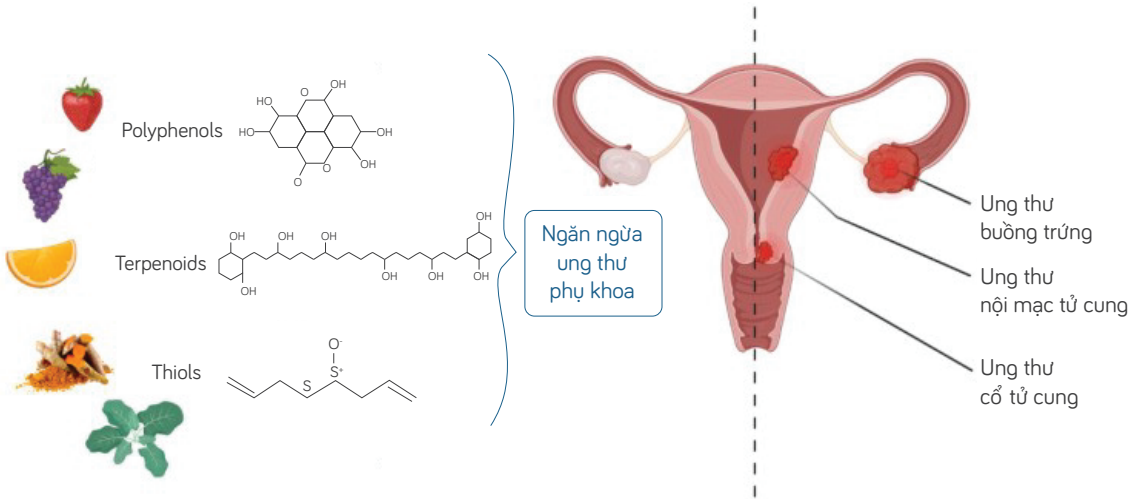
Phương pháp điều trị được khuyến cáo trong ung thư nội mạc tử cung/tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình là cắt tử cung toàn bộ cùng ống dẫn trứng hai bên, nhưng cũng đồng thời dẫn đến mất khả năng sinh sản hoàn toàn. Tuy nhiên, với xu hướng kết hôn muộn trong xã hội hiện đại, ung thư nội mạc tử cung/tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình thường gặp trong nhóm bệnh nhân khám hiếm muộn. Trong những năm gần đây, các nghiên cứu đã ngày càng công nhận tính an toàn và hiệu quả của phương thức điều trị bảo tồn với progestin liều cao cho bệnh nhân tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình và ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung giai đoạn đầu. Liệu pháp bảo tồn khả năng sinh sản nhằm mục đích đảo ngược tạm thời các tổn thương nội mạc tử cung thông qua việc sử dụng một lượng lớn progesterone, tạo ra một khoảng thời gian an toàn để có thể mang thai. Do đó điều trị bảo tồn bằng cách sử dụng medroxyprogesterone acetate (MPA) ngày càng được sử dụng như một liệu pháp bảo tồn khả năng sinh sản hiệu quả cho ung thư nội mạc tử cung và tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình giai đoạn đầu không xâm lấn cơ tử cung hoặc lan rộng ngoài tử cung[10]. Cơ chế của điều trị nội tiết nhằm mục đích đối kháng với hoạt động của estrogen. Progestogen có tác dụng chống tăng sinh như ức chế thụ thể estrogen và yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF–1) và tác dụng chống tạo mạch. MPA gây ra tác dụng đối kháng với sự tăng sinh của tuyến nội mạc tử cung qua trung gian thụ thể progesterone, kháng lại tác dụng của estrogen và ức chế hình thành mạch không qua trung gian thụ thể progesterone. MPA cũng có thể làm giảm số lượng tế bào tuyến và quá trình phân hủy chất đệm. Tuy nhiên một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả của việc mang thai bao gồm những thay đổi bệnh lý ban đầu trong nội mạc tử cung, sự tiếp xúc với nồng độ cao của progesterone trong quá trình điều trị, những can thiệp lòng tử cung như nong – nạo sinh thiết nội mạc tử cung trong chẩn đoán và đánh giá các tình trạng tiến triển, tái phát của bệnh, hay tình trạng dính lòng tử cung. Phụ nữ có PCOS, béo phì, và các rối loạn chuyển hóa khác có thể làm thay đổi khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung và khiến việc duy trì thai kỳ trở nên khó khăn hơn. Tuy nhiên, các yếu tố liên quan đến mang thai sau khi điều trị nội tiết vẫn chưa được nghiên cứu chi tiết. Điều trị bằng progesterone trong ung thư nội mạc tử cung đã đạt được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 55 – 76% và tỷ lệ tái phát là 20 – 47%[10,11]. Do đó, nên có thai sớm ngay sau khi đáp ứng hoàn toàn với liệu pháp điều trị bảo tồn ở bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung/tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình. Dựa trên những nghiên cứu này, điều trị hiếm muộn được khuyến khích thực hiện sau khi đạt được đáp ứng hoàn toàn với điều trị bảo tồn, để tăng cơ hội có thai. Nghiên cứu của

Ichinose và cộng sự cho thấy việc sử dụng các thuốc hỗ trợ sinh sản không làm tăng tái phát ung thư nội mạc tử cung/tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình[12]. Do đó hỗ trợ sinh sản là một phương pháp thay thế hữu ích cho bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung/ tăng sinh nội mạc tử cung không điển hình sau khi điều trị bảo tồn.

DỰ PHÒNG TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ CÓ PCOS

Các rối loại về nội tiết, chuyển hóa trong PCOS như cường androgen, insulin là những yếu tố nguy cơ trong ung thư nội mạc tử cung. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành nhằm mục đích quản lý cường androgen, kháng insulin, hạn chế nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Bên cạnh đó, điều trị không phóng noãn kéo dài thường gặp trong PCOS có ý nghĩa quan trọng. Liệu pháp progestin ở phụ nữ có PCOS và phụ nữ vô kinh có thể làm giảm nguy cơ phát triển tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư biểu mô nội mạc tử cung[13]. Liệu pháp progestin có thể ở các dạng thuốc tránh thai chứa progestin đường uống, progestin dạng tiêm hoặc dụng cụ tử cung chứa progestin. Đái tháo đường và các rối loạn chuyển hóa khác cần điều trị bằng các biện pháp điều chỉnh lối sống bao gồm chế độ ăn, vận động, sinh hoạt, đôi khi cần can thiệp bằng thuốc[14]. Về lý thuyết, việc giảm nồng độ glucose bằng cách sử dụng các tác nhân tăng nhạy cảm insulin như metformin có thể làm giảm nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung liên quan đến đái tháo đường type 2[6].

Ngoài ra, chế độ dinh dưỡng cũng có mối liên hệ với ung thư nội mạc tử cung. Những thực phẩm có hàm lượng chất béo và cholesterol cao như thịt đỏ, bơ thực vật và trứng làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Thực phẩm nguồn gốc từ đậu nành có thể ngăn ngừa các bệnh lý tim mạch và giảm nguy cơ ung thư vú, tuyến tiền liệt và ung thư nội mạc tử cung. Đậu nành cung cấp một lượng lớn isoflavone. Isoflavonic phytooestrogen, hoặc isoflavone, tạo thành một nhóm phytooestrogen có đặc tính tương tự như các chất điều biến thụ thể estrogen có chọn lọc, và đã thu hút được nhiều sự chú ý trong những năm gần đây, và là sự thay



Hình 1. Polyphenols, Terpenoids, Thiols trong ngăn ngừa ung thư phụ khoa. (Marta Woźniak, 2021)

thế cho các phác đồ điều trị nội tiết thông thường được sử dụng ở phụ nữ sau mãn kinh[15]. Hóa thực vật có tác dụng phòng ngừa ung thư theo hai cơ chế: một mặt, chúng làm giảm nguy cơ phát triển ung thư bằng cách ức chế giai đoạn đầu của quá trình sinh ung thư, tức là khởi phát và tiến triển; mặt khác, khi được đưa vào hóa trị liệu, chúng làm tăng độ nhạy của tế bào ung thư với các tác động của nó và do đó có thể hạn chế sự tiến triển của ung thư[16]. Chế độ ăn bổ sung có thể làm giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung bao gồm tiêu thụ chất xơ, polysaccharide không chứa tinh bột và chất xơ ăn kiêng, vitamin A, C, D và E. Phytochemical có khả năng phòng ngừa cũng như điều trị đáng kể đối với bệnh ung thư phụ khoa. Vì lý do này, việc bổ sung số lượng lớn rau, trái cây và các sản phẩm ngũ cốc nguyên hạt được khuyến khích để ngăn ngừa ung thư, bao gồm cả ung thư phụ khoa.

KẾT LUẬN

PCOS là một yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư nội mạc tử cung, và tình trạng này là một vòng xoắn bệnh lý liên quan đến cân nặng, các rối loạn về chuyển hóa – nội tiết, tăng sinh nội mạc tử cung và hiếm muộn. Điều trị bảo tồn tăng sinh nội mạc tử cung/ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm ở bệnh nhân hiếm muộn với liệu pháp progestin được được chứng minh là an toàn và đạt hiệu quả tốt. Hơn nữa, hiểu rõ về cơ chế bệnh sinh của tăng sinh nội mạc tử cung đối với PCOS sẽ giúp bác sĩ điều trị hướng đến các phương pháp dự phòng như kiểm soát cân nặng, tình trạng rối loạn phóng loạn noãn để ngăn ngừa nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung, ung thư nội mạc tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aoki D. Annual report of Gynecologic Oncology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):338-348. doi:10.1111/jog.12360
2. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2020;15(4):e0232231. doi:10.1371/journal.pone.0232231
3. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. Gynecol Oncol. 2015;136(1):99-103. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.012
4. Ding DC, Chen W, Wang JH, Lin SZ. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer. Medicine (Baltimore). 2018;97(39):e12608. doi:10.1097/MD.0000000000012608
5. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. J Assist Reprod Genet. 2017;34(2):167-177. doi:10.1007/s10815-016-0836-8
6. Wang T, Zhang J, Hu M, et al. Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, In Vivo and the Impact of Metformin In Vitro. Int J Biol Sci. 2019;15(3):714-725. doi:10.7150/ijbs.31425
7. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016;27(1):e8. doi:10.3802/jgo.2016.27.e8
8. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. J Biomed Sci. 2014;21(1):2. doi:10.1186/1423-0127-21-2
9. Bañuls C, Rovira-Llopis S, Martinez de Marañon A, et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS. Metabolism. 2017;71:153-162. doi:10.1016/j.metabol.2017.02.012
10. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montolí ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. Int J Mol Sci. 2022;23(5). doi:10.3390/ijms23052531
11. Won S, Kim MK, Seong SJ. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer. Clin Exp Reprod Med. 2020;47(4):237-244. doi:10.5653/cerm.2020.03629
12. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2013;23(2):288-293. doi:10.1097/IGC.0b013e31827c18a1
13. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. Hum Reprod Update. 2001;7(6):522-525. doi:10.1093/humupd/7.6.522
14. Linkov F, Edwards R, Balk J, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2008;44(12):1632-1644. doi:10.1016/j.ejca.2008.05.001
15. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, Rampa A, Recanatini M, Ponti FD. Phytoestrogens in Postmenopause: The State of the Art from a Chemical, Pharmacological and Regulatory Perspective. Curr Med Chem. 2014;21(4):417-436. doi:10.2174/0929867113206660297
16. Woźniak M, Krajewski R, Makuch S, Agrawal S. Phytochemicals in Gynecological Cancer Prevention. Int J Mol Sci. 2021;22(3):1219. doi:10.3390/ijms22031219.