



ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

U XƠ TỬ CUNG

Bs. Nguyễn Thị Ngọc Phương

Phó Chủ Tịch Hội Phụ Sản Việt Nam

Chủ Tịch Hội Nội Tiết Sinh Sản & Vô Sinh TP Hồ Chí Minh

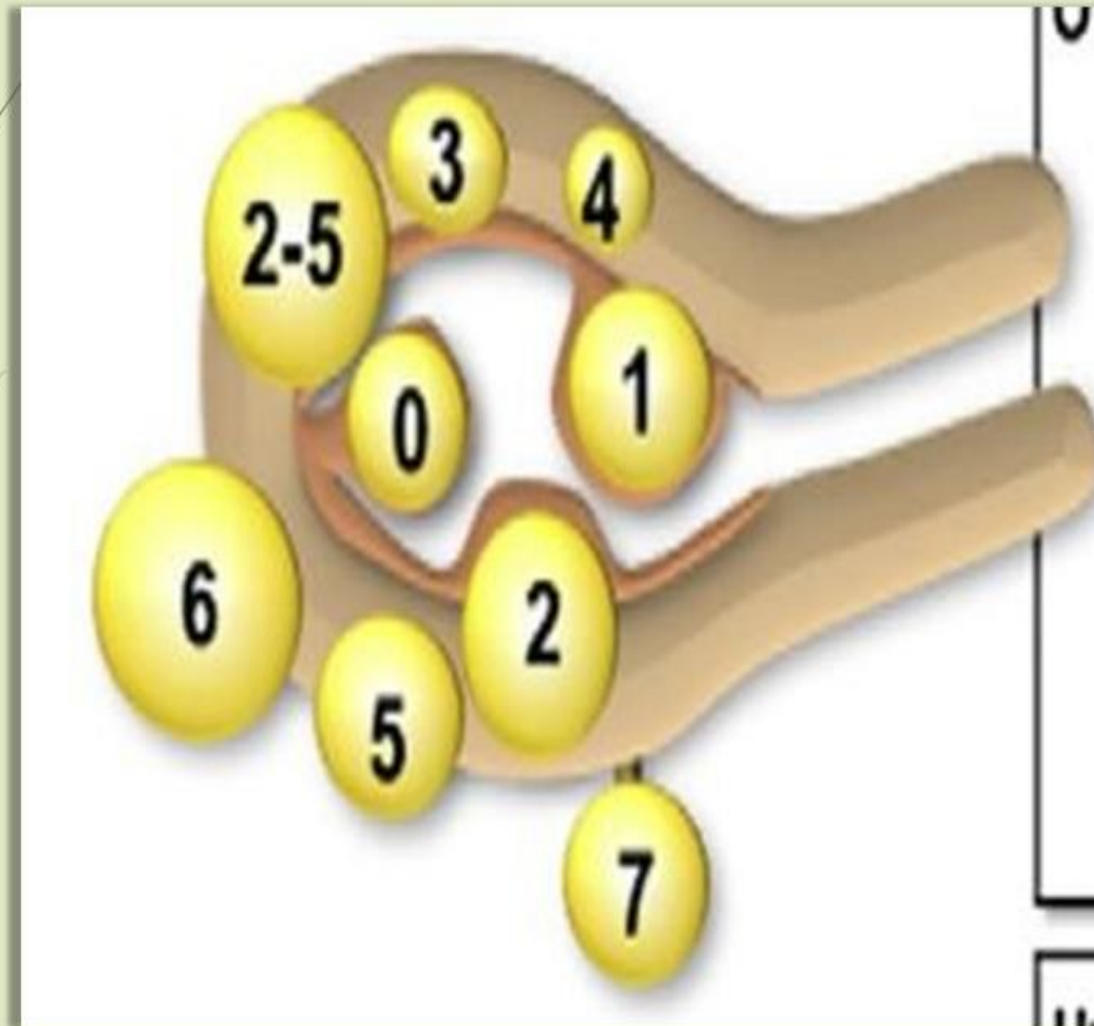
U xơ tử cung (Leiomyoma - L)

2

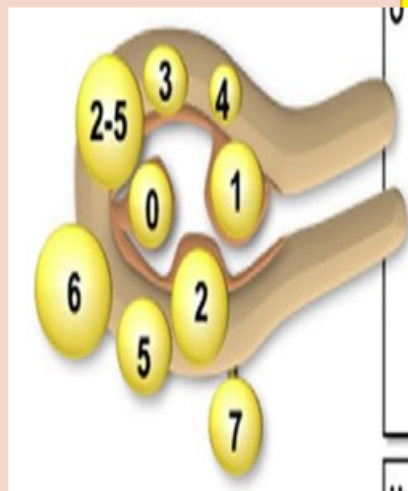
- Rất thường gặp ở phụ nữ tuổi sinh đẻ, có thể gây xuất huyết tử cung bất thường (Abnormal Uterine Bleeding – **AUB-L**)
- Rất đa dạng, thay đổi từ số khối u, vị trí, kích thước và gây ra triệu chứng theo từng trường hợp.
- Cách gọi theo hệ thống mới của FIGO (2011 và 2018) cho biết:
 - ✓ có bao nhiêu nhân xơ
 - ✓ quan sát chi tiết về các khối u như kích thước, nằm trong lòng TC, dưới niêm mạc, trong cơ hay dưới thanh mạc, để đoán biết biến chứng và từ đó có suy nghĩ về xử trí .

Hệ thống Wamsteker

3



**U xơ dưới niêm
(SubMucos – SM) và
trong lòng tử cung.**



0	U có cuống nằm trong lòng TC
1	> 50% nhô lên trong lòng TC
2	≤ 50% nhô lên trong lòng TC
3	Vừa chạm đến NMTC; 100% trong cơ TC
4	Trong cơ TC
5	Dưới thanh mạc ≥ 50% trong cơ
6	Dưới thanh mạc < 50% trong cơ
7	Dưới thanh mạc, có cuống
8	Vị trí khác (thí dụ u xơ ở cổ TC, u cơ quan bên cạnh)

Một u xơ TC chiếm nhiều vị trí

Được đánh dấu bằng 2 con số viết cách nhau bằng một gạch nối. Theo quy ước, số đầu chỉ vị trí liên quan đến NMTC, số thứ nhì chỉ vị trí liên quan đến thanh mạc (tính từ trong ra ngoài, từ NMTC ra thanh mạc).

Thí dụ như dưới đây:

2-5	Dưới niêm mạc và dưới thanh mạc, có < 50% đường kính khối u nằm trong lòng TC và < 50% nằm lồi ra trong ổ bụng.
-----	---

Chúng ta có thể *tư vấn, thảo luận* với bệnh nhân và gia đình về những *điều thuận lợi và không thuận lợi* của các biện pháp có thể sử dụng để điều trị, tùy theo tuổi, số con, triệu chứng và tình trạng bệnh và về khối u (số, vị trí khối u):

1. đốt khối u bằng sóng siêu âm hội tụ dưới định vị của cộng hưởng từ.
2. thuyên tắc động mạch TC.
3. cắt TC hoàn toàn hay bán phần, mổ hở hay qua nội soi.
4. bóc khối u xơ nằm dưới niêm mạc vì u đó rất có thể là nguyên nhân gây cường kinh.
5. có thể chỉ điều trị nội khoa.

SÓNG SIÊU ÂM HỘI TỤ (HIFU) DƯỚI ĐỊNH VỊ CỦA CỘNG HƯỞNG TỪ (MR-HIFU)

• **Phẫu thuật không xâm lấn**

• **Không sử dụng phương pháp vô cảm, không gây chảy máu, an toàn**

• **Thời gian hồi phục nhanh (12 tiếng) trở lại công việc thường nhật nhanh (24 tiếng)**

• **Đây là liệu pháp bảo tồn tử cung tối ưu**

• **Tuy nhiên, không áp dụng được cho u xơ tử cung nhiều nhân**



Thuyên tắc động mạch TC có thể làm cho khối u xơ TC nhưng có thể gây ra nhiều biến chứng, không an toàn thuật bóc u.

FDA (cơ quan quản lý về thực phẩm và thuốc Hoa kỳ) đã báo về hàng trăm trường hợp tai biến của kỹ thuật TTĐM nhiễm trùng, rơi khối u hoại tử và ổ bụng, đến tử vong

Ý kiến chung là không nên sử dụng phương pháp TTĐM nữ có u xơ TC mà tuổi còn trẻ, còn ý định có thai sinh *vì không an toàn.*

3. *Cắt hoàn toàn hay bán phần TC +/- 2 phần phụ*, bằng phẫu thuật nội soi hay mổ hở.

Hầu như bệnh nhân đều thích giữ TC, ngay cả những bệnh nhân gần tuổi mãn kinh, đủ số con.

Việc chấp nhận phương pháp này cần được tư vấn tốt.

4. *Bóc khối u xơ nằm dưới niêm mạc* vì u đó rất có thể là nguyên nhân gây cường kinh.

- nếu siêu âm đã xác định khối u nằm dưới NMTC, hoặc trong buồng TC (L₀, L₁, L₂, L₃), có thể làm nội soi buồng tử cung, vừa để cắt khối u, vừa kiểm tra nội mạc và lòng TC có bất thường nào khác để xử lý ngay.
- Bóc khối u nằm dưới niêm mạc cũng là để dự phòng sảy thai về sau.
- kỹ thuật này không xâm lấn sâu đối với bệnh nhân.

Bóc nhân xơ qua nội soi:

- Khối u thường to mà lỗ cắm các que nội soi rất nhỏ, 5 – 10mm.
- một bàn bào điện “morcellator” để bào và lấy ra khối u to: cần nhiều thời gian, bệnh nhân phải ngủ mê lâu.
- Ngoài ra, người ta lưu ý là, các mảnh vụn của khối u rải trong ổ bụng có thể chứa tế bào ác tính: cần bào khối u trong một bao plastic kín.
- *Wong M. Và cs. (Arch Gynecol Obstet. 2018;297(2):285–293) tổng kết 33.723 trường hợp sử dụng morcellator sau bóc u xơ ở Trung Quốc, đã có 62 ca được giải phẫu bệnh lý khẳng định là sarcome (0,18%) (10).*

5. ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

Tại sao điều trị nội khoa?

- bệnh nhân còn trẻ, sợ mổ, muốn có thêm con,
- sợ ảnh hưởng đến hạnh phúc gia đình vì thay đổi tâm tính, không còn quan hệ tốt với chồng,
- nhiều nghiên cứu cho thấy, cắt TC chưa 2 phần phụ cũng làm mãn kinh sớm 2* – 4 năm **.

► *Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. Fertility and Sterility 1987, 47(1):94 – 100

► **Patricia G. Moorman, Evan R. Myers, Nicolette Warren Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223258/>

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

Tại sao điều trị nội khoa?

- cả Bs và bệnh nhân đều có hy vọng, nếu không có hoặc có biến chứng mà điều trị được thì có thể chờ đợi đến sau mãn kinh, TC với nhiều khối u xơ nhỏ, khoảng 12 – 14 tuần, có thể tự teo dần sau mãn kinh, không cần can thiệp.
- tuy nhiên, cần theo dõi kỹ vì, tại thời điểm quanh mãn kinh, thường có tình trạng **không phóng noãn**, nên có ít progesterone mà **nhiều estrogen**. U xơ TC cũng như u tuyến-cơ TC là loại **u phụ thuộc vào estrogen** nên sẽ phát triển mạnh hơn, gây nhiều biến chứng và u có thể to ra hoặc có biến chứng khác.

■ *Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. Fertility and Sterility 1987, 47(1):94 – 100

■ **Patricia G. Moorman, Evan R. Myers, Nicolette Warren Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223258/>

Điều trị nội khoa nâng thể trạng bệnh nhân, giảm đau, làm khối u nhỏ bớt, giảm cường kinh và giảm triệu chứng rối loạn tiết niệu :

- các loại thuốc thường được sử dụng: giảm đau, thuốc viên tránh thai liều thấp, progestogens (medroxyPRG acetate), Danazol hoặc GnRH đồng vận +/- add-back, crinum .
- gần đây, nghiên cứu sử dụng các chất điều vận chọn lọc thụ thể Progesterone (Ulipristal acetate) cho thấy kết quả khả quan.
- vitamine D3 hoặc đồng vận thuốc hạ-Calci có thể làm u xơ teo nhỏ*.

* Sunil K và cs. . *Role of vitamin D in uterine fibroid biology. Fertil and Steril Vol. 104, No 3, September 2015 0015-0282/*

Dẫn xuất của Androgens (Danazol)

- Danazol, 17alpha-ethinyltestosterone,
- *tăng nồng độ testosterone tự do*
- *ngăn chặn đỉnh LH giữa chu kỳ, ngăn chặn tổng hợp estrogens và progesterone tại buồng trứng,*
- *gây ra tình trạng thiếu hụt estrogens, các khối u xơ, niêm mạc trong buồng TC và niêm mạc lạc chỗ đều bị teo lại.*
- Nhiều nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên (randomized clinical trial - RCT): Danazol làm giảm đau do LNMTC trên 66% - 100% bệnh nhân được nghiên cứu.

TUY NHIÊN,...

TUY NHIÊN,...

Tác dụng phụ của Danazol nhiều, do tăng nồng độ androgen-huyết thanh, rối loạn mỡ trong huyết thanh, rụng lông, mụn mặt, da nhờn, tăng cân, teo vú, khàn giọng,... *không hồi phục*

Do đó, hiện nay trên thế giới đã không còn chỉ định sử dụng Danazol để điều trị các khối u trong phụ khoa nữa!

Các loại Progestins

đã được sử dụng từ hơn 40 năm để điều trị u xơ TC và LNMTC

Cơ chế tác dụng :

- ức chế trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng.
- nang noãn tại buồng trứng không phát triển nên không kích thích u xơ to thêm.

Progestins có nhiều dạng: viên uống, dung dịch tiêm bắp, que cấy dưới da, dụng cụ đặt trong tử cung

- ▶ Progestins có thể giảm được 90% triệu chứng đau (từ 70-100% tùy theo tác giả).
- ▶ Progestins điều trị sau phẫu thuật bảo tồn cũng làm giảm và làm chậm đau tái phát.
- ▶ Tuy nhiên, progestins có thể gây buồn ngủ, trầm cảm
- ▶ Depo-Provera (DMPA SC 104) 104 mg, tiêm dưới da 3 tháng một lần có thể làm giảm triệu chứng đau, mật độ xương giảm ít, tăng được chất lượng cuộc sống

➤ Thuốc tránh thai nội tiết kết hợp liều thấp
(combined oral contraceptives - COCs):

- tác dụng làm NMTC trong buồng TC hóa màng rụng sớm, khi chưa dày lên (do có vừa estrogen vừa progestin trong 1 viên thuốc ngay từ đầu chu kỳ nên NMTC không phát triển được), sau đó teo dần.
- giảm hành kinh đau tốt.
- trên 90 bệnh nhân có triệu chứng đau vùng chậu tái phát sau phẫu thuật LNMTC bảo tồn: COCs có tác dụng giống như cyproterone acetate (CPA) trong điều trị triệu chứng đau. 73% (33/45) nhóm CPA và 67% (30/45) nhóm COCs hài lòng với điều trị.
- Thuận lợi: sử dụng lâu dài để điều trị triệu chứng hành kinh đau mãn tính và giúp kinh nguyệt đều, có thể bổ sung tình trạng thiếu hụt nội tiết cho đến khoảng tuổi 45 - 50.
- Giá thành khôn cao.

➤ Chưa có chứng cứ cho thấy cách uống kinh điển, liên tục, có hiệu quả hơn cách uống thường quy.

➤ Một nghiên cứu tiền cứu tự đối chứng:

* COCs uống liên tục làm giảm triệu chứng đau tốt .


* bất lợi vì có nhiều tác dụng phụ hơn (phụ nữ trên 35 tuổi, có hút thuốc, dễ bị viêm tắc tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy).

GnRH đồng vận +/- add-back

- GnRH đồng vận chiếm chỗ của GnRH đối với thụ thể GnRH tại thùy trước tuyến yên,
- thời gian bán hủy dài hơn GnRH
- ➔ tình trạng suy giảm chức năng trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng
- ➔ tình trạng thiếu hụt estrogen.

Thiếu hụt estrogen làm:

1. U xơ TC, NMTC bình thường và lạc chỗ bị teo đi,
2. tình trạng giống như mãn kinh: bốc nóng mặt-cổ, mất ngủ, bứt rứt, khô teo niêm mạc tiết niệu – sinh dục, đau nhức xương khớp, giảm libido, loãng xương...

 GnRH không thể được sử dụng kéo dài quá 6 tháng, nếu không có add-back.

SPRM – Mifepristone

23

- ▶ Shen Q và cs.: phân tích 11 RCT (780 bệnh nhân MFP 2,5 hoặc 5 mg/ ngày x 3 – 6 tháng, (*Fertil Steril. 2013;100(6):1722–1726.e1–1722–1726.e10*) cho thấy MFP giảm thể tích tử cung và khối u xơ, giảm cường kinh, giảm hành kinh đau/đau trần hạ vị, thiếu máu.
- ▶ Về cơ chế tác dụng: thụ thể Progesterone (PR) và mRNA-PR biểu hiện rất cao trong u xơ, làm u to lên. MFP chặn đứng biểu hiện và chặn đứng phát triển khối u.
- ▶ MFP còn được nghiên cứu xem có ảnh hưởng đến nội mạc tử cung không? *Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD007687*: MFP gây ra bất thường NMTC so với placebo (OR 31.65; 95%CI 4.83 – 207.35); nhưng không phải là tăng sản NMTC.

SPRM - *Ulipristal acetate* (UPA)

UPA là một SPRM (selective progesterone-receptor modulator), tác dụng trên thụ thể của Progesterone trong cơ và niêm mạc TC, ngăn chặn rụng trứng mà không gây ảnh hưởng trên nồng độ của estrogen nên không gây triệu chứng thiếu hụt estrogen như GnRH đồng vận.

UPA được cho uống một đợt 3 tháng, mỗi ngày 10 mg hoặc 20 mg, cho thấy giảm lượng xuất huyết âm đạo bất thường và thể tích khối u xơ, liều lượng 20 mg không có lợi ích hơn 10 mg.

Hiện nay, đang có nghiên cứu sử dụng liều UPA 5 mg so với 10 mg.*

Jacques Donnez và cs. The New England Journal of Medicine N ENGL J MED 366;5 NEMJ.ORG
FEB. 2 2012

► Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Placebo (N=48)	Ulipristal Acetate 5mg (N=95)	Ulipristal Acetate 10mg (N=94)
Tuổi	41.6 ± 5.9	41.2 ± 5.9	42.0 ± 5.6
Cân nặng (kg)	64.7 ± 12.5	70.1 ± 13.6	67.2 ± 10.3
BMI	24.6 ± 4.4	25.9 ± 4.6	25.0 ± 4.0
Thể tích khối u (cm ³) Trung bình	61.9 (24.8-158.9)	100.7 (40.0-205.3)	96.7 (31.7-181.3)
Loại u (%)			
Dưới niêm	24/45 (56%)	50/89 (56%)	41/82 (50%)
Trong cơ	36/45 (80%)	58/89 (65%)	59/82 (72%)
Dưới thanh mạc	10/45 (20%)	29/89 (28%)	38/82 (40%)
Thể tích tử cung (cm ³) Trung bình	318.8 (216.0-496.3)	337.6 (236.1-502.8)	325.6 (212.6-453.3)
Biến dạng lòng tử cung (%)	41/47 (87)	75/92 (82)	65/88 (74)
Hemoglobin (g/dl)	9.55 ± 1.18	9.32 ± 1.50	9.46 ± 1.57

Bảng 2: Tác dụng của UPA 5 mg và 10 mg

	Placebo (N=48)	Ulipristal Acetate 5mg (N=95)	Khác biệt giữa 5mg Ulipristal Acetate – Placebo (95% CI)	P	Ulipristal Acetate 10mg (N=94)	Khác biệt giữa 10mg Ulipristal Acetate – Placebo (95% CI)	P
Thay đổi thể tích khối u so với trước khi điều trị				0.002			0.006
Trung bình	3.0 (-19.7 đến 23.0)	-21.2 (-41.2 đến -1.1)	-22.6 (-36.1 đến -8.2)		-12.3 (-39.1 đến 4.3)	-18.2 (-33.0 đến -5.2)	
Vô kinh tuần lễ từ 9-12 (%)	3/48 (6)	69/94 (73)	67 (50 đến 77)	<0.001	76/93 (82)	76 (59 đến 84)	<0.001
Giảm $\geq 25\%$ thể tích khối u (tuần lễ 13) (%)	8/45 (18)	35/85 (41)	23 (4 đến 39)	0.01	33/80 (41)	24 (4 đến 39)	0.001
Thay đổi thể tích tử cung (tuần 13)				0.001			0.003
Trung bình	5.9 (-3.8 đến 18.4)	-12.1 (-28.3 đến 2.9)			-12.0 (-27.7 đến 6.1)		
Giảm thể tích tử cung $\geq 25\%$ (tuần lễ 13) (%)	3/47 (6)	30/88 (34)	28 (11 đến 40)	<0.001	24/85 (28)	22 (6 đến 35)	0.006
Hemoglobin (g/dl)							
Trước điều trị	9.55 \pm 1.18	9.32 \pm 1.50			9.46 \pm 1.57		
Tuần 13	12.61 \pm 1.30	13.50 \pm 1.32			13.60 \pm 1.18		
Thay đổi	3.10 \pm 1.68	4.25 \pm 1.90	0.92 (0.39 đến 1.44)	<0.001	4.20 \pm 1.83	1.00 (0.48 đến 1.52)	<0.001

Gần đây UPA phát hiện gây ra một số tổn thương gan, đôi khi nghiêm trọng, nên Ủy Ban Châu Âu về Đánh Giá Nguy Cơ Dược Phẩm khuyến cáo:

- ▶ phải xét nghiệm chức năng gan trước, trong (mỗi tháng) và sau điều trị
- ▶ nếu gan có biểu hiện bất thường trước hoặc trong khi sử dụng, dù rất nhỏ, cũng không hoặc ngưng sử dụng
- ▶ Ủy Ban cũng có ý kiến, có thể chỉ nên sử dụng UPA trước mổ.

Vitamin D

Chất chuyển hóa của vitamin D: ngăn chặn sự phát triển, sinh sôi của tế bào và chất nền ngoại bào (extracellular matrix - ECM), giảm thể tích khối u xơ ở chuột Eker.

Nghiên cứu đầu tiên về tác dụng của vitamin D trên u xơ.

Phương pháp nghiên cứu:

Viện Quốc Gia Hoa Kỳ Sức Khỏe Môi Trường chọn ngẫu nhiên

- phụ nữ tiền mãn kinh 35 – 49 tuổi, sống tại đô thị 1996 – 1999.
- gồm 620 phụ nữ da đen và 416 da trắng,
- siêu âm xác định khối u xơ và cho biết tình trạng phơi nắng hằng ngày.
- Nồng độ vitamin D trong huyết tương được đánh giá qua xét nghiệm RIA (radioimmunoassay) định lượng 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D).

Các yếu tố kết hợp được đánh giá qua phương pháp hồi qui đa biến, kiểm soát các yếu tố có thể gây nhiễu.

Vitamin D

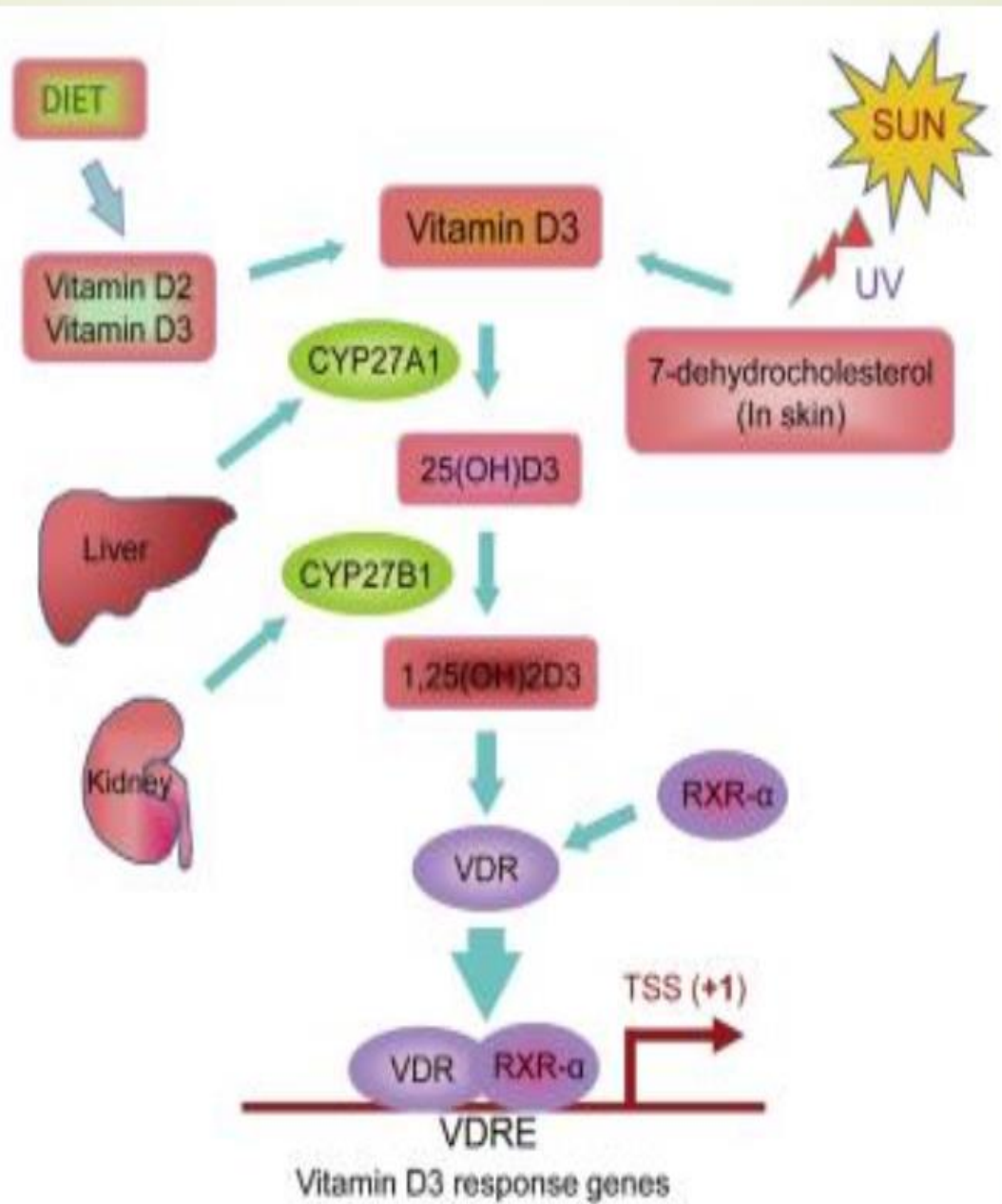
Kết quả nghiên cứu

- Chỉ có 10% phụ nữ da đen và 50% da trắng có nồng độ 25(OH)D được cho là đủ (> 20 ng/ml).
- Tỷ lệ u xơ ở phụ nữ có đủ vitamin D thấp hơn 32% so với người không đủ với aOR (OR đã điều chỉnh) là 0.68, 95% khoảng tin cậy KTC = 0.48 – 0.96, cả phụ nữ da đen và trắng.
- Tụ phơi nắng hơn 1 giờ mỗi ngày giảm được 40% nguy cơ có u xơ aOR = 0.6 ; 95% KTC = 0.4 – 0.9.

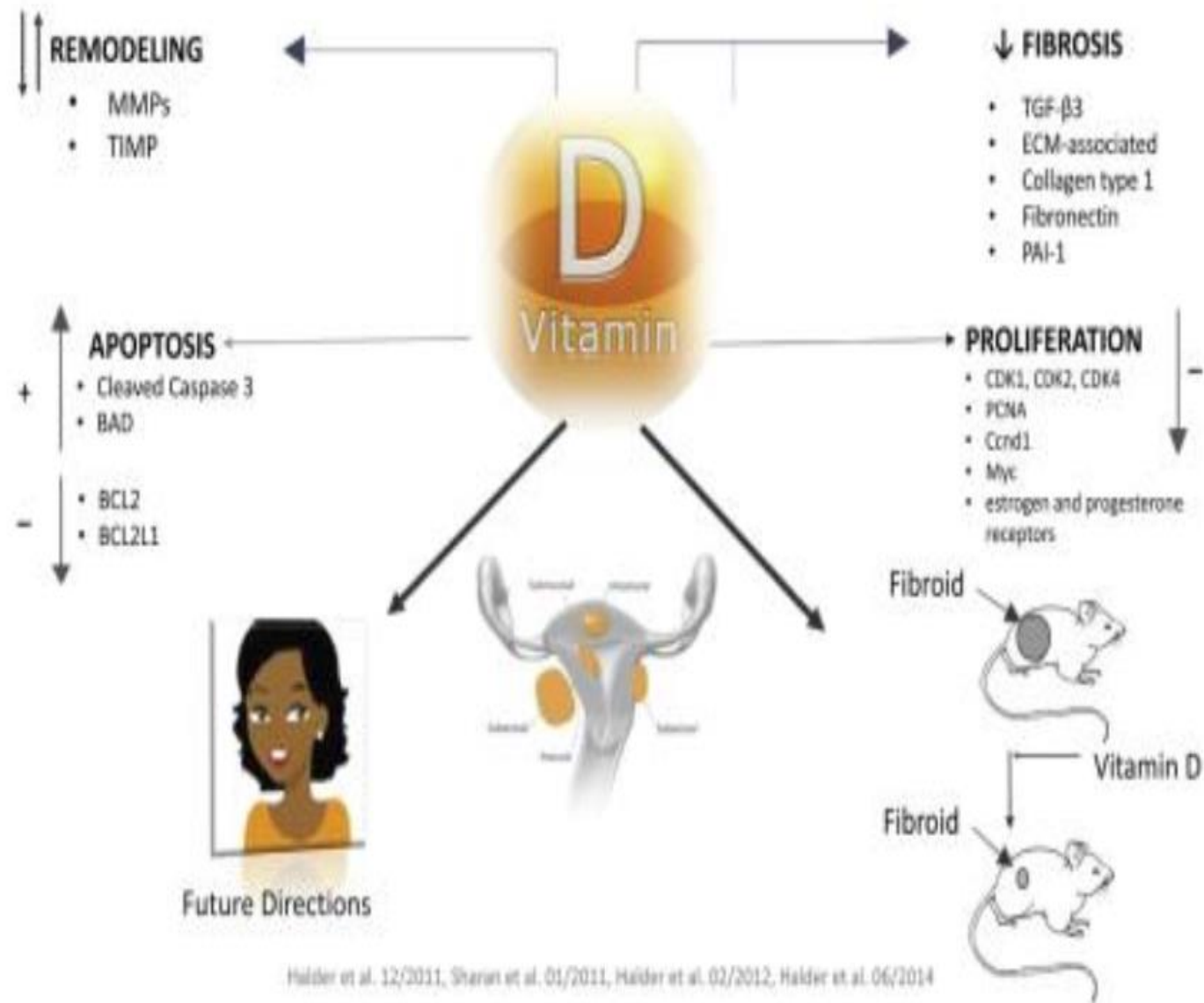
Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy, **nồng độ vitmin D > 20 ng/ml giảm được tỷ lệ u xơ TC.**

Vitamin D



Vitamin D



Crinum là nhóm thực vật thuộc họ Amaryllidaceae, được sử dụng nhiều ở Nam Á, được xem là có tính kháng u, chiết suất có tên là Crila.


Ở Việt nam, Crila được bán ra trên thị trường để điều trị làm giảm thể tích của u xơ tử cung, uống mỗi ngày 2 lần, mỗi lần 5 viên .

Chưa có chứng cứ khoa học (RCT) về tác dụng của Crila.

KẾT LUẬN

1. U xơ TC thường gặp, khoảng 50 – 70% phụ nữ trung niên, 30 – 50 tuổi.
2. U xơ TC phụ thuộc vào các nội tiết hệ sinh sản, nhất là estrogens và progesterone, thường là lành tính.
3. Khoảng 50% phụ nữ có u xơ nhưng nhỏ, không có biến chứng và triệu chứng trên lâm sàng, nên không cần điều trị mà chỉ theo dõi.
4. Tuy lành tính nhưng u xơ có thể gây ra một số biến chứng ảnh hưởng đến sức khỏe như thiếu máu, hành kinh đau, giao hợp đau; hoặc ảnh hưởng đến sinh sản như sảy thai liên tiếp, vô sinh; nói chung là ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

5. Khi phụ nữ đã có thai mà phát hiện có u xơ, cần được khám thai thường xuyên hơn để xử trí các biến chứng, nếu có.
6. Cắt TC – bằng mổ hở hay qua phẫu thuật nội soi - là cách điều trị cổ điển, triệt để cho các trường hợp bệnh nhân lớn tuổi đã đủ số con hoặc u quá to, nhiều nhân, có biến chứng nặng.
7. Nếu muốn giữ TC, bóc nhân xơ có thể giải quyết được nhưng có thể u xơ tái phát, phải mổ lại.
Bóc nhân xơ qua nội soi buồng TC đối với u xơ dưới niêm mạc (L0, L1, L2, L3), cần tùy thuộc vào ***kinh nghiệm của phẫu thuật viên***.
Ngay trước mổ có thể sử dụng vasopressin, bupivacaine hoặc epinephrine để giảm máu mất trong mổ.



8. Có thể sử dụng *sóng siêu âm tần số cao* có hướng dẫn của cộng hưởng từ để đốt khối u đơn lẻ.

9. *Thuyên tắc động mạch tử cung* cũng có thể làm khối u teo nhỏ đi nhưng cần thận trọng trong chọn bệnh nhân.

10. Điều trị nội khoa, có thể sử dụng:

- *Progestins* uống hoặc tiêm hoặc cấy dưới da hoặc đặt vào buồng TC
- *Thuốc viên tránh thai nội tiết kết hợp liều thấp* có thể giúp ổn định tình trạng khối u và bớt hiện tượng hành kinh đau hoặc cường kinh.
- *Các loại GnRH đồng vận, đối vận* làm teo khối u và giảm cường kinh nhưng gây ra tình trạng giống mãn kinh, loãng xương, không được sử dụng kéo dài, nên chỉ dùng trước mổ.
- *Các chất điều vận thụ thể progestins có chọn lọc (SPRMs)* nhiều hứa hẹn cần thêm nghiên cứu về tác dụng phụ trên gan (ulipristal acetate) hay trên nội mạc tử cung. SPRMs nên sử dụng để chuẩn bị mổ cắt TC hay bóc nhân xơ.

11. Cần cân nhắc trên từng bệnh nhân: tuổi, số con, có muốn thêm con, triệu chứng lâm sàng, vị trí và kích thước các khối u, kinh nghiệm của bác sĩ.
12. Nếu bệnh nhân bị băng kinh nặng, có u xơ TC, cần cấp cứu: sử dụng estrogens liều cao, SPRMs, và tranxanemic acid (transamin), truyền máu. Có thể đặt sonde Foley vào buồng TC, bơm nước căng để gây chèn ép lên các mạch máu.

Vấn đề này vẫn là một vấn đề có nhiều ý kiến khác nhau, tùy từng bệnh nhân, từng bác sĩ, từng địa phương với các điều kiện nghề nghiệp cụ thể như năng lực, trang thiết bị y tế...

Chúng ta có thể suy nghĩ thêm với tóm tắt các thông tin trên y văn thế giới, cùng với bệnh nhân, chọn một cách điều trị thích hợp, miễn là không đem lại điều gì bất lợi cho bệnh nhân.!

Tài liệu tham khảo:

1. *Manuela Farris, Carlo Bastianelli, Elena Rosato, Ivo Brosens, Giuseppe Benagiano.* Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2019;15:157-178
2. *Yang H, Xc L, Yao C, et al.* Proportion of uterine malignant tumors in patients with laparoscopic myomectomy: a national multicenter study in China. *Chin Med J.* 2017;130:2661–2665.
3. *Wong M, de Wilde RL, Isaacson K.* Reducing the spread of occult uterine sarcoma at the time of minimally invasive gynecologic surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(2):285–293.
4. *Steiner RA, Wight E, Tadir Y, Haller U.* Electrical cutting device for laparoscopic removal of tissue from the abdominal cavity. *Obstet Gynecol.* 1993;81:471–474.
5. *della Badia C, Karini H.* Endometrial stromal sarcoma diagnosed after uterine morcellation in laparoscopic supracervical hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(6):791–793.
6. *Anupama R, Ahmad SZ, Kuriakose S, Vijaykumar DK, Pavithran K, Seethalekshmy NV.* Disseminated peritoneal leiomyosarcomas after laparoscopic “myomectomy” and morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(3):386–389.
7. *Cohen SL, Einarsson JJ, Wang KC, et al.* Contained power morcellation within an insufflated isolation bag. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):491–497.
8. *Siedhoff MT, Cohen SL.* Tissue extraction techniques for leiomyomas and uteri during minimally invasive surgery. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):1251–1260.

9. *Hutchins FL Jr, Worthington-Kirsch R, Berkowitz RP.* Selective uterine artery embolization as primary treatment for symptomatic leiomyomata uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6(3):279–284.
10. *Spies JB.* Current role of uterine artery embolization in the management of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):93–102.
11. *Jenne JW, Preusser T, Günther M.* High-intensity focused ultrasound: principles, therapy guidance, simulations and applications. *Zeitschrift für Medizinische Physik.* 2012;22(4):311–322.
12. *Brown MRD, Farquhar-Smith P, Williams JE, Ter Haar G, Desouza NM.* The use of high-intensity focused ultrasound as a novel treatment for painful conditions – a description and narrative review of the literature. *Br J Anaesth.* 2015;115(4):520–530.
13. *She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG.* Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J.* 2016;22:382–392.
14. *Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M.* With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril.* 2014;102:640–648.
15. *Singh SS, Belland L.* Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(1):1–12.
16. *Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS, Best LMJ, Richards T.* Medical therapies for uterine fibroids-a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149631art.

17. Bartels CB, Cayton KC, Chuong FS, et al. An evidence-based approach to the medical management of fibroids: a systematic review. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):30–52.
18. Goodman AL. Progesterone therapy in uterine fibroma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946;6(5):402–408.
19. Nakai G, Yamada T, Hamada T, et al. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI. *Abdom Radiol.* 2017;42(7):1825–1831.
20. Hachiya K, Kato H, Kawaguchi S, et al. Red degeneration of a uterine fibroid following the administration of gonadotropin releasing hormone agonists. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(8):1018–1019.
21. Xu Q, Ohara N, Liu J, et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(3):181–191.
22. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online.* 2002;5(Suppl 1):1–7.
23. Roux C, Pelissier C, Listrat V, et al. Bone loss during gonadotropin releasing hormone agonist treatment and use of nasal calcitonin. *Osteoporos Int.* 1995;5(3):185–190.
24. Cheng Y-M, Chou C-Y, Huang S-C, Lin H-C. Oestrogen deficiency causes DNA damage in uterine leiomyoma cells: a possible mechanism for shrinkage of fibroids by GnRH agonists. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:95–102.
25. Lumsden MA, West CP, Baird DT. Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids. *Lancet.* 1987;329(8523):36–37.
26. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002;109(10):1097–1108.
27. Benagiano G, Cronjé H, Kivinen ST, et al. Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: results of a multicenter fibroid study. *Fertil Steril.* 1996;66:223–229.
28. Benagiano G, Morini A, Primiero FM. Fibroids: overview of current and future treatment options. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(s7):18–22.

29. *Donnez J, Schrurs B, Gillerot S, Sandow J, Clerckx F.* Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hystero-graphy. *Fertil Steril.* 1989;51(6):947–950.
30. *Donnez J, Nisolle M, Grandjean P, Gillerot S, Clerckx F.* The place of GnRH agonists in the treatment of endometriosis and fibroids by advanced endoscopic techniques. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(Suppl 7):31–33.
31. *West CP, Lumsden MA, Hillier H, Sweeting V, Baird DT.* Potential role for medroxyprogesterone acetate as an adjunct to goserelin (Zoladex) in the medical management of uterine fibroids. *Hum Reprod.* 1992;7(3):328–332.
32. *Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, et al.* An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1217–1223.
33. *Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al.* Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1308–1314.
34. *Mclaren JS, Morris E, Rymer J.* Gonadotrophin receptor hormone analogues in combination with add-back therapy: an update. *Menopause Int.* 2012;18(2):68–72.
35. *Movoni RM, Martins WP, Ferriani RA, et al.* Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;20:CD010854.
36. *Chen W, Yoshida S, Ohara N, Matsuo H, Morizane M, Maruo T.* Gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix down-regulates proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression and up-regulates apoptosis in association with enhanced poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):884–892.
37. *Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Catherino WH.* Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1299–1307.

38. *Flierman PA, Oberyé JJ, Hulst VP, de Blok S.* Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG.* 2005;112(5):638–642.
39. *Betz SF, Zhu Y-F, Chen C, Struthers RS.* Non-peptide gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem.* 2008;51(12):3331–3348.
40. *Zhu Y-F, Gross TD, Guo Z, et al.* Identification of 1-arylmethyl-3-(2-aminoethyl)-5-aryluracil as novel gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem.* 2003;46(11):2023–2026.
41. *Guo Z, Zhu Y-F, Gross TD, et al.* Synthesis and structure-activity relationships of 1-arylmethyl-5-aryl-6-methyluracils as potent gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem.* 2004;47(5):1259–1271.
42. *Archer DF, Stewart EA, Jain RI, et al.* Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril.* 2017;108(1):152–160.
43. *Kim S-M, Lee M, Lee SY, et al.* Discovery of an orally bioavailable gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist. *J Med Chem.* 2016;59(19):9150–9172.
44. *Pohl O, Marchand L, Fawkes N, Gotteland J-P, Loumaye E.* Gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist mono- and combination therapy with estradiol/norethindrone acetate add-back: pharmacodynamics and safety of OBE2109. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):497–504.
45. *Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, et al.* Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids.* 2003;68(10–13):817–824.
46. *Wagenfeld A, Saunders PTK, Whitaker L, Critchley HOD.* Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(9):1045–1054.
47. Contraception and Reproductive Health Branch, NICHD Report; 2004. Available from: https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/council_crhb_2004/index. Accessed October 18, 2018.



Chân thành cảm ơn