

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ BẰNG CẮT BUÔNG TRỨNG VÀ TAMOXIFEN CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TIỀN MÃN KINH

**NGUYỄN VĂN ĐỊNH, NGUYỄN BÁ ĐỨC, LÊ HỒNG QUANG,
TRẦN VĂN THUẤN, RICHARD R. LOVE và CS**

TÓM TẮT

Đánh giá các tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen cho 482 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II và IIIA được thực hiện thông qua một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha 3. Kết quả của nghiên cứu cho thấy: Cơ nóng xuất hiện chủ yếu ở Nhóm A (nhóm điều trị bổ trợ), với độ 1 là 33,1% và độ 2 là 42,3%, ở

Nhóm B cơ nóng xuất hiện không đáng kể chỉ có 8,2% độ 1 và 1,2% độ 2. Cường độ nóng và ra mồ hôi thường thấy hơn ở bệnh nhân nhóm A, hiếm thấy xuất hiện ở nhóm B (chỉ có 9,5% có cảm giác ẩm và ra mồ hôi); Tỷ lệ chảy dịch âm đạo hiếm gặp hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen chỉ có 6,7% ở độ 1; 2,9% ở độ 2 và

4,6% ở mức độ nặng chảy dịch âm đạo hàng ngày; trong số bệnh nhân nhóm A 8,4% có triệu chứng ngứa bộ phận sinh dục so với tỉ lệ này có ở 2,4% bệnh nhân nhóm B.

Từ các kết quả trên cho phép đi đến kết luận: Các tác dụng không mong muốn chủ yếu xuất hiện là các triệu chứng về vận mạch (cơn nóng toàn thân và ra mồ hôi), tỉ lệ xuất hiện cao hơn có ý nghĩa ở nhóm được điều trị so với nhóm chứng (77,5% so với 9,3%). Các triệu chứng này xuất hiện tương đối phổ biến và tồn tại trong thời gian tương đối lâu (hơn 3 năm) nhưng phần lớn ở mức độ nhẹ (74,8% ở độ I, II) và có xu hướng giảm dần theo thời gian. Tác dụng phụ này ở mức chấp nhận được cho việc áp dụng điều trị.

Từ khoá: cắt buồng trứng, tamoxifen, ung thư vú.

SUMMARY

Assesment of side effects of hormonal therapy by bilateral oophorectomy plus tamoxifen for 482 operable breast cancer patients was performed within the framwork of phase 3 randomized clinical trial. The results were as follow: hot flashes and appeared mainly in group A (adjuvant arm), 33.1% in grade I, 42.3% in grade II, this rates are 8.2% and 1.2%, respectively in group B (control arm), there was statistically significant difference between two groups; severities of hot flashes and sweating was more frequent in group A than group B (74% and 9.5%, respectively, statistically significant difference); Vaginal discharge was statistically significant difference between group A and group B 14.2% versus 5.3%; there was also statistically significant difference between group A and group B in the term of pruritus vulvae, 8.4% and 2.4%, respectively.

In conclusion, hot flashes and sweating were predominant in term of side effect of hormonal therapy by bilateral oophorectomy plus tamoxifen, this signs presented for a long time, but in almost patients, this signs were mild and acceptable.

Keywords: tamoxifen, breast cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là một trong những ung thư phổ biến nhất ở nhiều nước trên thế giới, là nguyên nhân chính gây tử vong ở nữ. Tại Mỹ năm 2002 có 182.000 trường hợp mới mắc UTV chiếm 30% trong tổng số các loại ung thư. Tại Việt Nam theo ghi nhận ung thư ở Hà Nội 1998, tỉ lệ mắc UTV chuẩn theo tuổi là 20,3 / 100.000 dân đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ. Tại thành phố Hồ Chí Minh tỉ lệ này là 17,1 / 100.000 dân đứng hàng thứ 2 sau ung thư cổ tử cung. Ung thư vú là căn bệnh ung thư chịu ảnh hưởng của nội tiết tố buồng trứng, một số nghiên cứu ở các nước Phương Tây cho thấy điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân UTV tiền mãn kinh bằng cắt buồng trứng (bằng tia xạ hoặc phẫu thuật) đều kéo dài được thời gian sống thêm cho bệnh nhân và dùng Tamoxifen sau điều trị phẫu thuật cho thấy giảm được đáng kể tỉ lệ tái phát, di căn và duy trì được tỉ trọng của xương cũng như tăng thêm thời gian sống của người bệnh. Tuy nhiên cũng có những ghi nhận cho thấy phương pháp điều trị nội tiết cũng thường kèm theo những tác dụng không mong

muốn có thể ảnh hưởng đến sức khoẻ người bệnh. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục đích: Đánh giá các tác dụng phụ của phương pháp điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen trên bệnh nhân ung thư vú còn kinh nguyệt.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng là những bệnh nhân nữ mắc ung thư vú còn kinh nguyệt được điều trị bằng cắt tuyến vú triệt căn biến đổi và cắt buồng trứng hai bên; bệnh nhân được khẳng định chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh lý là ung thư vú loại xâm lấn ở giai đoạn II, III_A (T_{1,2} N_{0,1,2} Mo); không có ung thư vú đối bên, không mắc các bệnh nặng khác. Loại trừ các đối tượng sau: bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt tuyến vú quá 10 tuần tính tới thời điểm dự định đưa vào nghiên cứu; bệnh nhân được chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh lý ở giai đoạn T₁N₀ hoặc T₄; có di căn phổi, xương, hệ thống thần kinh trung ương; bệnh nhân có thai; bệnh nhân có chức năng gan không bình thường qua xét nghiệm máu (xét nghiệm được làm trước 10 tuần đưa vào nghiên cứu); bệnh nhân có hàm lượng canxi huyết bất thường (được làm trước 10 tuần đưa vào nghiên cứu); phim chụp X-quang lồng ngực của bệnh nhân bất thường (được làm trước 10 tuần khi đưa vào nghiên cứu); bệnh nhân bỏ dở trong quá trình theo dõi. Lựa chọn được 482 bệnh nhân đủ các tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu.

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được ghi nhận đầy đủ về tên, tuổi, nơi nghiên cứu, số hồ sơ bệnh án. Bệnh nhân được bắt thăm ngẫu nhiên để chia làm 2 nhóm: Nhóm A được điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng kết hợp với tamoxifen sau khi cắt tuyến vú; Nhóm B theo dõi đơn thuần sau khi cắt tuyến vú, khi có tái phát được cắt buồng trứng và dùng tamoxifen. Cách dùng thuốc: Tamoxifen 10mg, uống ngày 2 viên, dùng bắt đầu sau 7 ngày cắt buồng trứng. Bệnh nhân cả hai nhóm được duy trì theo chế độ điều trị trong vòng 5 năm hoặc tới khi tái phát hoặc bệnh tiến triển. Bệnh nhân ở nhóm B khi có tái phát hoặc bệnh tiến triển, được chuyển sang dùng tamoxifen kết hợp với cắt buồng trứng.

Đánh giá tác dụng không mong muốn: các bệnh nhân được ghi nhận theo mẫu qua các lần khám định kỳ về có hay không các triệu chứng: phù, buồn nôn, ngứa bộ phận sinh dục, mức độ và tần số cơn nóng toàn thân, chảy máu âm đạo, chán ăn, suy nhược. Nếu xuất hiện độc tính ở độ 3 hoặc 4, bệnh nhân được dùng thuốc tamoxifen.

Số liệu được xử lý theo chương trình EPI-INFO và Stata

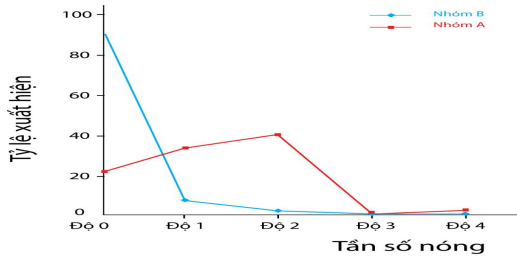
KẾT QUẢ

Bảng 1: Tần số cơn nóng xuất hiện trong 12 tháng đầu.

Nhóm BN	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	p
Nhóm B	220 (90,5%)	20 (8,2%)	3 (1,2%)	0	0	0.001
Nhóm A	54 (22,6%)	79 (33,1%)	101 (42,3%)	1 (0,4%)	4 (1,7%)	

Độ 0: Không có cơn nóng; Độ 1: 1-2 cơn nóng/ ngày; Độ 2: 3-5 cơn nóng/ ngày; Độ 3: 6-9 cơn nóng/ ngày; Độ 4: >= 10 cơn nóng/ ngày

Hình 1: Đồ thị liên quan giữa tần số nóng với tỉ lệ xuất hiện ở bệnh nhân hai nhóm



Cơn nóng xuất hiện chủ yếu ở Nhóm A, độ 1, 2; Nhóm B cơn nóng xuất hiện không đáng kể chỉ có 8,2% độ 1 và 1,2% độ 2. Trên đường cong biểu thị tần số nóng xuất hiện ở bệnh nhân 2 nhóm, đỉnh cao nhất của Nhóm A ở độ 2 đạt 42,3%, trong khi ở Nhóm B đỉnh cao nhất ở độ 0 (90,5%).

Bảng 2. Cường độ nóng và ra mồ hôi (trong 12 tháng đầu)

Nhóm BN	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	p
Nhóm B	220 (90,6%)	22 (9,1%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001
Nhóm A	54 (22,6%)	138 (57,7%)	41 (17,1%)	2 (0,8%)	4 (1,7%)	

Độ 0: Không nóng và không ra mồ hôi; Độ 1: Cảm giác ẩm; Độ 2: Ra mồ hôi; Độ 3: Ra mồ hôi ẩm quần áo; Độ 4: Ra mồ hôi ướt quần áo.

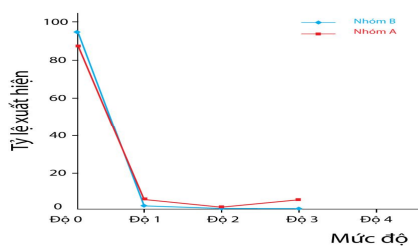
Cũng như tần số nóng, cường độ nóng và ra mồ hôi thường thấy hơn ở bệnh nhân nhóm A, hiếm thấy xuất hiện ở nhóm B (chỉ có 9,5% có cảm giác ẩm và ra mồ hôi). Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3. Triệu chứng chảy dịch âm đạo (trong 12 tháng đầu):

Nhóm BN	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	p
Nhóm B	230 (94,7%)	8 (3,3%)	3 (1,2%)	2 (0,8%)	0,001
Nhóm A	205 (88,8%)	16 (6,7%)	7 (2,9%)	11 (4,6%)	

Độ 0: Không có chảy dịch âm đạo.
Độ 1: Chảy dịch âm đạo < 1 lần/ tuần
Độ 2: Chảy dịch âm đạo > 1 lần/ tuần.
Độ 3: Chảy dịch âm đạo hàng ngày

Hình 2: Đồ thị biểu thị triệu chứng chảy dịch âm đạo ở bệnh nhân hai nhóm



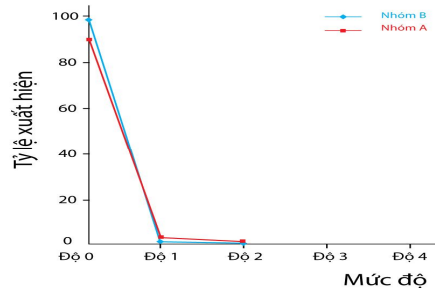
So với triệu chứng nóng và ra mồ hôi, tỉ lệ chảy dịch âm đạo hiếm gặp hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen chỉ có 6,7% ở độ 1; 2,9% ở độ 2 và 4,6% ở mức độ nặng chảy dịch âm đạo hàng ngày.

Bảng 4: Triệu chứng ngứa bộ phận sinh dục (trong 12 tháng đầu)

Nhóm BN	Độ 0	Độ 1	Độ 2	p
Nhóm B	237 (97,5%)	2 (0,8%)	4 (1,6%)	0,02
Nhóm A	219 (91,6%)	12 (5,0%)	8 (3,4%)	

Độ 0: Không có triệu chứng ngứa; Độ 1: Ngứa bộ phận sinh dục ở mức độ có thể chịu đựng được; Độ 2: Ngứa bộ phận sinh dục thường xuyên gây khó chịu

Hình 3. Đồ thị biểu diễn triệu chứng ngứa bộ phận sinh dục (trong 12 tháng đầu)



8,4% trong số bệnh nhân nhóm A có triệu chứng ngứa bộ phận sinh dục so với tỉ lệ này có ở 2,4% bệnh nhân nhóm B. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$

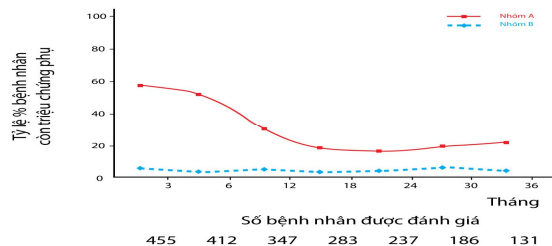
Tần số cơn nóng theo dõi trong 3 năm ở bệnh nhân 2 nhóm

Trong nhóm điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng và Tamoxifen cơn nóng xuất hiện chủ yếu ở 12 tháng đầu ở độ 1 và độ 2 có xu hướng giảm dần theo thời gian. So với nhóm A, cơn nóng ít xuất hiện hơn rất nhiều, có xu hướng rải rác ở các năm. Sự khác biệt về tần số cơn nóng xuất hiện ở hai nhóm trong các năm thứ 1, 2, 3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Mức độ cơn nóng theo dõi trong 3 năm ở bệnh nhân 2 nhóm

Cơn nóng xuất hiện ở cả bệnh nhân 2 nhóm, nhiều nhất ở mức độ cảm giác ẩm và ra mồ hôi, ở nhóm A cơn nóng xuất hiện có xu hướng giảm dần theo thời gian từ năm thứ nhất đến năm thứ 3, nhóm B xuất hiện ít hơn và rải rác trong các năm thứ 1,2,3. Sự khác biệt về mức độ cơn nóng nhìn chung (từ thời điểm 24 tháng) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Hình 4: Đồ thị liên quan giữa xuất hiện triệu chứng phụ và thời gian



BÀN LUẬN

Theo nhóm hợp tác quốc tế về nghiên cứu điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm (EBCTCG - The early breast cancer trialists collaborative group) [6,7] cho biết tác dụng phụ xuất hiện trên người bệnh được điều trị hỗ trợ bằng Tamoxifen thường nhẹ và hiếm khi đòi hỏi phải ngừng điều trị. Ở nhóm bệnh nhân được dùng Nolvadex cứ 4 bệnh nhân thì có một trường hợp xuất hiện buồn nôn và / hoặc nôn. Đây là tác dụng phụ phổ biến nhất chiếm 25%. Một số triệu chứng khác ít gặp hơn bao gồm chảy máu âm đạo, chảy dịch âm đạo, rối loạn kinh nguyệt, nổi mẩn ở da. Tuy nhiên mức độ xuất hiện thường ở mức giới hạn vẫn có thể tiếp tục duy trì điều trị mà không cần phải giảm liều hoặc ngắt quãng tiến trình điều trị. Phù và hội chứng Stevens-Johnson có gặp nhưng với tỉ lệ rất nhỏ [6,8].

Qua xét nghiệm máu đôi khi xuất hiện lượng canxi huyết cao. Nolvadex cũng làm thay đổi lượng men gan, chức năng thận, một số hiếm các trường hợp tổn thương nặng tế bào gan bao gồm gan thoái hóa mỡ, viêm gan và hoại tử tế bào gan. Tuy nhiên ở hầu hết các nghiên cứu sự liên quan giữa Tamoxifen và các triệu chứng trên đều không chắc chắn và không có ý nghĩa thống kê.

Theo Jubani U Maenpha, tác dụng phụ của Tamoxifen có thể chia làm hai mức độ phổ biến và hiếm gặp bao gồm các triệu chứng dưới đây:

Các tác dụng phụ đã được chứng minh ở bệnh nhân dùng Tamoxifen

Các tác dụng phụ phổ biến (tỉ lệ xuất hiện từ 10-35%): Cơn nóng bừng, buồn nôn, nôn, chảy dịch âm đạo, chảy máu âm đạo, rối loạn kinh nguyệt

Các tác dụng phụ hiếm gặp (< 10%)

Tăng Canxi huyết, ứ nước thận, viêm thần kinh thị giác, thay đổi men gan, gan mỡ, viêm gan, giảm tiểu cầu, xuất huyết, huyết khối, u nang buồng trứng, táo bón, ho, mệt mỏi, rụng tóc, đau đầu, sẩy thai

Theo dõi dùng Tamoxifen trong thời gian lâu dài, một số nghiên cứu cho thấy tăng tỉ lệ mắc ung thư nội mạc tử cung [6,8,9] hoặc ung thư gan, đặc biệt Tamoxifen đã được chứng minh gây ung thư gan trên chuột [6]. Tuy nhiên ngoài các tác dụng phụ không mong muốn kể trên Tamoxifen đã được chứng minh phần nào có tác dụng trong duy trì tỉ trọng của xương và giảm nguy cơ mắc một số bệnh về tim mạch [8,11].

Triệu chứng chảy dịch âm đạo có ở 13,2% trường hợp so với 5,3% ở nhóm chứng ($p = 0,001$) so với NSABP và Valerie (29%) tỉ lệ này thấp hơn so với điều trị hỗ trợ bằng Tamoxifen đơn thuần, sự khác biệt này một phần được giải thích do dịch tiết âm đạo bị ảnh hưởng bởi hoạt động nội tiết của buồng trứng.

8,4% bệnh nhân nhóm A thấy có ngứa bộ phận sinh dục trong 12 tháng đầu cao hơn so với nhóm chứng (2,4%) so với một số tác giả khác tỉ lệ xuất hiện triệu chứng này cao hơn, mà theo chúng tôi do phần lớn bệnh nhân là phụ nữ nông thôn và / hoặc trình độ học vấn chưa được cao (48,7% ở trình độ tiểu học, 30,2% ở trình độ phổ thông cơ sở) nên ý thức về vệ sinh sinh dục không được cao, phần nào lẫn với triệu chứng ngứa do viêm nhiễm đường sinh dục.

Theo dõi trong thời gian 3 năm, các triệu chứng về vận mạch vẫn còn tồn tại tuy nhiên với số lượng ít dần và mức độ ngày càng nhẹ. Không có bệnh nhân nào phải ngừng hoặc giảm liều thuốc trong quá trình điều trị. Kết quả này cho phép nếu hiệu quả điều trị bằng cắt buồng trứng và Tamoxifen đủ mức có ý nghĩa, có thể tiến hành áp dụng rộng rãi phương pháp này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu các tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen cho phép đi đến kết luận sau: Các tác dụng không mong muốn chủ yếu xuất hiện là các triệu chứng về vận mạch (cơn nóng toàn thân và ra mồ hôi), tỉ lệ xuất hiện cao hơn có ý nghĩa ở nhóm được điều trị so với nhóm chứng (77,5% so với 9,3%). Các triệu chứng này xuất hiện tương đối phổ biến và tồn tại trong thời gian tương đối lâu (hơn 3 năm) nhưng phần lớn ở mức độ nhẹ (74,8% ở độ I, II) và có xu hướng giảm dần theo thời gian. Tác dụng phụ này ở mức chấp nhận được cho việc áp dụng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hoàng Anh: Dịch tễ học bệnh ung thư. Bài giảng tập huấn điều trị tia xạ trong ung thư. Bệnh viện K. 1999, 8-15.
2. Đặng Thế Căn: Các phương pháp chẩn đoán ung thư. Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư. Nhà xuất bản y học. 1999, 37-50.
3. Trần Văn Công, Nguyễn Bá Đức: Nhận xét kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến vú ở nữ giai đoạn I, II, III_A trên 259 bệnh nhân tại Bệnh viện K từ 1989-1992. Tạp chí thông tin y dược, số đặc biệt chuyên đề ung thư. Bộ Y tế 1999, 147-151.
4. Khương Văn Duy, Đặng Thị Phương Loan: Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ ung thư vú qua 1234 trường hợp vào điều trị tại Bệnh viện K Hà Nội từ năm 1993 đến tháng 6 năm 1997. Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh. Số đặc biệt chuyên đề ung thư. Tháng 9/1997, 21-25
5. Nguyễn Đăng Đức, Lê Đình Roanh, Hoàng Xuân Kháng, Đặng Thế Căn: Nghiên cứu ý nghĩa tiên lượng của một số yếu tố mô học của ung thư biểu mô tuyến vú. Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh. Số đặc biệt chuyên đề ung thư. Tháng 9/1997, 72-74.
6. Michael W. De Gregorio, Juhani U. Maenpaa: tamoxifen for the prevention of breast cancer: No. important advances in Oncology 1995, 175-183.
7. Michael A.Gallo, David Kaufman: Antagonistic and Agonistic effects of tamoxifen: Significance in human cancer. Seminars in Oncology. Vol 24. No. 1. W.B. Saunders Company. 1997, 71-77.
8. R.R.Love, Koroltchouk: tamoxifen therapy in breast cancer control worldwide. Bulletin of the World Health Organization. Vol 71. 1993, 795-803.
9. Robert W.Carlson: Overview from medical oncologist. Seminars in Oncology. Vol 24. No. 1. 1997, 151-155.
10. Carmel J.Cohen: Tamoxifen and endometrial cancer: tamoxifen effects on the human female genital tract. Seminas in Oncology. Vol 24. No. 1. W.B. Saunders Company 1997, 55-63.
11. Karen K.Fields, Steven C.Goldstein, Robert A. Clark: breast cancer. Decision making in Oncology. Churchill living stone. 1997.