PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG VÀ NGUY CƠ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

BS. CKI Lại Hoàng Nhã Ý, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ những năm 1949, đã có những báo cáo đầu tiên về sự liên quan có thể có giữa hội chứng buồng trứng đa nang và nguy cơ ung thư nội mạc tử cung[1]. Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là tình trạng rối loạn nội tiết và chuyển hóa phổ biến nhất ở phụ nữ với tỷ lệ mắc từ 6% đến 10% theo tiêu chuẩn chẩn đoán Viện Y tế Quốc gia (National Institute of Health – NIH) và Rotterdam[2]. Ung thư nội mạc tử cung là ung thư phổ biến đứng thứ hai ở phụ nữ sau ung thư vú ở các nước phát triển[3]. Trong đó, loại ung thư nội mạc tử cung phổ biến nhất là loại 1 (ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung), phụ thuộc estrogen, chiếm tỷ lệ khoảng 80%. Điều trị thường bao gồm cắt tử cung – một phẫu thuật lớn có ý nghĩa quan trọng, liên quan đến khả năng sinh sản ở phụ nữ trẻ.

Nhiều nghiên cứu sau đó cho thấy nguy cơ ung thư nội mạc tử cung tăng lên ở phụ nữ có PCOS, mặc dù cơ chế vẫn chưa rõ ràng[4,5]. Tuy nhiên, có thể giải thích mối liên quan này theo một số cơ chế sau. PCOS có tình trạng rối loạn phóng noãn hay không phóng noãn mãn tính là yếu tố chính dẫn đến nội mạc tử cung tiếp xúc với estrogen kéo dài mà không có progesterone đối kháng làm tăng sinh nội mạc tử cung – là yếu tố nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung[6]. Các bất thường về nội tiết và chuyển hóa trong PCOS có thể có những ảnh hưởng phức tạp đến nội mạc tử cung, như tăng tổng hợp androgen và steroid góp phần gây rối loạn chức năng nội mạc tử cung[7]. Hormone luteinizing (LH) và hCG tăng trong các tế bào ung thư nội mạc tử cung, vì vậy việc tăng LH cũng có thể thúc đẩy sự phát triển ung thư[6,8]. Ngoài ra, các biến chứng của PCOS, như béo phì, vô sinh, đái tháo đường type 2 và tăng huyết áp, cũng là những yếu tố nguy cơ gây ung thư nội mạc tử cung[3]. Bài viết này nhằm cập nhật các bằng chứng hiện nay về nguy cơ ung thư nội mạc tử cung và việc có nên tầm soát thường quy ung thư nội mạc tử cung trên phụ nữ có PCOS.

NGUY CƠ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ CÓ PCOS

Theo phân tích gộp của Johnson và cộng sự, năm 2023, dữ liệu được thu thập dựa trên 10 nghiên cứu quan sát ở 66.368 phụ nữ, bao gồm 12.248 phụ nữ có PCOS so sánh với 54.120 phụ nữ không có PCOS[9]. Kết quả nguy cơ phát triển ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS cao gấp 4 lần so với phụ nữ ở nhóm chứng (OR 4,07; KTC 95%, 2,13 – 7,78; P < 0,0001). Khi loại trừ phụ

nữ đã mãn kinh ở độ tuổi > 54 tuổi, nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS cao gấp 5 lần (OR 5,14; KTC 95%, 3,22 – 8,21; P < 0,00001). Điều này cho thấy tỷ lệ phát triển ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ tiền mãn kinh có PCOS cao gấp 5 lần so với nhóm chứng gồm phụ nữ tiền mãn kinh không có PCOS. Nguy cơ đối với phụ nữ có PCOS ở độ tuổi 54 cũng có ý nghĩa thống kê. Với nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung được xác định là 3% trong dân số nói chung, nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS có thể được ước tính cao đến 12 – 15%. Bên cạnh đó vẫn còn tồn tại yếu tố gây nhiễu đáng kể của béo phì, tuy nhiên vẫn chưa rõ nó góp phần vào nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS ở mức độ nào. Ngoài ra các yếu tố gây nhiễu khác, như đái tháo đường type 2, hội chứng chuyển hóa và các phương pháp điều trị PCOS cũng phải được xem xét.

Mặc dù vậy, kết quả của phân tích gộp 10 nghiên cứu này cũng đồng thuận với kết quả của tổng quan hệ thống và phân tích gộp trước đó do Barry và cộng sự thực hiện năm 2014[4], báo cáo mức độ ảnh hưởng tổng thể của PCOS đối với nguy cơ ung thư nội mạc tử cung gần gấp 3 lần (OR 2,79; KTC 95%, 1,31 – 5,95; P < 0,008) dựa trên 5 nghiên cứu bệnh chứng. Và phân tích gộp hiện tại này được cải tiến hơn với cỡ mẫu lớn hơn đáng kể nên cung cấp bằng chứng thống kê rõ cho mối liên quan giữa PCOS và nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Nhưng nhìn chung, tỷ lệ mắc ung thư nội mạc tử cung ở nhóm phụ nữ có PCOS vẫn tương đối thấp. Do đó, việc sử dụng các chương trình tầm soát hay sàng lọc quy mô lớn để phát hiện ung thư nội mạc tử cung ở phân nhóm này khó có thể mang lại hiệu quả về mặt chi phí đối với hầu hết các hệ thống trung tâm chăm sóc sức khỏe.

ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ TRONG PCOS VÀ NGUY CƠ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Thuốc tránh thai kết hợp đường uống (Combined oral contraceptive – COCs): COCs là một trong những lựa chọn điều trị ưu tiên đối với các rối loạn kinh nguyệt ở phụ nữ có PCOS chưa mong muốn có con[10]. COCs đã được chứng minh có liên quan đến việc giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Phụ nữ sử dụng COCs càng lâu thì nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung càng thấp, với mỗi 5 năm sử dụng giảm 24% nguy cơ (RR 0,76; KTC 95%, 0,73 – 0,78; p < 0,0001). Ở những phụ nữ đã sử dụng COCs trong thời gian dài 10 – 15 năm (trung bình 11,8 năm), nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung giảm 48% (RR 0,52; KTC 95%, 0,48 – 0,57)[11]. Cơ sở cho tác dụng bảo vệ này là do COCs làm giảm tiếp xúc estrogen không có đối kháng, hạn chế sự tăng sinh tế bào do estrogen gây ra. Đối với phụ nữ điều trị nội tiết mãn kinh bổ sung progestogen với liều phù hợp được chứng minh làm giảm tác dụng phụ của estrogen đối với nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ sau mãn kinh[12]. Cơ chế chính xác mà COCs mang lại sự bảo vệ đáng kể chống lại ung thư nội mạc tử cung nhiều năm sau khi ngừng sử dụng vẫn chưa rõ ràng.

Metformin: Ở những phụ nữ có PCOS, metformin được kê đơn để điều trị hoặc làm giảm nguy cơ đái tháo đường type 2, cải thiện tình trạng đề kháng insulin và trong một số trường hợp giúp điều hòa chu kỳ kinh nguyệt bằng tác dụng tăng phóng noãn. Dữ liệu nghiên cứu hiện nay cho thấy không có mối liên quan giữa điều trị metformin và nguy cơ ung thư nội mạc tử cung (HR 1,09, KTC 95%, 0,88 – 1,35)[13].

Clomiphene citrate: là một chất ức chế

chọn lọc thụ thể của estrogen, sử dụng trong điều trị vô sinh giúp kích thích phóng noãn, có thể gây kháng estrogen trên nội mạc tử cung và chất nhầy cổ tử cung. Dữ liệu nghiên cứu về mối liên quan giữa sử dụng clomiphene và nguy cơ ung thư nội mạc tử cung còn hạn chế. Nghiên cứu của Brinton và cộng sự báo cáo nguy cơ ung thư nội mạc tử cung ở những phụ nữ sử dụng clomiphene tăng nhưng không có ý nghĩa thống kê (HR 1,39; KTC 95%, 0,96 – 2,01)[14].

HƯỚNG DẪN LÂM SÀNG VỀ THEO DÕI NGUY CƠ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG 2023[15]

Nhân viên y tế nên nhận thức rằng phụ nữ có PCOS trước độ tuổi mãn kinh có nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung cao. (Khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng rất thấp)

Phụ nữ có PCOS nên được thông báo về nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung, dù tỷ lệ chung tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung thấp. Do đó, tầm soát thường quy không được khuyến cáo. (Quan điểm thực hành)

Vô kinh kéo dài không điều trị, thừa cân/béo phì, đái tháo đường type 2 và tăng sinh nội mạc tử cung kéo dài là các yếu tố nguy cơ khác của tình trạng tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung bên cạnh PCOS. (Quan điểm thực hành)

Phụ nữ có PCOS nên được thông báo các chiến lược dự phòng bao gồm kiểm soát cân nặng, điều hòa chu kỳ kinh nguyệt và điều trị progestogen. (Quan điểm thực hành)

Khi phát hiện nội mạc tử cung dày, cần cân nhắc sinh thiết nội mạc tử cung kèm phân tích mô học, và chỉ định tái tạo chu kỳ kinh nguyệt. (Quan điểm thực hành)

KẾT LUẬN

Phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang có nguy cơ ung thư nội mạc tử cung cao gấp 3 – 5 lần. Nhân viên y tế cần tư vấn cho họ về nguy cơ này và các phương thức dự phòng (chế độ dinh dưỡng, kiểm soát cân nặng, điều chỉnh rối loạn kinh nguyệt…). Việc tầm soát thường quy ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang hiện chưa được khuyến cáo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Speert, H., Carcinoma of the endometrium in young women. Surg Gynecol Obstet, 1949. 88(3): p. 332-6.
2. Bozdag, G., et al., The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction, 2016. 31(12): p. 2841-2855.
3. Raglan, O., et al., Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. International Journal of Cancer, 2019. 145(7): p. 1719-1730.
4. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2014. 20(5): p. 748-58.
5. Harris, H.R. and K.L. Terry, Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. Fertil Res Pract, 2016. 2: p. 14.
6. Hardiman, P., O.C. Pillay, and W. Atiomo, Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet, 2003. 361(9371): p. 1810-2.
7. Park, J.C., et al., Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. Clin Exp Reprod Med, 2011. 38(1): p. 42-6.
8. Fanta, M., Is polycystic ovary syndrome, a state of relative estrogen excess, a real risk factor for estrogen-dependant malignancies? Gynecol Endocrinol, 2013. 29(2): p. 145-7.
9. Johnson, J.E., et al., Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis. Oncol Lett, 2023. 25(4): p. 168.
10. Rocca, M.L., et al., Polycystic ovary syndrome: chemical pharmacotherapy. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2015. 16(9): p. 1369-1393.
11. Allen, N., T. Yang, and H. Olsson, Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. The Lancet. Oncology, 2015. 16(9): p. 1061-1070.
12. Allen, N.E., et al., Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol, 2010. 172(12): p. 1394-403.
13. Ko, E.M., et al., Metformin and the risk of endometrial cancer: a population-based cohort study. Gynecol Oncol, 2015. 136(2): p. 341-7.
14. Brinton, L.A., et al., Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. Hum Reprod, 2013. 28(10): p. 2813-21.
15. Monash Centre for Health Research and Implementation. International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2023; Available from: www.monash.edu.