

Endometriosis:

Hiểu biết đương đại về bệnh sinh

Âu Nhật Luân

Bức tranh chưa được phục dựng hoàn chỉnh...
Bức puzzle thiếu vài mảnh ghép quan trọng...



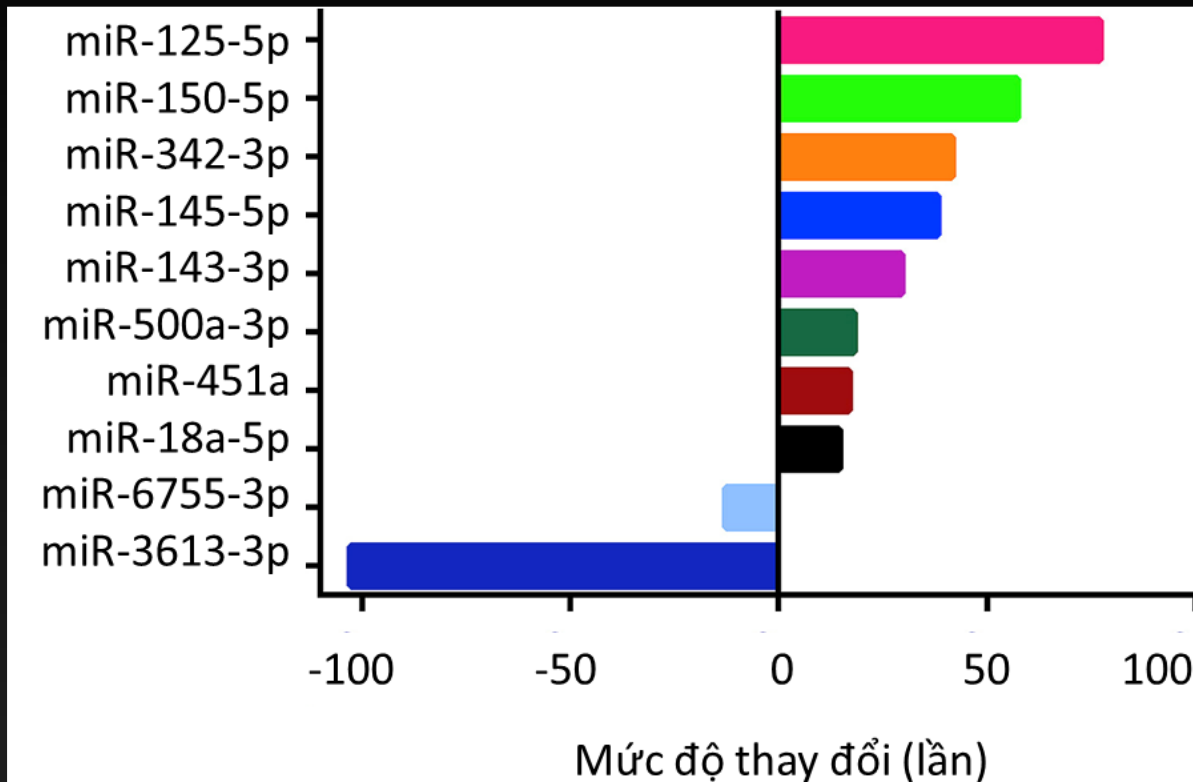
Cấy ghép và điều kiện trường tồn của tế bào lạc vị có nguồn gốc nội mạc tử cung

- Hiện diện lạc vị của tế bào có nguồn gốc nội mạc tử cung chỉ là điều kiện cần
- Tế bào lạc vị chỉ có thể tồn tại, phát triển và hình thành tổ chức lạc vị khi thỏa các điều kiện đủ
 - Tiến trình viêm
 - Kiểm soát thượng di truyền
 - Dung nạp

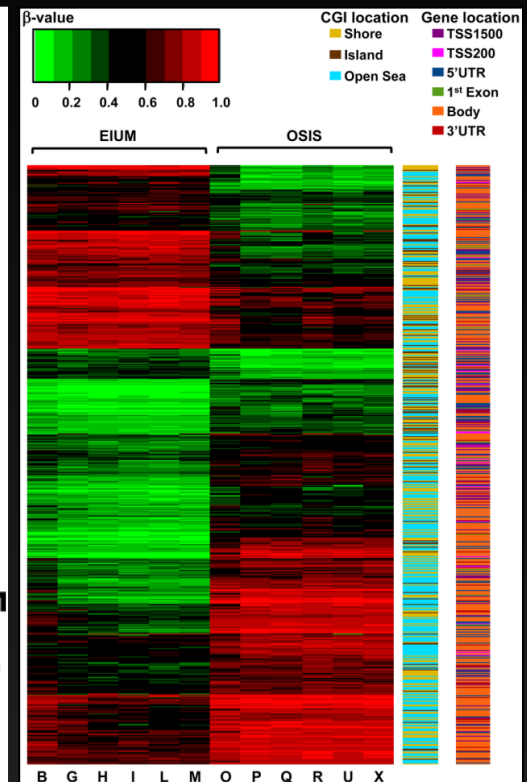
Dung nạp tế bào nội mạc tử cung lạc vị là hệ quả của bất thường kiểm soát thặng di truyền

- Nhiều chứng cứ gợi ý mạnh sự tham gia của kiểm soát thặng di truyền trong bệnh sinh của endometriosis
 - miRNA
 - Methyl hoá CpG
- Hệ quả là cấy ghép thành công, phát triển và trường tồn của mảnh ghép nội mạc tử cung lạc vị

Dung nạp tế bào nội mạc tử cung lạc vị là hệ quả của bất thường kiểm soát thưng di truyền



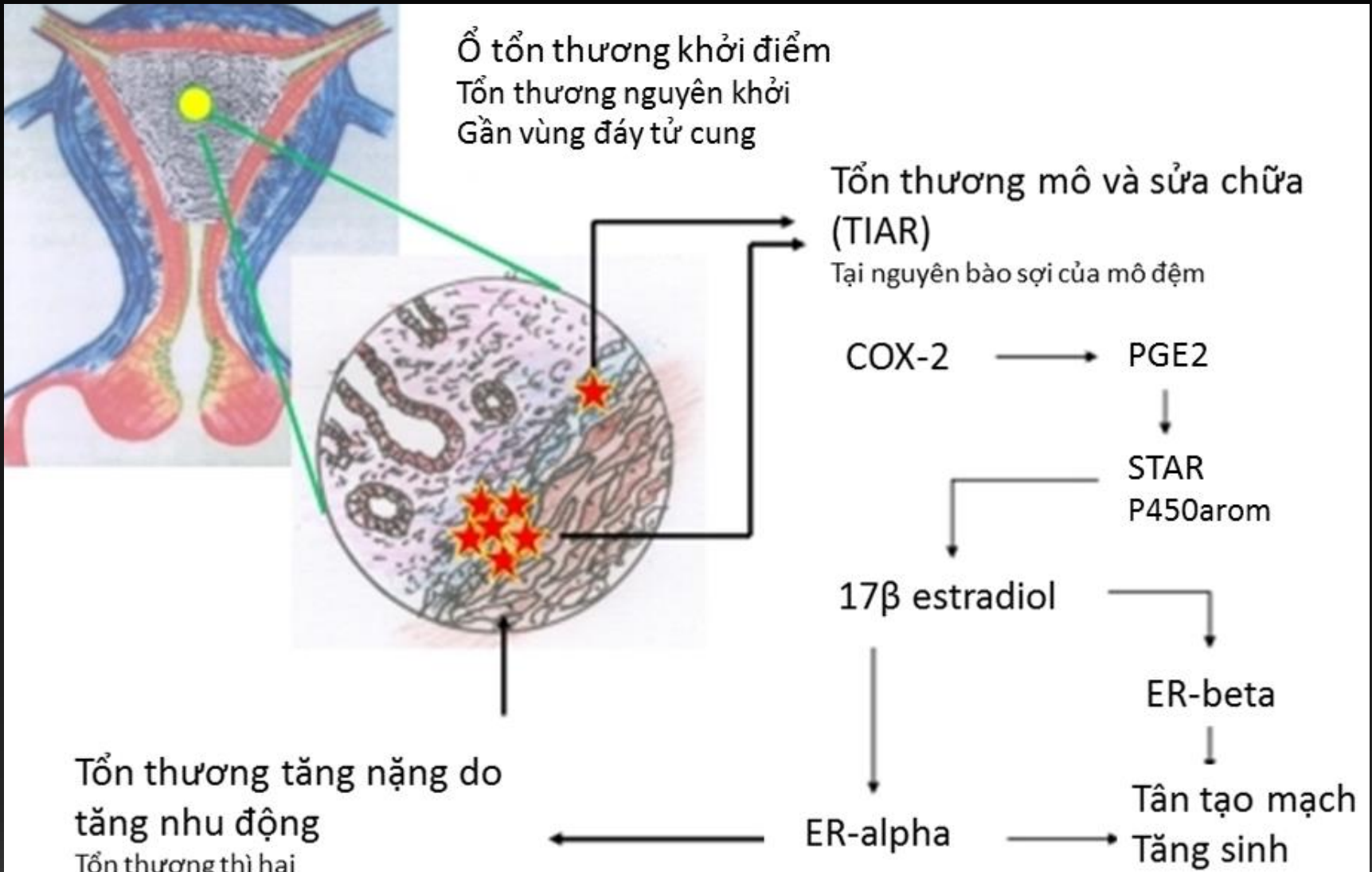
miRNA profiling



CpG methylation

Mô hình bệnh sinh được trích dẫn nhiều nhất

Mô hình TIAR (2009)



Các mốc quan trọng của mô hình TIAR (2009): viêm, cường estrogen, biểu hiện genes SR



Hai nhánh của sinh bệnh học endometriosis: miễn dịch học và nội tiết học

Nội mạc tử cung lạc vị

Hiện tượng dung nạp tổ chức lạc vị

Yếu tố tiền viêm: IL-1 β

Yếu tố viêm: COX-2 và PGE2

Miễn dịch học

Kêu gọi macrophage: MCP-1, RANTES

Chuyển dạng macrophage: CCL-2, CSF-1

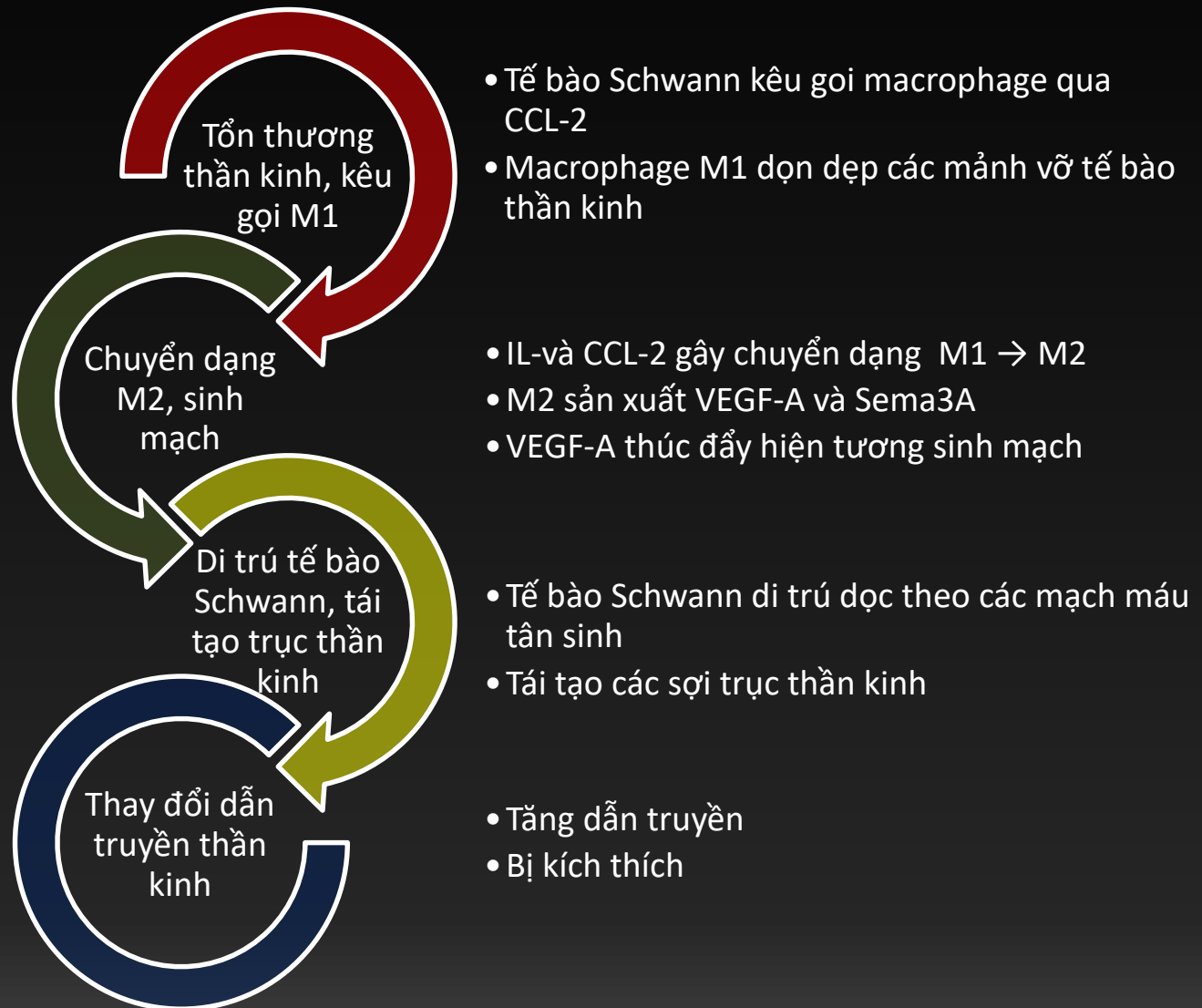
Thần kinh sinh mạch, viêm thần kinh

Nội tiết học

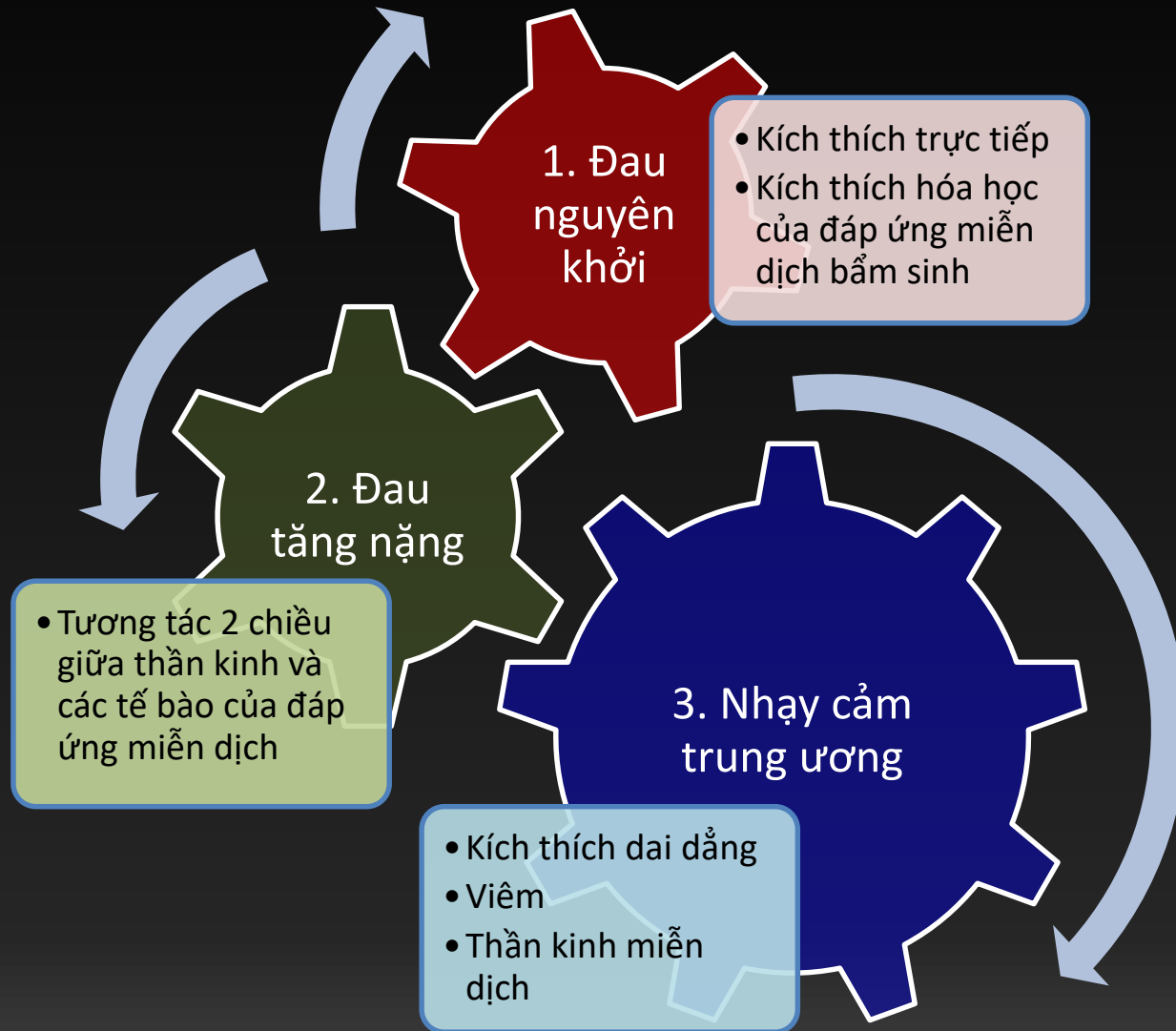
Cường estrogen tại nội mạc chính vị và lạc vị: STAR, P450arom

Đề kháng với progesterone

Macrophage điều hòa kiểm soát sinh thần kinh neurogenic inflammation và neuroangiogenesis



Kết hợp giữa thần kinh và viêm dẫn đến kết cục nặng nề, tăng nặng đau và nhạy cảm trung ương

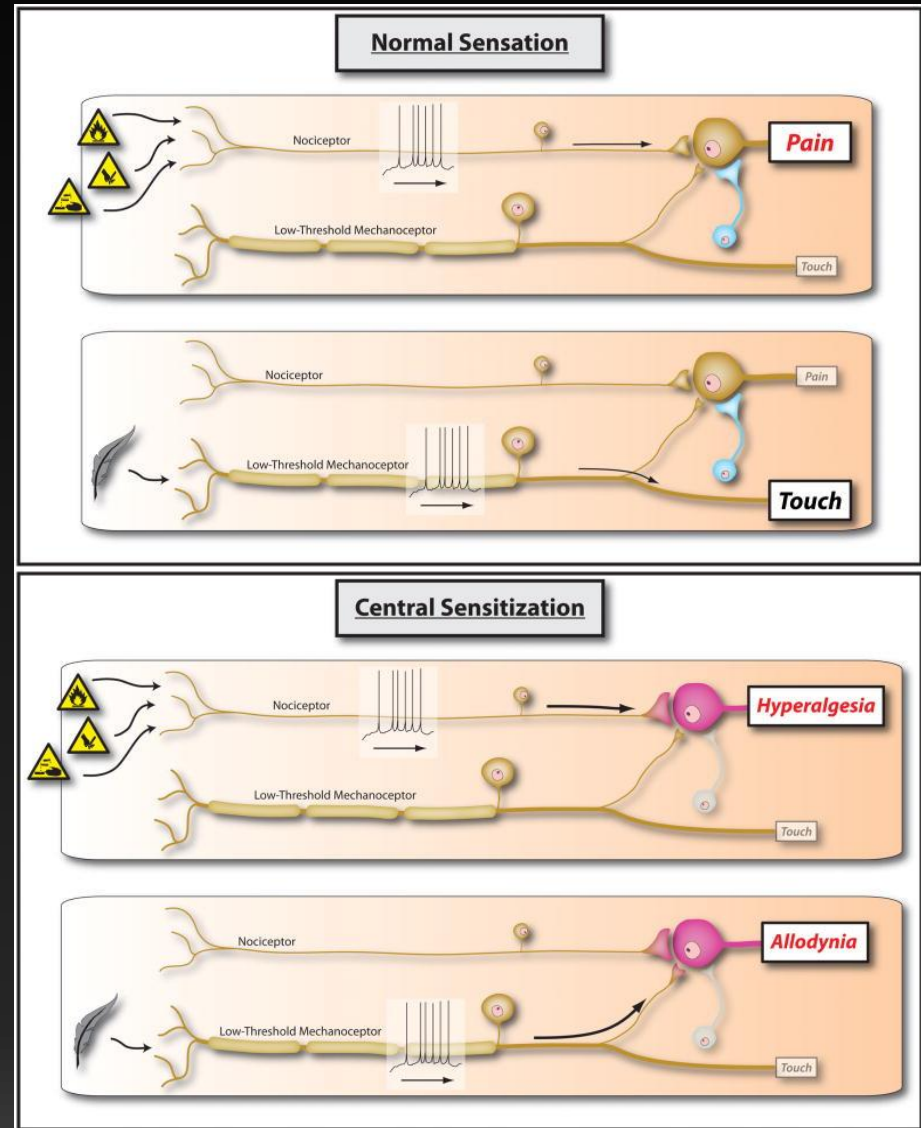


Đau và trải nghiệm đau: “no brain no pain”

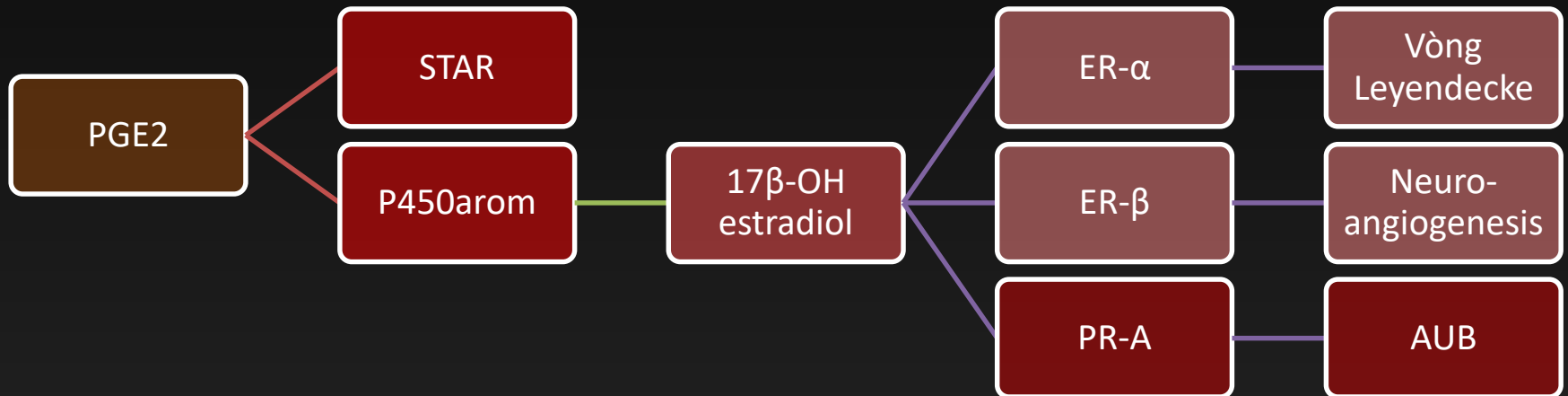
Nhạy cảm trung ương làm tăng mức đau

Nhạy cảm trung ương

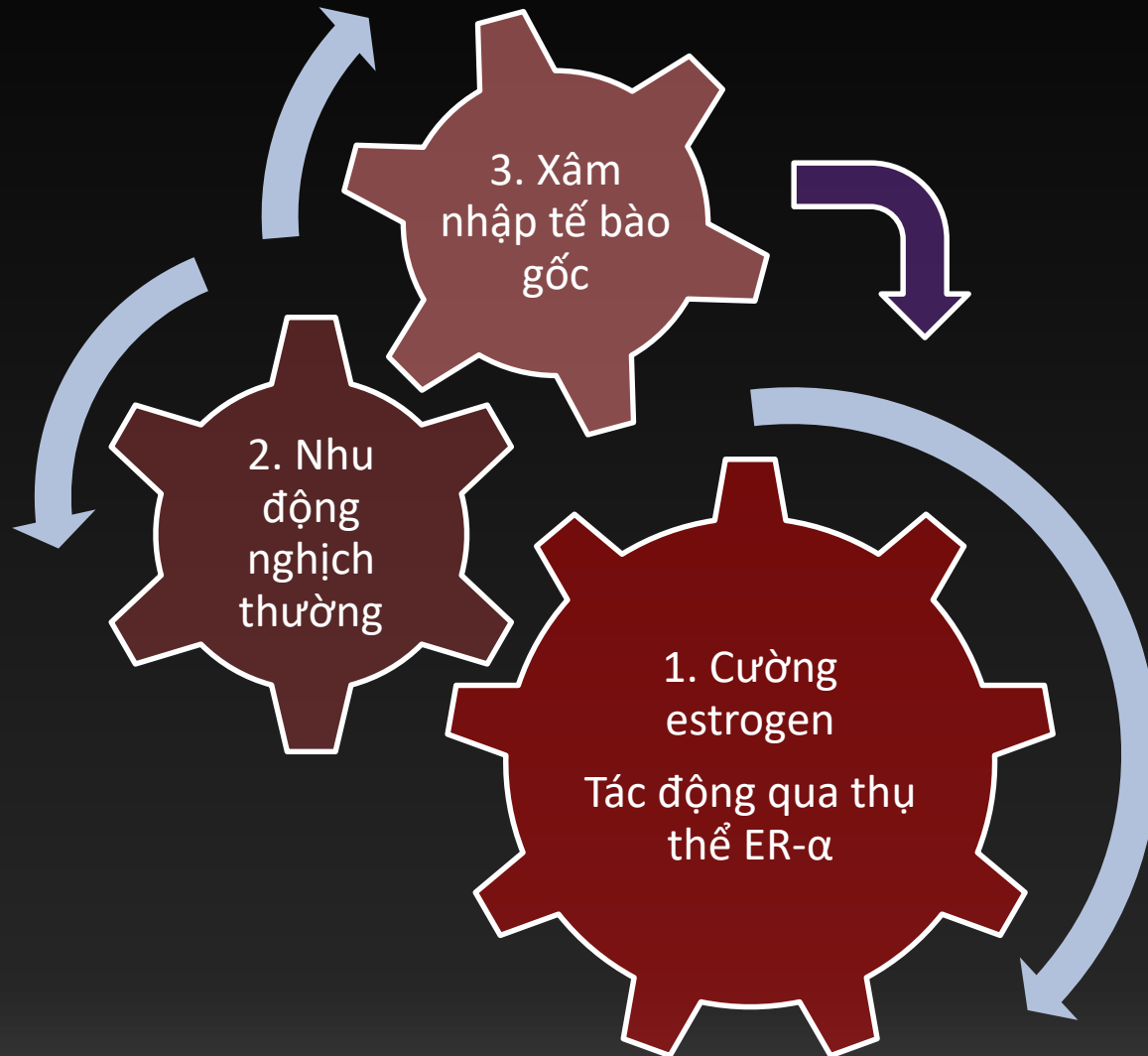
- Bệnh lý kéo dài
- Tăng đau
- Vai trò trung ương



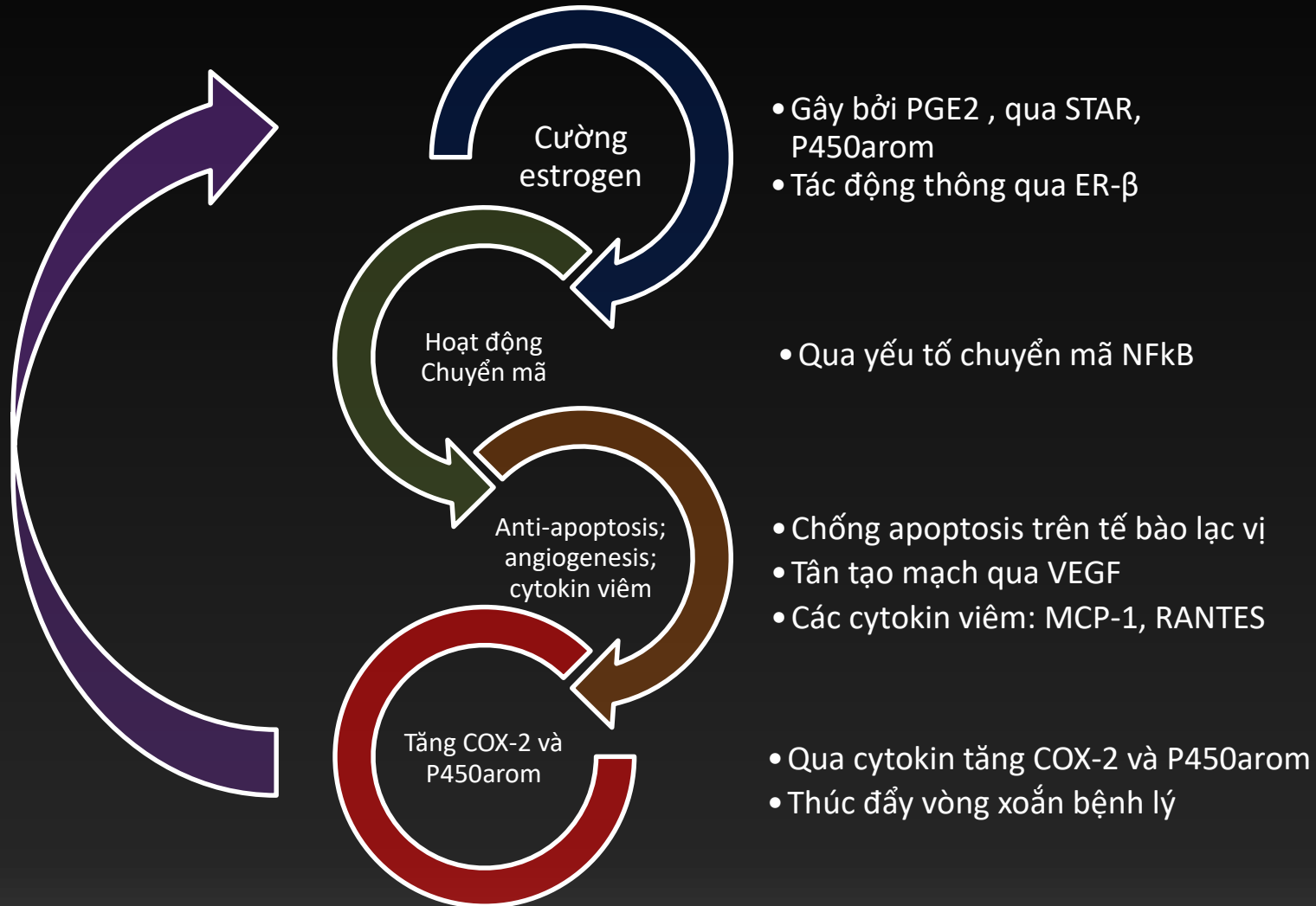
Các hiện tượng nội tiết qua STAR và P450arom: cường estrogen và đề kháng progesterone



Cường estrogen và tình trạng tăng nặng của vòng Leyendecke thông qua ER- α



Cường estrogen phóng thích các cytokin viêm kêu gọi macrophage thông qua ER- β



Cường estrogen gây điều hòa bất thường PR

Ưu thế PR-A dẫn đến đề kháng progesterone

Cường estrogen

- Estrogen chi phối hoạt động tổng hợp ER và PR
- Cường estrogen dẫn đến thay đổi trong tổng hợp ER và PR
- Cả ER- α lẫn ER- β đều được điều hòa lên

Bất thường PR-A

- PR-A và PR-B được mã hóa bằng cùng một gene
- Sự khác nhau ở vị trí mở gene và vị trí bắt đầu dẫn đến khác về độ dài
- Cường estrogen gây điều hòa lên PR-A, thay đổi tỉ lệ PR-A:PR-B

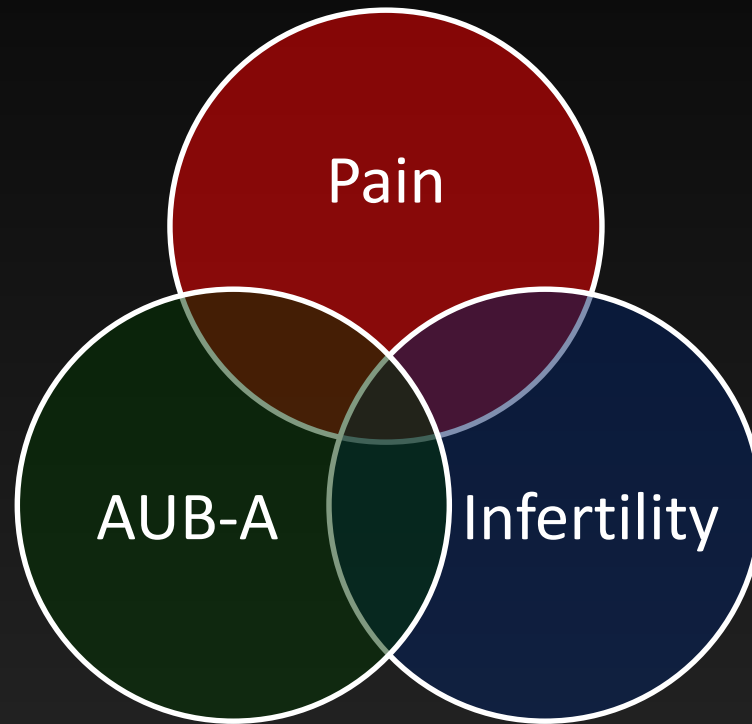
Đề kháng progesterone

- PR-A là yếu tố khống chế chuyển mã gene đích của progesterone
- PR-B là yếu tố cho phép gene đích đáp ứng với progesterone
- Tăng PR-A ngăn cản các gene đích của progesterone chuyển mã
- Đề kháng với tác động genomic (lẫn non-genomic?) của progesterone

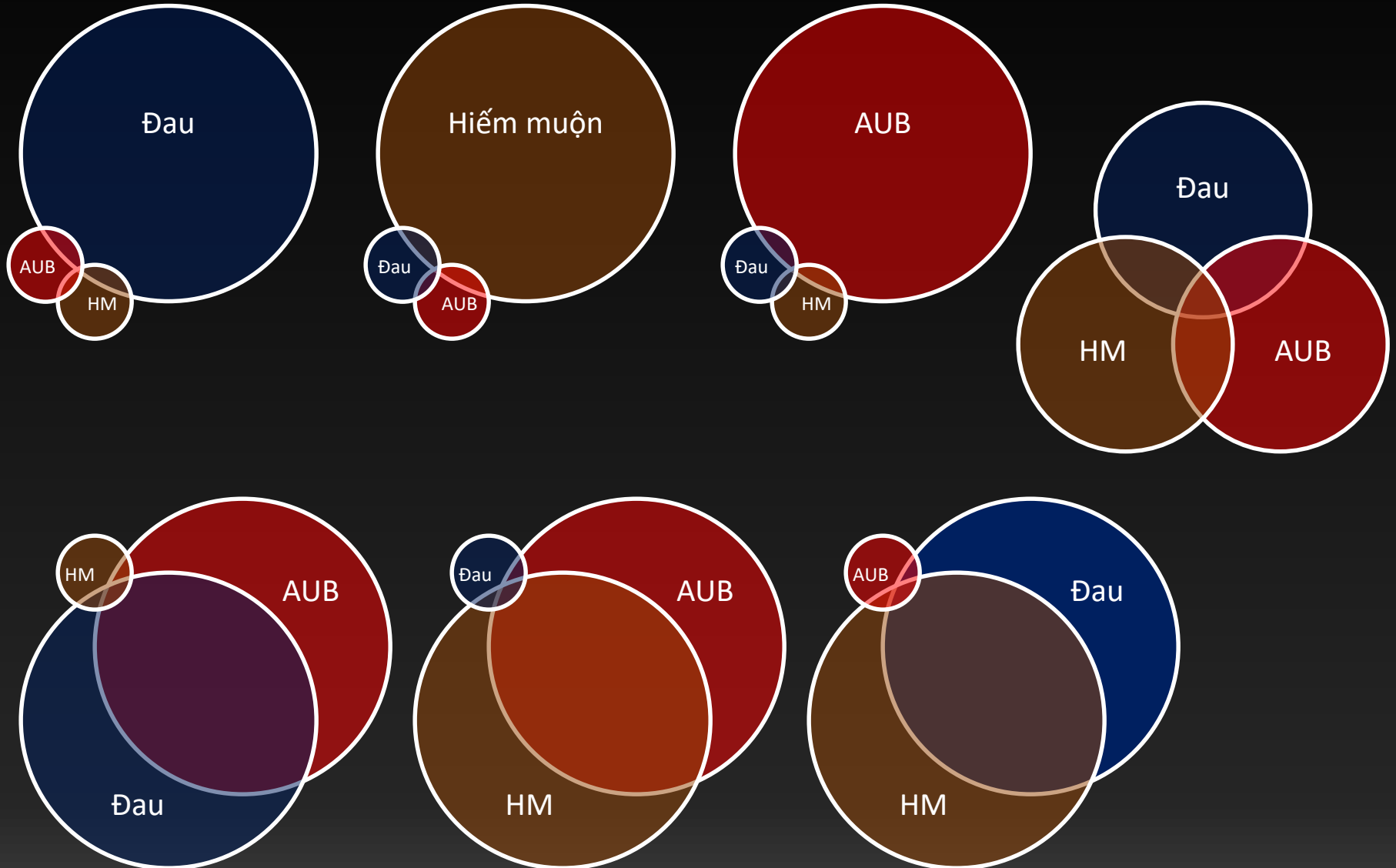
Endometriosis:

Phương tiện nào cho chẩn đoán

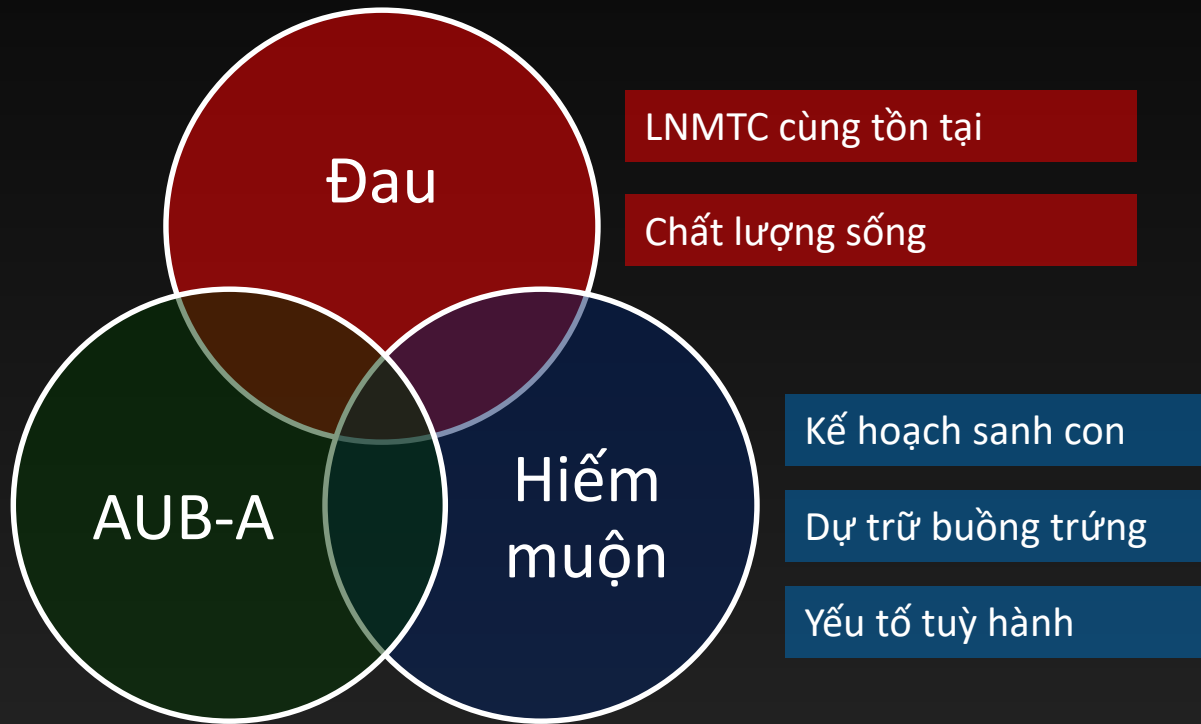
3 thành tố cơ bản của triệu chứng học
Đau, xuất huyết tử cung bất thường, hiếm muộn



Lâm sàng của endometriosis là các tổ hợp triệu chứng, mỗi tổ hợp đòi hỏi giải pháp đặc trưng



Ngay từ đầu, hãy dựng bức tranh hoàn chỉnh...
về người bệnh, không phải về endometriosis



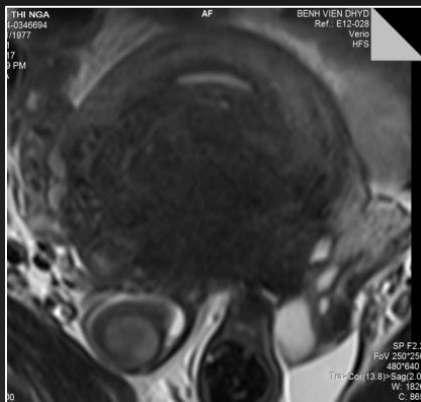
Đề kháng Progesterone

Tăng sinh nội mạc tử cung

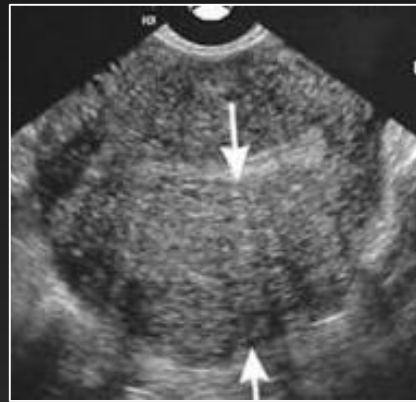
Tính chất đa dạng về bệnh học của adenomyosis gây khó khăn cho xác lập chẩn đoán bệnh lý này

Mỗi khảo sát hình ảnh có ưu thế riêng cho mỗi dạng

1. MRI khảo sát khác biệt về đậm độ proton
2. Siêu âm khảo sát khác biệt về chiết suất truyền âm
3. Siêu âm Doppler khảo sát khác biệt về tưới máu
4. Siêu âm 4D “nhập khẩu” khái niệm từ MRI và siêu âm
5. Elastography khảo sát độ đàn hồi của mô



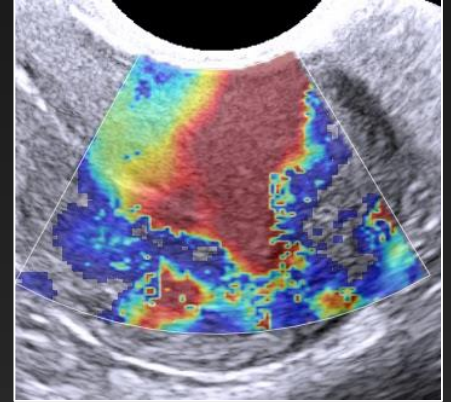
MRI



Siêu âm & Doppler



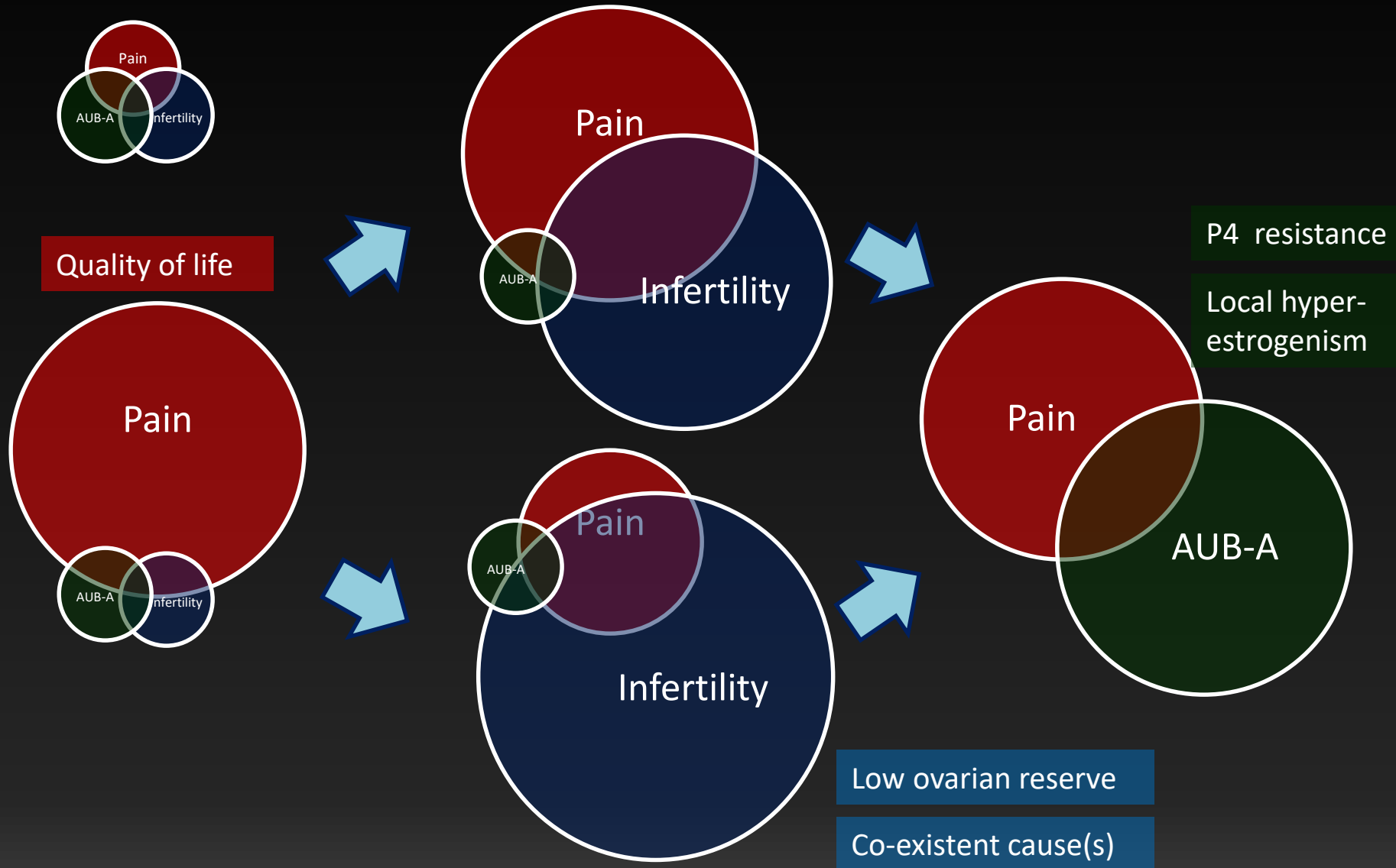
Siêu âm 4D



Siêu âm elastography

Xác định đúng vấn đề “cơ động” cốt lõi

Nhận diện mục tiêu ngắn hạn lẫn trung hạn



Endometriosis:

Lựa chọn nào cho phương thức quản lý?

Câu chuyện “Alice ở xứ thần tiên”
Muốn tìm đường, hãy hỏi anh em Tweedledum !



Hãy nhìn về quá khứ...

Hãy làm tốt hơn, có trách nhiệm hơn...



Lạc nội mạc tử cung: Chiến lược nào cho điều trị

Yếu tố nào đóng vai trò quyết định nhất, và phải đặt lên hàng đầu trong xem xét để hoạch định chiến lược điều trị một trường hợp có bệnh lý lạc nội mạc tử cung?

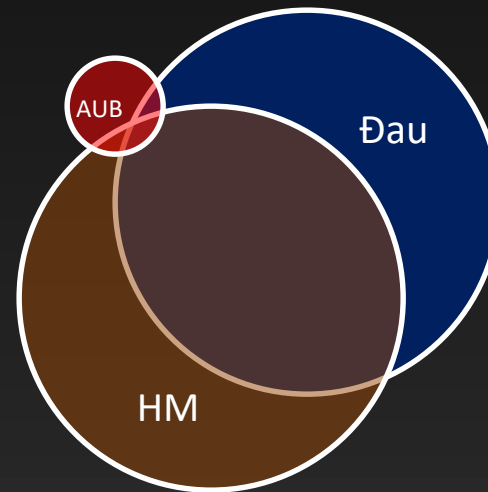
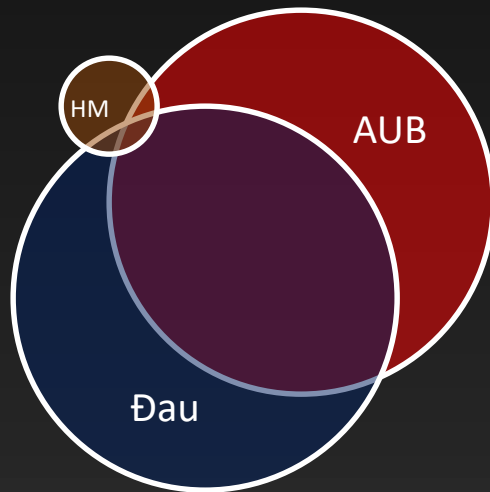
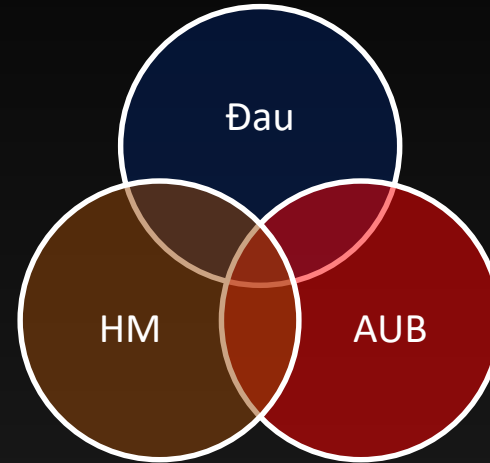
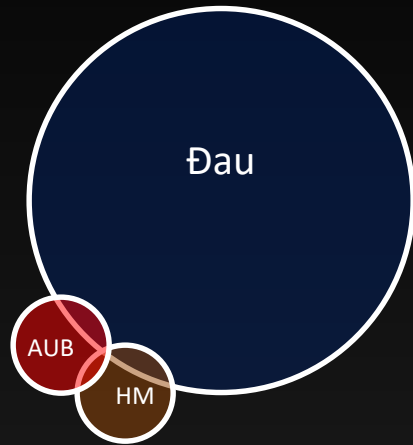
- A. Kiểu vấn đề chủ vs tự thân bệnh lý lạc nội mạc
- B. Mục tiêu ngắn hạn vs mục tiêu dài hạn
- C. Nguy cơ vs lợi ích
- D. Thành giá

Lạc nội mạc tử cung

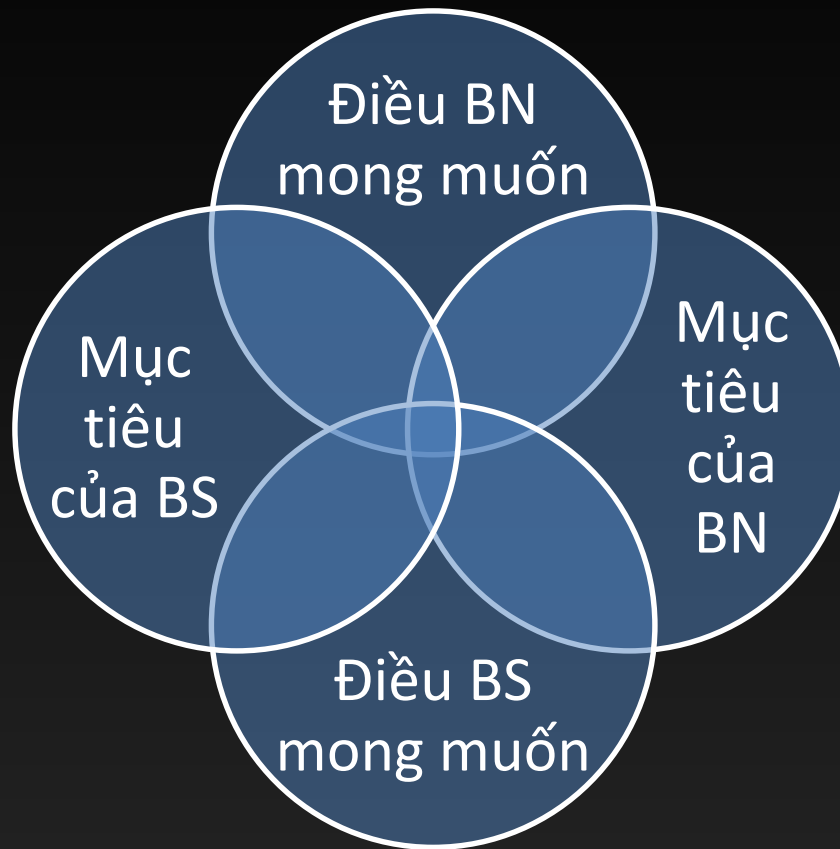
Khó khăn và thách thức?

1. Nhận thức của người bệnh về vấn đề
2. Nhận thức của nhân viên y tế về vấn đề
3. Thiếu các phương tiện tiếp cận chẩn đoán sớm
4. Thiếu các phương tiện quản lý nội khoa hiệu quả
5. Thiếu các phương tiện quản lý ngoại khoa hiệu quả
6. Thiếu cơ chế đảm bảo thực thi chiến lược dài hạn

Cá thể hóa điều trị endometriosis-adenomyosis “problem-based” và “lifelong strategy”



Mong muốn và mục tiêu...,
Dễ nói, khó làm!



Khái niệm “cuộc sống với lạc nội mạc tử cung”

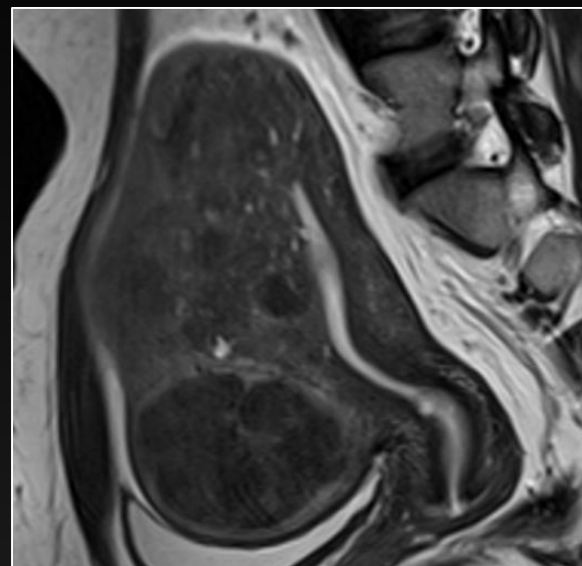
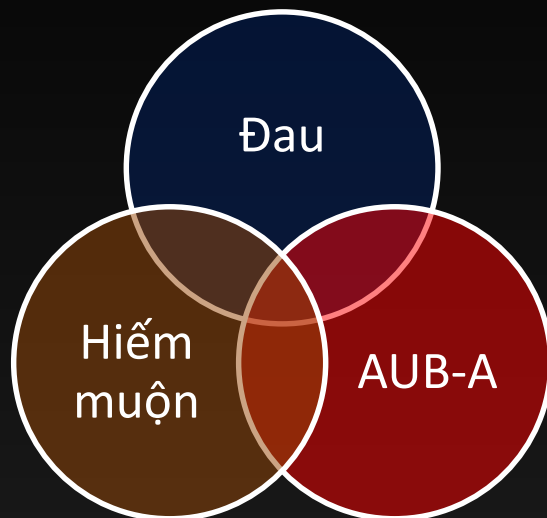
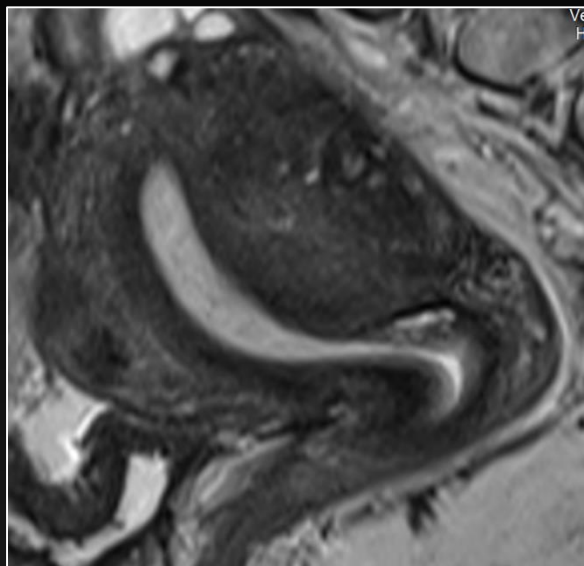
1. Ngay từ đầu, hãy xây dựng bức tranh hoàn chỉnh
 - Mỗi thành tố riêng lẻ đều ảnh hưởng đến kế hoạch R_x
2. Nhận diện các yếu tố “cơ động”: xác định các mục tiêu ngắn, trung và dài hạn
 - Mục tiêu ngắn hạn: đơn giản hoá vấn đề, nhằm vào yếu tố ưu tiên cao nhất, quản lý các mâu thuẫn nếu có, thiết kế lối thoát hiểm khan cấp
3. Can thiệp đúng cách ở đúng thời điểm
 - Pros & cons. Không điều trị nào thoả mọi mục đích
4. Luôn thiết kế chiến lược dài hạn
 - Chiến lược suốt đời, sau điều trị ngắn hạn thành công
 - Chiến lược suốt đời, bao gồm cả giải pháp thay thế

Điều trị nội khoa...

Có hiệu quả đến đâu?

- Sinh bệnh học vẫn còn chưa được hiểu rõ
 - Hiện chưa có điều trị tận gốc
 - Mục tiêu điều trị vẫn chưa được xác định
- Nhiều câu hỏi vẫn còn tồn tại
 - Bắt đầu lúc nào
 - Vấn đề viêm
 - Vấn đề miễn nhiễm
 - Cường estrogen tại chỗ
 - Đề kháng Progesterone
- Chưa lộ diện ứng cử viên tốt nhất cho điều trị nội

Các phương tiện hiện có không phải là các vũ khí toàn năng, vì thế lựa chọn là điều tất yếu



Kháng viêm không steroid

Combined Oral Contraceptive

Progestin

Dienogest

Levonorgestrel Intra-Uterine System

?

GnRH đồng vận

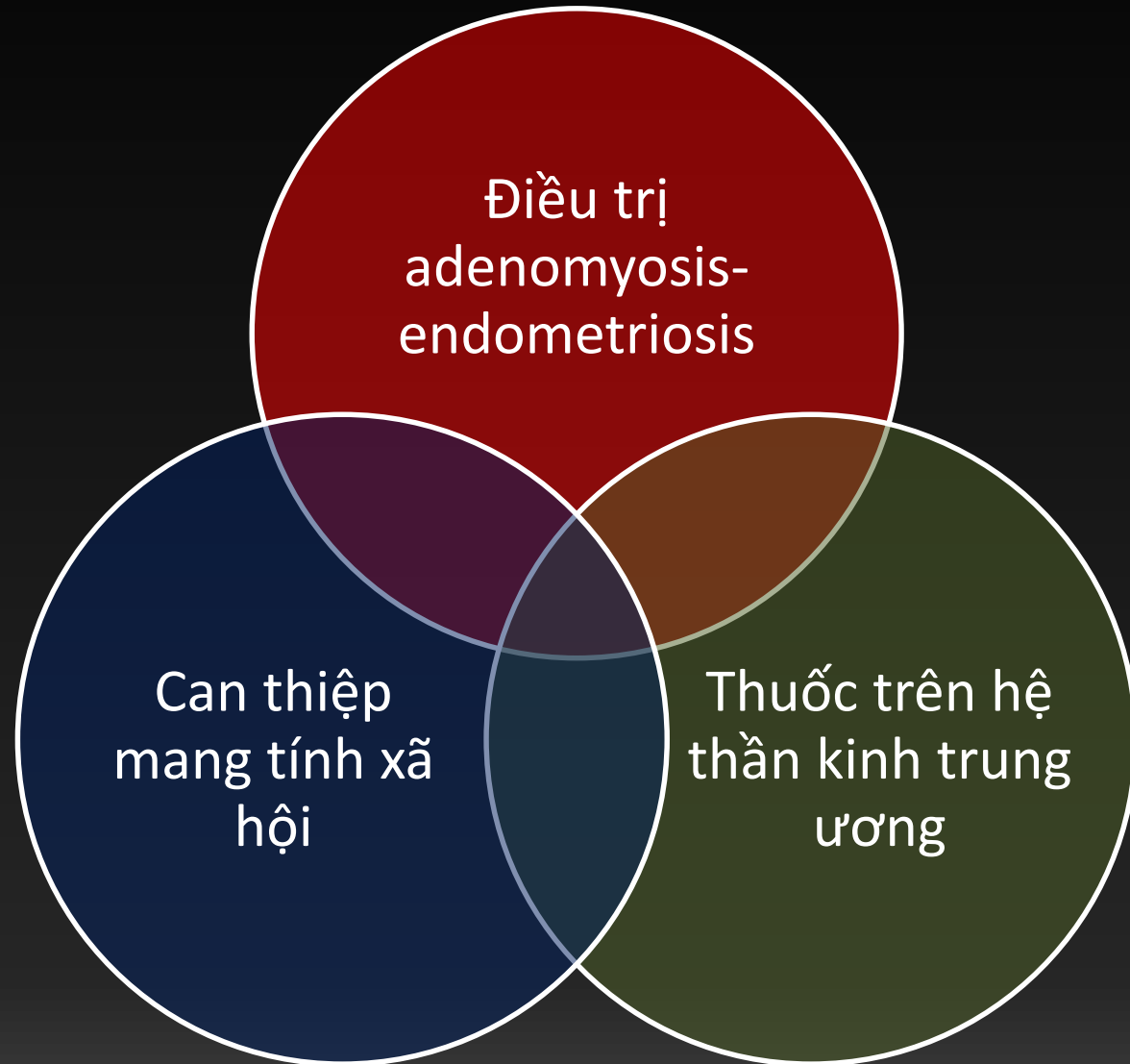
GnRH đối vận đường uống

Aromatase inhibitors

SPRM

Các hình thức phẫu thuật khác nhau

Điều trị nháy cảm trung ương phải là điều trị đa diện: nguyên nhân, thuốc trung ương, xã hội



Điều trị đánh vào COX-2 và PGE₂: NSAIDs*, Combined Oral Contraceptive pills

Pros

- Đánh vào nguồn gốc của hiện tượng viêm, do đó can thiệp trên TIAR
- Can thiệp trên chuyển đổi M1-M2 và cơ chế đau
- Có hiệu quả cho đau
- Được chấp nhận như một điều trị empirical*
- Không ngăn phóng noãn

Cons

- Nhiều tác dụng phụ
- Rofecoxib (ức chế chuyên biệt COX-2) bị rút phép vì tác dụng phụ nặng nề
- Điều trị gián đoạn, không phù hợp cho điều trị liên tục
- Không triệt để, do đó không được khuyến cáo khi đã có bằng chứng

Được chọn cho điều trị empirical (điều trị theo kinh nghiệm)

Điều trị đánh vào cường estrogen tại chỗ: Ức chế P450 aromatase*

Pros

- Đánh vào cường E_2 tại chỗ qua ức chế P450arom
- Gián tiếp đánh vào điều hòa bất thường PR-A
- Hiệu quả ngắn hạn của letrozole hay anastrozole đã được xác nhận
- Không ảnh hưởng đến hoạt động trực hạ đồi-yên

Cons

- Không có chứng cứ về hiệu quả dài hạn của ức chế P450arom
- Tác dụng phụ liên quan đến thiếu E_2 toàn thân, bao gồm ngắn hạn và dài hạn
- Khác nhau giữa các thể hệ ức chế aromatase

Dùng đơn độc hay phối hợp, sau thất bại của các điều trị khác

Điều trị nhằm hạ thấp estradiol lưu hành: GnRH đồng vận tiêm và GnRH đối vận uống

Pros

- Đánh vào cơ chế là bệnh lý lệ thuộc estrogen, làm giảm ER- α và ER- β , phục hồi tỉ lệ PR-A:PR-B
- Nhờ ức chế cạnh tranh, GnRH-anta đối vận đường uống sẽ được dùng với liều thích hợp để đạt hiệu quả tối đa và có tác dụng phụ tối thiểu của giảm E₂

Cons

- Làm giảm E₂ nguồn gốc tế bào hạt / nội mạc lạc vị
- Ảnh hưởng đến trực
- Do phải giải mẫn cảm dài qua cơ chế nội hóa thụ thể, GnRH-a dài ngày làm giảm sâu E₂ với các dụng phụ ngắn và dài hạn của thiếu E₂
- Cân nhắc việc add-back

Dùng sau thất bại của điều trị khác. GnRH-anta nhiều hứa hẹn

Điều trị nhắm vào progesterone receptor: Dienogest

Pros

- Là progestogen được thiết kế chuyên biệt cho điều trị endometriosis
- Đánh vào PR-A và sự mất cân bằng PR-A:PR-B
- Gây apoptosis
- Tác dụng phụ thường không nặng nề, có thể chấp nhận được

Cons

- Ảnh hưởng đến hoạt động trục hạ đồi-yên
- Câu hỏi về liên quan đến thuyên tắc mạch? Dù rằng câu hỏi này liên quan đến dienogest kết hợp với EE

Có thể được dùng như điều trị empirical hay khi đã có xác nhận

Điều trị nhằm vào progesterone receptor: Levonorgestrel-IUS

Pros

- Đánh vào tình trạng cường E_2 tại nội mạc tử cung
- Hiệu quả được xác nhận trong điều trị đau
- Hiệu quả tương đương với các điều trị GnRH α
- Hiệu quả được xác nhận trong điều trị AUB-A
- Tác dụng dài hạn

Cons

- Không dùng được khi adenomyosis to nhiều
- Ảnh hưởng đến việc điều trị hiếm muộn
- Không chuyên biệt cho PR-A

Điều trị đau khi đã có xác nhận, khi không có nhu cầu có con

Điều trị nhắm vào progesterone receptor: Selective Progesterone Receptor Modulator

Pros

- Gây apoptosis
- Điều hòa PR
- Hiệu quả trong adenomyosis có kết hợp với leiomyoma

Cons

- Hiện tại có rất nhiều loại SPRM, với hoạt tính anti-progestogenic khác nhau
- Chưa đủ chứng cứ ủng hộ hay phản bác về hiệu quả của SPRMs cho điều trị adenomyosis tồn tại đơn độc

Vì không có chứng cứ, nên không dùng SPRM để điều trị đau

Điều trị ngoại khoa triệu chứng đau: Can thiệp triệt để, trên thần kinh ngoại vi

Pros

- Không ảnh hưởng đến điều trị hiếm muộn
- Lấy bỏ lạc nội mạc phúc mạc nông làm giảm triệu chứng đau
- Lấy bỏ lạc nội mạc xâm nhiễm sâu làm giảm triệu chứng đau
- HIFU có thể có lợi

Cons

- Chỉ định giới hạn của phẫu thuật Osada trong adenomyosis
- Đòi hỏi kỹ năng rất cao
- Đòi hỏi can thiệp đa chuyên khoa trong DIE
- Chưa xác nhận về an toàn và hiệu quả của HIFU

Phẫu thuật chỉ tốt trong bàn tay lành nghề và nhóm chuyên gia

Que sera, sera?

WCE2020
SHANGHAI
8-11 MAY 2020

**14th World Congress
on Endometriosis**
Cracking the enigma

