



# TAMOXIFEN

## UNG THU' VÚ & BỆNH LÝ CỦA TỬ CUNG

TS. BS. TRẦN VIỆT THẾ PHƯƠNG

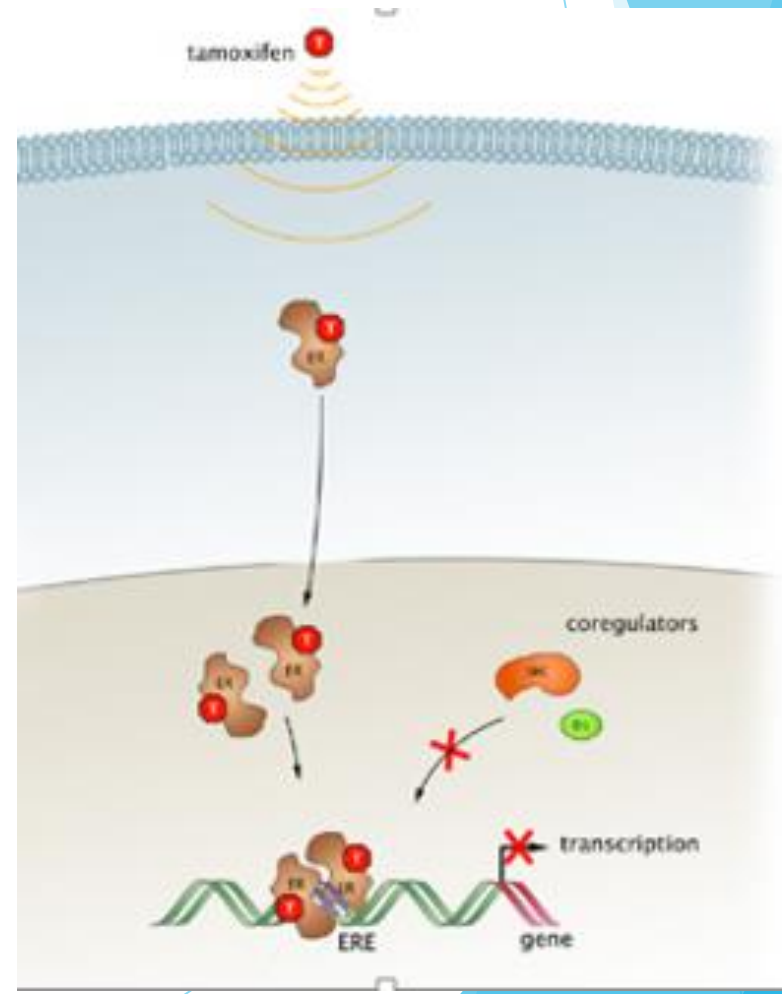
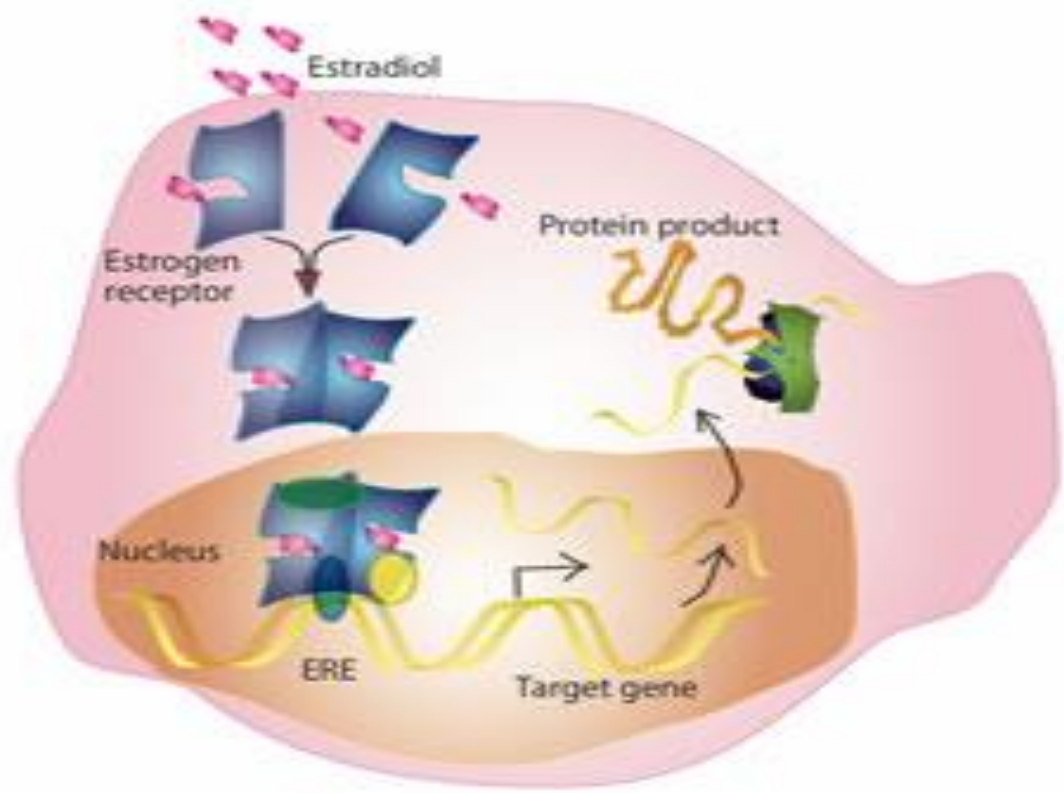
## MỞ ĐẦU

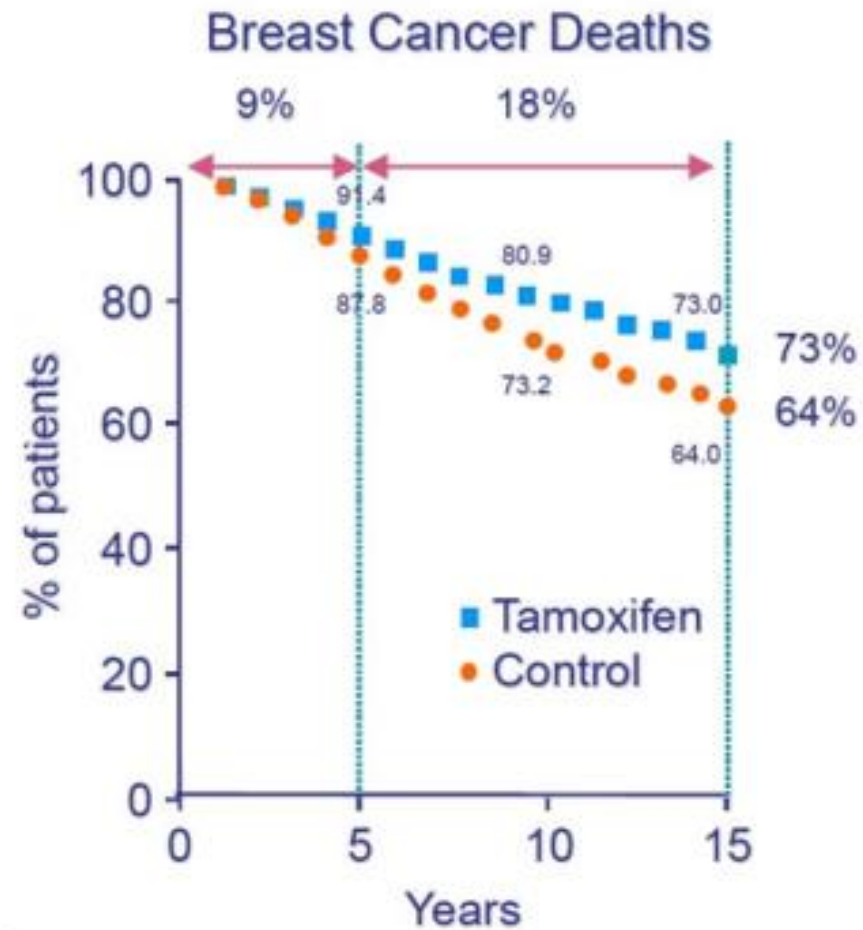
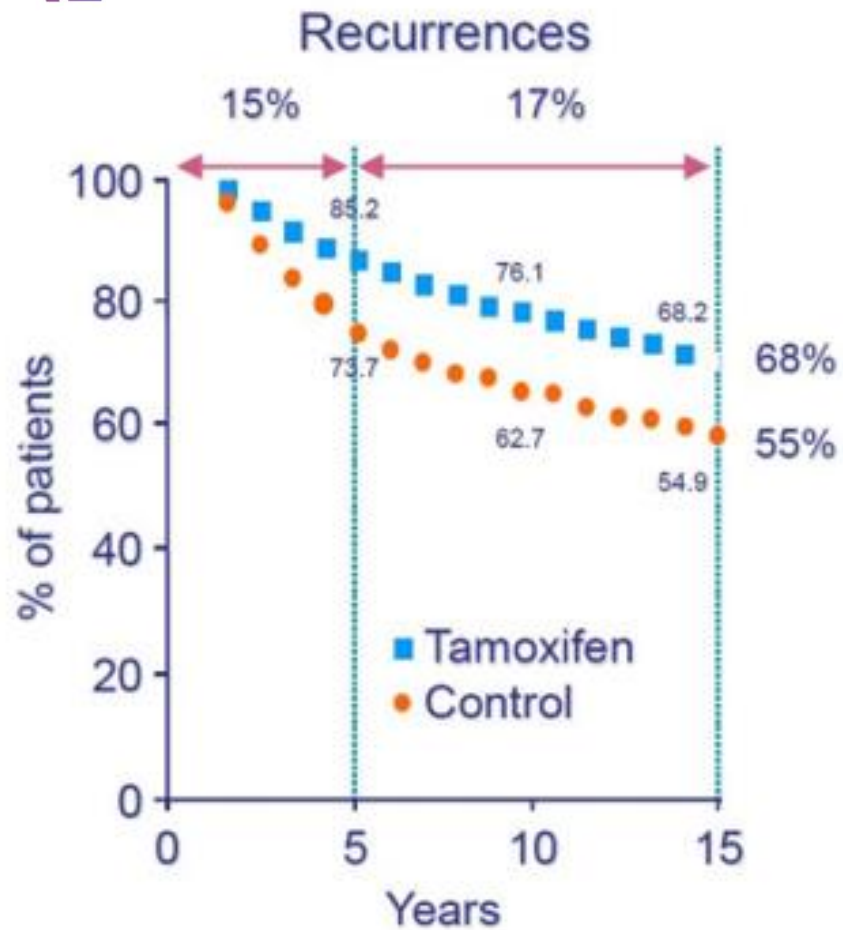
- ▶ Tamoxifen là thuốc quan trọng trong điều trị ung thư vú
- ▶ Dùng để:
  - ▶ Điều trị hỗ trợ
  - ▶ Điều trị di căn
  - ▶ Giảm nguy cơ ung thư
- ▶ Kinh điển: sử dụng 5 năm
- ▶ Hiện nay: sử dụng 10 năm cho những trường hợp nguy cơ cao

## MỞ ĐẦU

- ▶ Tamoxifen có những tác động gì lên người bệnh ung thư vú?
- ▶ Tamoxifen có ảnh hưởng gì đến nội mạc tử cung?

# CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG





Phân tích của EBCTG- Lancet 2005

Study	Group	No.	OS	BC specific mortality	DFS	RR
ECOG <sup>1</sup>	Cont.	100	86%	NR	85%	NR
	Stop	93	89%	NR	73%	NR
			P=0.52		P=.01	
NSABP-B14 <sup>2</sup>	Cont.	583	91%	NR	78%	8.1%
	Stop	569	94%	NR	82%	6.0%
			P=0.07		P=0.03	P=0.13
Scottish <sup>3</sup>	Cont.	173	59.5%	23%	54%	5.2%
	Stop	169	68%	15%	61%	7.1%
					P=0.15	

<sup>1</sup>Tormey DC, et al. JNCI 88:1828, 1996

<sup>2</sup>Fisher B, et al. JNCI 93: 684, 2001

<sup>3</sup>Stewart HJ et al . British J of cancer 74:1996

<sup>4</sup>2014 ASCO Educational book

**Các nghiên cứu ban đầu về TAM hơn 5 năm: không hiệu quả**

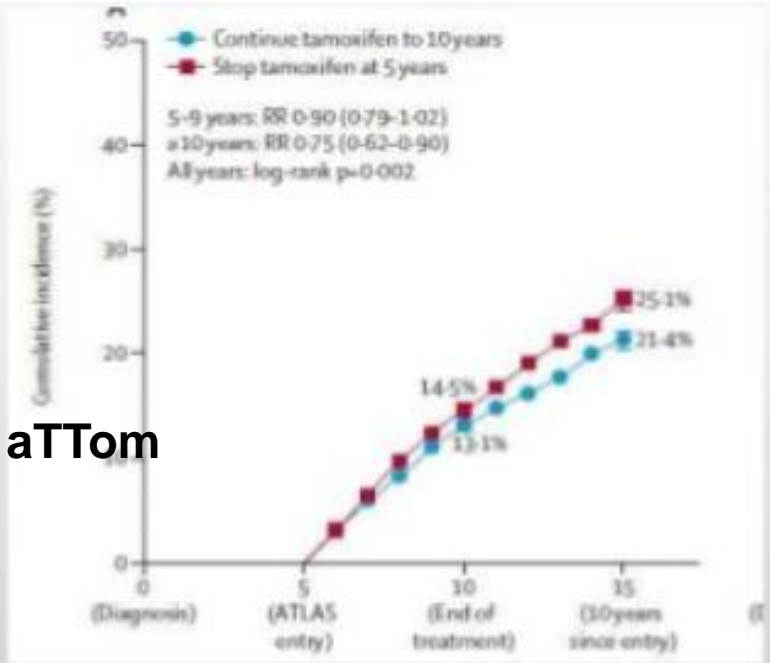
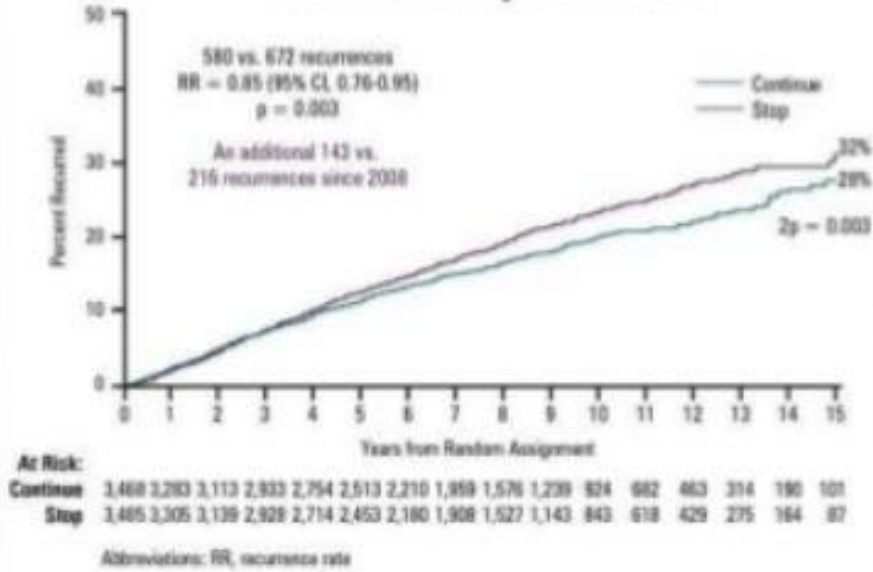


10 vs 5 yrs BC mortality RR by period in ER+ve (or unknown) patients	<i>ATLAS</i> ER+ve n = 10543* HR (95% CI)	<i>aTTom</i> ER+ve n = 6934 in UK HR (95% CI)	<i>Combined</i> ER+ve n = 17477 HR (95% CI)
Years 5-9	<b>0.92</b> (0.77-1.09)	<b>1.08</b> (0.85-1.38)	<b>0.97</b> (0.84-1.15)
Years 10+	<b>0.75</b> (0.63-0.90) P=.002	<b>0.75</b> (0.63-0.90) P=.007	<b>0.75</b> (0.65-0.86) P=.00004
All years	<b>0.83</b> (0.73-0.94) P=.004	<b>0.88</b> (0.74-1.03) P=.1	<b>0.85</b> (0.77-0.94) P=.001

Gray RG et al ASCO 2013, abstract #5

Phân tích gộp của ATLAS và aTTom

### 10 vs. 5 Years of Tamoxifen: Recurrence by Treatment



aTTom

**ATLAS:** The risk for recurrence by year 15 was 21.4% in the continuers group and

**aTTom:** 5 years tamoxifen Vs 10 years

A pooled analysis of the 17,477 patients enrolled in aTTom and ATLAS showed a 9% reduction in the risk of death after patients received 10 versus 5 years of tamoxifen for the entire follow-up period (RR 0.91, 95% CI [0.84, 0.97]; p = 0.008); the relative risk reduction increased to 16% starting at year 10 (RR 0.84, 95% CI [0.77, 0.93]; p = 0.007).




# TAMOXIFEN

**ĐỒNG VẬN ER  
(AGONIST)**

**TỬ CUNG  
XƯƠNG  
GAN  
TUYẾN YÊN**

**ĐỐI VẬN ER  
(ANTAGONIST)**

**VÚ  
MẠCH MÁU**

<b>Bất lợi</b>		<b>Có lợi</b>
Tăng nguy cơ ung thư tử cung		Giảm nguy cơ ung thư vú
Tăng nguy cơ bị máu cục		Làm chắc xương
Tăng nguy cơ cườm mắt		Giảm nguy cơ tim mạch <ul style="list-style-type: none"><li>- Tăng HDL Cholesterol</li><li>- Giảm LDL Cholesterol</li></ul>

## Vì sao phải quan tâm đến tình trạng kinh nguyệt?

- ▶ Phụ nữ còn kinh: nồng độ estrogen cao → tác dụng đối vận của Tamoxifen chiếm ưu thế trên nội mạc tử cung → nguy cơ ung thư thấp hơn
- ▶ Phụ nữ mãn kinh: nồng độ estrogen thấp → tác dụng đồng vận của Tamoxifen chiếm ưu thế trên nội mạc tử cung → nguy cơ ung thư cao hơn



# MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM TRÊN NỘI MẠC TỬ CUNG DO TAMOXIFEN

- ▶ Ung thư tử cung: đa số trường hợp là ở phụ nữ đã mãn kinh
- ▶ Liên quan đến nồng độ và thời gian sử dụng Tamoxifen
- ▶ Tỷ lệ: 1/1000 ở người còn kinh và 3/1000 ở người mãn kinh
- ▶ Thời điểm xuất hiện: sau 2 năm khi dùng Tamoxifen, nguy cơ kéo dài đến 2 năm sau khi ngưng
- ▶ Trên bn còn kinh: 50% dùng Tamoxifen sẽ bị thiếu kinh hay vô kinh. 23% sẽ có bất thường ở nội mạc tử cung, chủ yếu là polyp, rất hiếm tăng sản nội mạc tử cung hay ung thư

## PHƯƠNG TIỆN ĐỂ ĐÁNH GIÁ

- ▶ Siêu âm ngã âm đạo (TVUS)
- ▶ Siêu âm dưới bơm nước buồng tử cung (SIS)
- ▶ Nội soi buồng tử cung (Hysteroscopy)
- ▶ Sinh thiết

## CÁC DẠNG TỔN THƯƠNG

- ▶ Polyp lòng tử cung
- ▶ Tăng sản nội mạc tử cung
- ▶ Carcinoma nội mạc tử cung
- ▶ Sarcoma tử cung
- ▶ Carcinosarcoma tử cung



## HAI TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

- ▶ **Tình huống 1:** có triệu chứng: xuất huyết âm đạo bất thường
- ▶ **Tình huống 2:** không có triệu chứng, phát hiện bất thường do siêu âm bụng vì lý do khác

# CẦN PHẢI ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG KINH

Định nghĩa mãn kinh (Hướng dẫn của NCCN)

- ▶ Đã cắt buồng trứng trước đó
- ▶  $\geq 60$  tuổi
- ▶  $< 60$ : Mất kinh tự nhiên trên 12 tháng (không vì tác động của thuốc) và FSH và LH trong giới hạn của mãn kinh
- ▶ Nếu dùng Tamoxifen hay Toramifen: nồng độ FSH và LH trong giới hạn của mãn kinh

# TÌNH HUỐNG 1: Xuất huyết âm đạo bất thường khi đang dùng Tamoxifen

**BN MÃN KINH:** 25% có XHADBĐT:

TVUS + Sinh thiết nội mạc tử cung

- ▶ Nếu là Carcinoma hay tăng sản NMTC → Xử trí thích hợp
- ▶ Nếu âm tính:
  - ▶ Nội mạc  $\leq 4\text{mm}$  → theo dõi.
  - ▶ Nội mạc  $>4\text{mm}$  hay không rõ → siêu âm dưới bơm nước buồng tử cung hay soi buồng tử cung để xác định có bất thường toàn bộ hay khu trú → sinh thiết thích hợp

## TÌNH HUỐNG 1: Xuất huyết âm đạo bất thường khi đang dùng Tamoxifen

**BN CÒN KINH:** 50% có XHĐBT

→ TVUS

▶ Chỉ sinh thiết khi rong kinh nhiều

▶ Carcinoma hay Tăng sản NMTC: xử lý thích hợp

▶ Bình thường nhưng có bất thường trên siêu âm: siêu âm dưới bơm nước buồng tử cung hay soi buồng tử cung để xác định có bất thường toàn bộ hay khu trú → xử trí thích hợp

## TÌNH HUỐNG 2: KHÔNG CÓ TRIỆU CHỨNG, PHÁT HIỆN KHI SIÊU ÂM BỤNG VÌ LÝ DO KHÁC

### ▶ MÃN KINH:

- ▶ Còn nhiều tranh cãi
- ▶ Sinh thiết khi nội mạc tử cung >11mm (?)

### ▶ CÒN KINH

- ▶ Không sinh thiết nếu chỉ dựa vào độ dày của nội mạc tử cung

Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 558–565  
Published online 14 September 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.1704

### How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding

R. SMITH-BINDMAN<sup>2</sup>†, E. WEISS† and V. FELDSTEIN<sup>5</sup>

Departments of <sup>2</sup>Radiology, <sup>†</sup>Epidemiology and Biostatistics and <sup>‡</sup>Obstetrics and Gynecology, University of California, San Francisco, CA, USA

KEYWORDS: endometrial cancer; incidental findings; screening; transvaginal; transvaginal ultrasound

#### ABSTRACT

**Objective** Transvaginal sonography (TVS) is routinely performed as part of a pelvic sonogram in postmenopausal women, and images of the endometrium are frequently obtained. In women without vaginal bleeding, the threshold separating normal from abnormally thickened endometrium is not known. The aim of this study was to determine an endometrial thickness threshold that should prompt biopsy in a postmenopausal woman without vaginal bleeding.

**Methods** This was a theoretical cohort of postmenopausal women aged 50 years and older who were not receiving hormone therapy. We determined the risk of cancer for a postmenopausal woman with vaginal bleeding when the endometrial thickness measures > 5 mm, and then determined the endometrial thickness in a woman without vaginal bleeding that would be associated with the same risk of cancer. We used published and unpublished data to determine the sensitivity and specificity of TVS, the incidence of endometrial cancer, the percentage of women symptomatic with vaginal bleeding, and the percentage of cancer that occurs in women without vaginal bleeding. Ranges for each estimate were included in a sensitivity analysis to determine the impact of each estimate on the overall results.

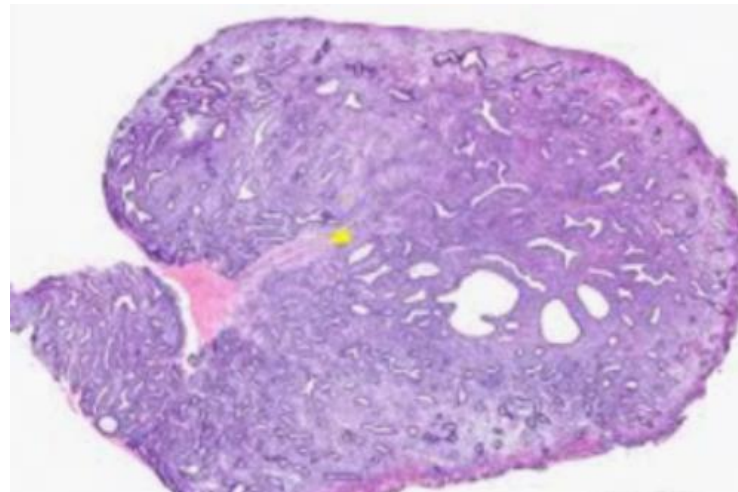
(≤ 11 mm). The estimated risk of cancer was sensitive to the percentage of cancer cases that were estimated to occur in women without vaginal bleeding. For the base case we estimated that 15% of cancers occur in women without vaginal bleeding. When we changed the estimate to project that only 5% of cancers occur in women without vaginal bleeding, the projected risk of cancer with a thick measurement was only 2.2%, whereas when we estimated that 20% of endometrial cancers occur in women without bleeding, the projected risk of cancer with a thick measurement was 8.9%. As a woman's age increases, her risk of cancer increases at each endometrial thickness measurement. For example, using the 11 mm threshold, the risk of cancer associated with a thick endometrium increases from 4.1% at age 50 years to 9.3% at age 79 years. Varying the other estimates used in the decision analysis within plausible ranges had no substantial effect on the results.

**Conclusions** In a postmenopausal woman without vaginal bleeding, if the endometrium measures > 11 mm a biopsy should be considered as the risk of cancer is 6.7%, whereas if the endometrium measures ≤ 11 mm a biopsy is not needed as the risk of cancer is extremely low. Copyright © 2004 ISUOG. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

# CÁC DẠNG BỆNH LÝ:

## 1. Polyp nội mạc tử cung

	<b>MÃN KINH</b>	<b>CÒN KINH</b>
<b>Nguy cơ bị Polyp</b>	11% dùng TAM trên 5 năm 5% Polyp trở thành ung thư	7% bị Polyp nội mạc tử cung (bằng với dân số không dùng TAM)
<b>Xử trí</b>	Cắt bỏ polyp	

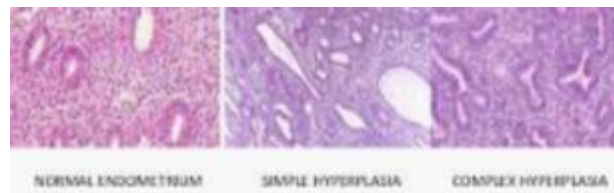




# CÁC DẠNG BỆNH LÝ:

## 2. Tăng sản nội mạc tử cung

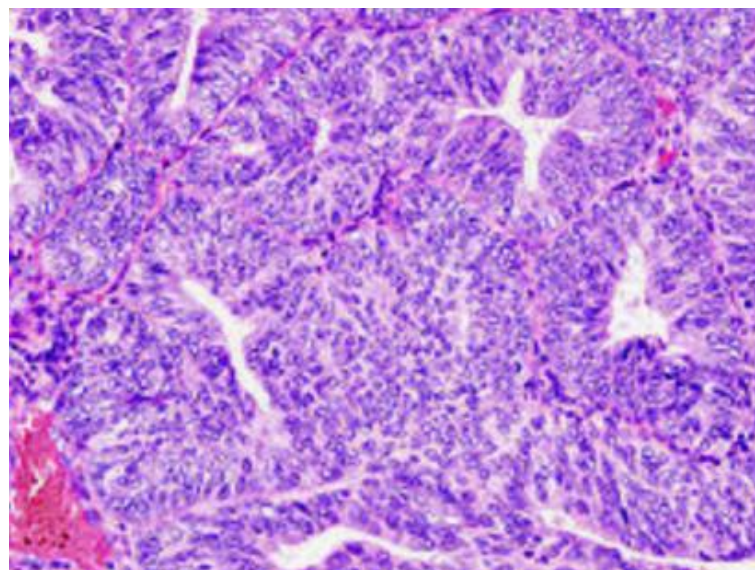
	MÃN KINH	CÒN KINH	
<b>Nguy cơ bị TSNMTC</b>	Tăng	Không tăng	
<b>Xử trí</b>	Cắt tử cung (ngay cả không có atypia)	TAM phòng ngừa, muốn có con → ngưng TAM, dùng progestin.  Không muốn có con → cắt tử cung	Ung thư vú: - Không dùng progestin. - Có atypia: cắt tử cung - Không có atypia: theo dõi



# CÁC DẠNG BỆNH LÝ:

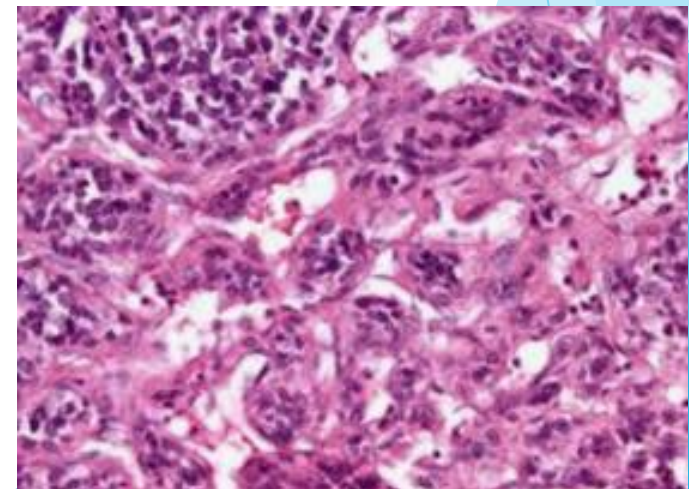
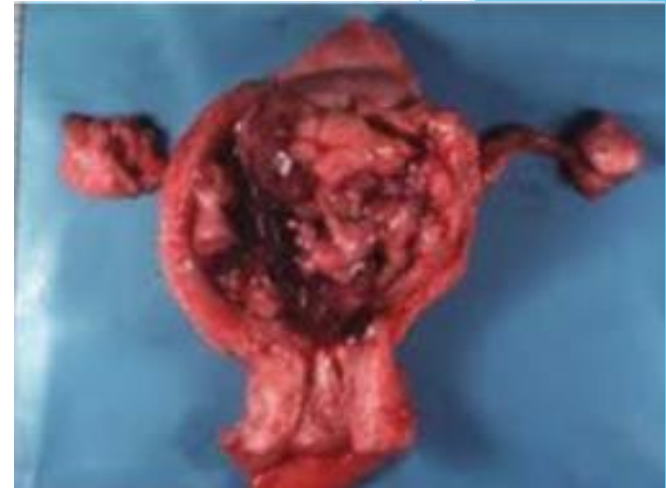
## 3. Ung thư nội mạc tử cung

	<b>MÃN KINH</b>	<b>CÒN KINH</b>
<b>Nguy cơ bị UTMTC</b>	- 2-3 lần nếu 5 năm (1,5%) - Gấp đôi nếu 10 năm (3,2%)	Không tăng
<b>Xử trí</b>	Cắt tử cung và hai phần phụ	



# CÁC DẠNG BỆNH LÝ: Sarcoma và Carcinosarcoma

- ▶ Tamoxifen làm tăng nguy cơ bị sarcoma và carcinosarcoma của tử cung
- ▶ Tỷ lệ: 17/100 000



## Có nên tầm soát khi bn không có triệu chứng?

- ▶ Chưa có bằng chứng cho thấy tầm soát UTNMCT (ví dụ bằng TVUS) có ích lợi
- ▶ ASCO: khám phụ khoa hàng năm
- ▶ ACOG: khuyên nên đánh giá nội mạc tử cung trước khi sử dụng Tamoxifen
- ▶ Bn được tư vấn về nguy cơ của UTNMTC, và nên kiểm tra nếu có XHẠĐ bất thường khi đang dùng Tamoxifen

## XHẠĐ DAI DẶNG NHƯNG KHÔNG CÓ BẤT THƯỜNG GPB

- ▶ Một số bn bị XHẠĐ dai dẳng nhưng khảo sát không có bất thường về GPB
- ▶ Xử trí: theo dõi hay cân nhắc cắt tử cung
- ▶ Progestin hay estrogen không nên dùng
- ▶ DCTC phóng thích Levonogestrel ?
- ▶ Cắt bỏ nội mạc tử cung: không được khuyến khích vì chưa được nghiên cứu nhiều trên bn dùng Tamoxifen

## KẾT LUẬN

- ▶ Tamoxifen là một loại thuốc quan trọng trong điều trị ung thư vú
- ▶ Bên cạnh lợi ích, Tamoxifen có thể gây tác dụng phụ lên tử cung
- ▶ Nguy cơ của Tamoxifen lên tử cung khác nhau ở phụ nữ còn kinh và mãn kinh
- ▶ Cần có chiến lược chẩn đoán và xử trí thích hợp cho bệnh nhân ung thư vú đang sử dụng Tamoxifen và có vấn đề của tử cung





***XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN!***