



2023
09/2023 HỘI NGHỊ
Y HỌC LIÊN NGÀNH
Lần thứ 4



THẢO LUẬN CA LÂM SÀNG

TS.BS. NGUYỄN HỒNG HOA
THS.BS. TRẦN HUỖNH TRUNG NHƯ
Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP HCM

Ca lâm sàng 1

- Bệnh nhân: Nữ, 35 tuổi, PARA 2002 (2 lần sinh thường 2020, 2023).
- Tiền sử gia đình: Có 2 người dì ruột mắc ung thư buồng trứng và ung thư vú
- Khám sức khỏe định kỳ: Không triệu chứng, kinh nguyệt đều.
- Tầm soát di truyền: Xét nghiệm gene BRCA cho kết quả **dương tính với BRCA1**.
- Xử trí: Được tư vấn và tiến hành **phẫu thuật cắt vòi trứng và buồng trứng dự phòng (risk-reducing salpingo-oophorectomy – RRSO)** ở tuổi 35.

Nguy cơ ung thư vú

- Mãn kinh sớm
- Bệnh lí tim mạch
- Loãng xương
- Tâm thần
- Tử vong sớm

basic ☯ balance

Chỉ định tầm soát gene BRCA1/2

Table 1. USPSTF Recommendations*

Ashkenazi Jewish Women:

- Any first-degree relative with breast or ovarian cancer
- Two second-degree relatives on the same side of the family with breast or ovarian cancer

Non-Ashkenazi Women:

- Two first-degree relatives with breast cancer (including one diagnosed $\leq$ age 50)
- Three or more first- or second-degree relatives with breast cancer
- Both breast cancer and ovarian cancer among first- and second-degree relatives
- A first-degree relative with bilateral breast cancer
- Two or more first- or second-degree relatives with ovarian cancer
- A first- or second-degree relative with both breast and ovarian cancer
- A male relative with breast cancer

* US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 143:355.

Chiến lược tầm soát ung thư vú

- The NCCN recommends that women at high risk get a mammogram and breast MRI every year starting at age 25 to 40, depending on the type of gene mutation and youngest age of breast cancer in the family. The NCCN also suggests that women at high risk have clinical breast exams every 6 to 12 months beginning at age 25. These women should also consult with a health care provider to discuss screening and how to manage their risk.
- The ACS recommends that women at high risk should get a mammogram and breast MRI every year. The ACS suggests that women at high risk begin screening at age 30 or an age recommended by their health care provider and continue for as long as they are in good health.
- The National Comprehensive Cancer Network and U.S. Preventive Services Task Force recommend discussion of this option with the patient: Bilateral Mastectomy in women with BRCA mutations



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

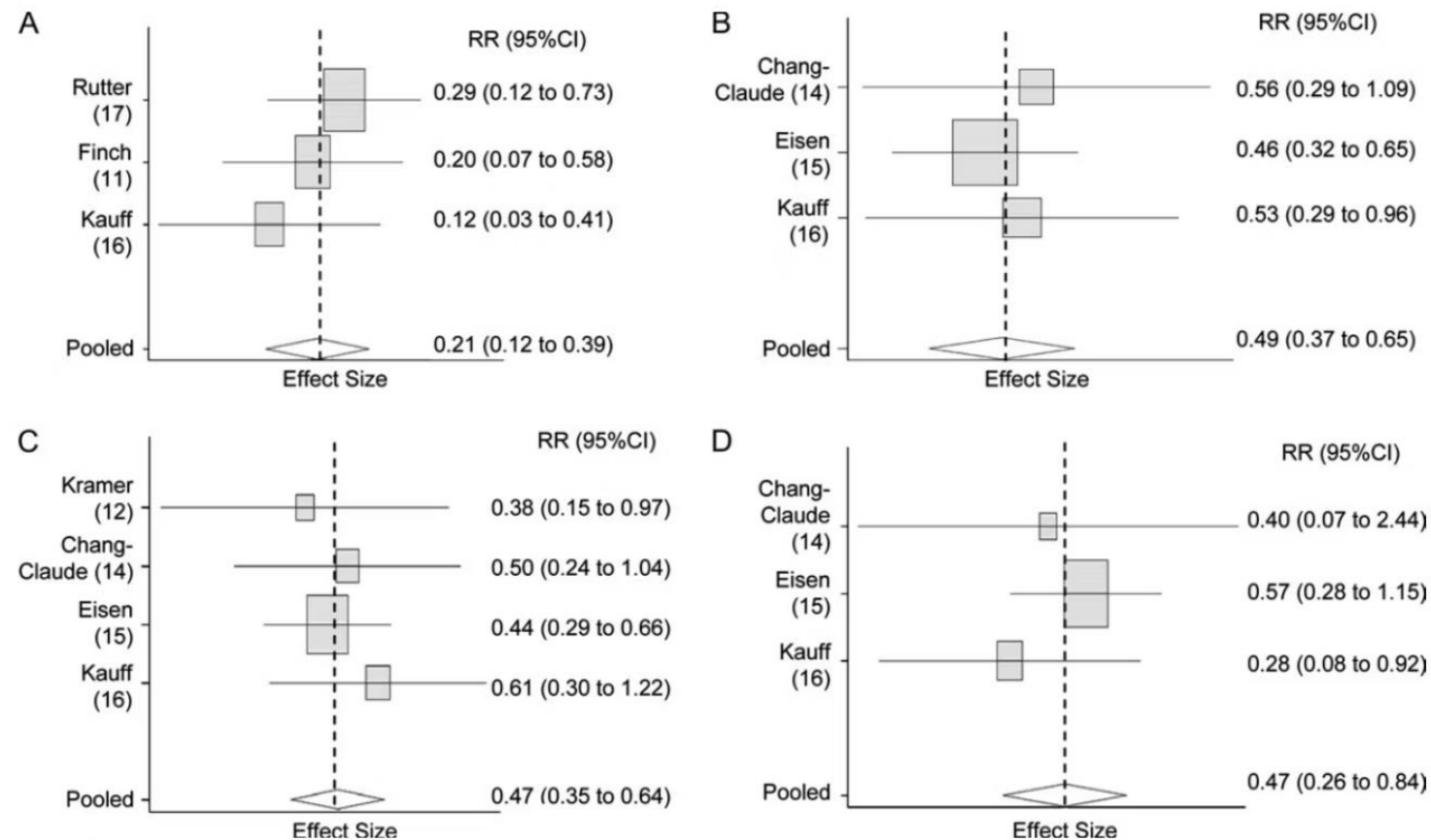


Figure 1. Forest plots of relative risk (RR) estimates for risk reduction associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO). **A)** Ovarian cancer risk reduction in *BRCA1/2* mutation carriers. **B)** Breast cancer risk reduction in *BRCA1/2* mutation carriers. **C)** Breast cancer risk reduction in *BRCA1* mutation carriers. **D)** Breast cancer risk reduction in *BRCA2* mutation carriers. The box sizes reflect the relative sample sizes of the individual studies; horizontal lines represent 95% confidence intervals (CIs). Diamonds represent the pooled point estimate and 95% confidence intervals. Vertical dashed lines represent the pooled relative risk estimate. Estimates less than a value of 1.0 suggest a favorable reduction in cancer risk associated with RRSO.

BRCA1: 35-40 tuổi

**BRCA2: 40-45 tuổi vì nguy
nguy cơ khởi phát ung thư
thư muộn hơn**

**ACOG: Phẫu thuật cắt phần phụ hai bên làm giảm nguy cơ ung thư buồng trứng và ung thư vú ở
ung thư vú ở phụ nữ có đột biến BRCA1/BRCA2**



Review

The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows

Study on Breast Cancer	Study Design	Number	Results	
Eisen et al. (2008) [39]	Case-control study on <i>BRCA1</i> mutation carriers with and without RRSO	236 case-control pairs <i>BRCA1</i>	Decrease in risk of BC in <i>BRCA1</i> carriers	OR = 0.58; 95% CI 0.35–0.96; $p = 0.03$
Kotsopoulos et al. (2016) [40]	Case-control study on <i>BRCA1</i> mutation carriers with and without RRSO	432 case-control pairs <i>BRCA1</i>	No increase in risk of BC in <i>BRCA1</i> carriers	OR = 0.80; 95% CI 0.55–1.16; $p = 0.24$
Rebbeck et al. (1999) [7]	Case-control study on <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers after RRSO	<i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers after RRSO	Decrease in BC risk in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> associated with RRSO after	HR = 0.42; 95% CI = 0.22–0.81
		122 <i>BRCA1</i> (43 cases with RRSO, 79 controls without surgery)	exclusion of HRT users	
Rebbeck et al. (2005) [10]	Prospective cohort study	315 <i>BRCA1</i> (110 with RRSO), 147 <i>BRCA2</i> (45 with RRSO)	No increase in BC risk associated with RRSO	HR = 0.37; 95% CI 0.14–0.96
Domchek et al. (2011) [41]	Extension and follow-up to Rebbeck et al. (2005)	<i>BRCA1</i> mutation carriers with and without RRSO 795 <i>BRCA1</i> , 504 <i>BRCA2</i> (321 with RRSO)	No increase in BC risk in <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> carriers associated with RRSO	<i>BRCA1</i> : decrease in risk for women with (HR = 0.52; 95% CI 0.30–0.92) and without RRSO (HR = 0.29; 95% CI 0.13–0.69) No association with different types of HRT
Kotsopoulos et al. (2018) [42]	Prospective cohort study	872 <i>BRCA1</i> (all with RRSO)	No increase in BC risk in <i>BRCA1</i> carriers associated with RRSO	HR = 0.97; 95% CI 0.62–1.52; $p = 0.89$

HRT 5-10 năm sau phẫu thuật
không làm tăng nguy cơ ung thư
vú

Thời gian dung dài hạn cần thêm
nghiên cứu

Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations; a systematic review of risks and benefits

Sushmita Gordhandas • Barbara M. Norquist • Kathryn P. Pennington • Rachel L. Yung • Mary B. Laya • Elizabeth M. Swisher

Highlights

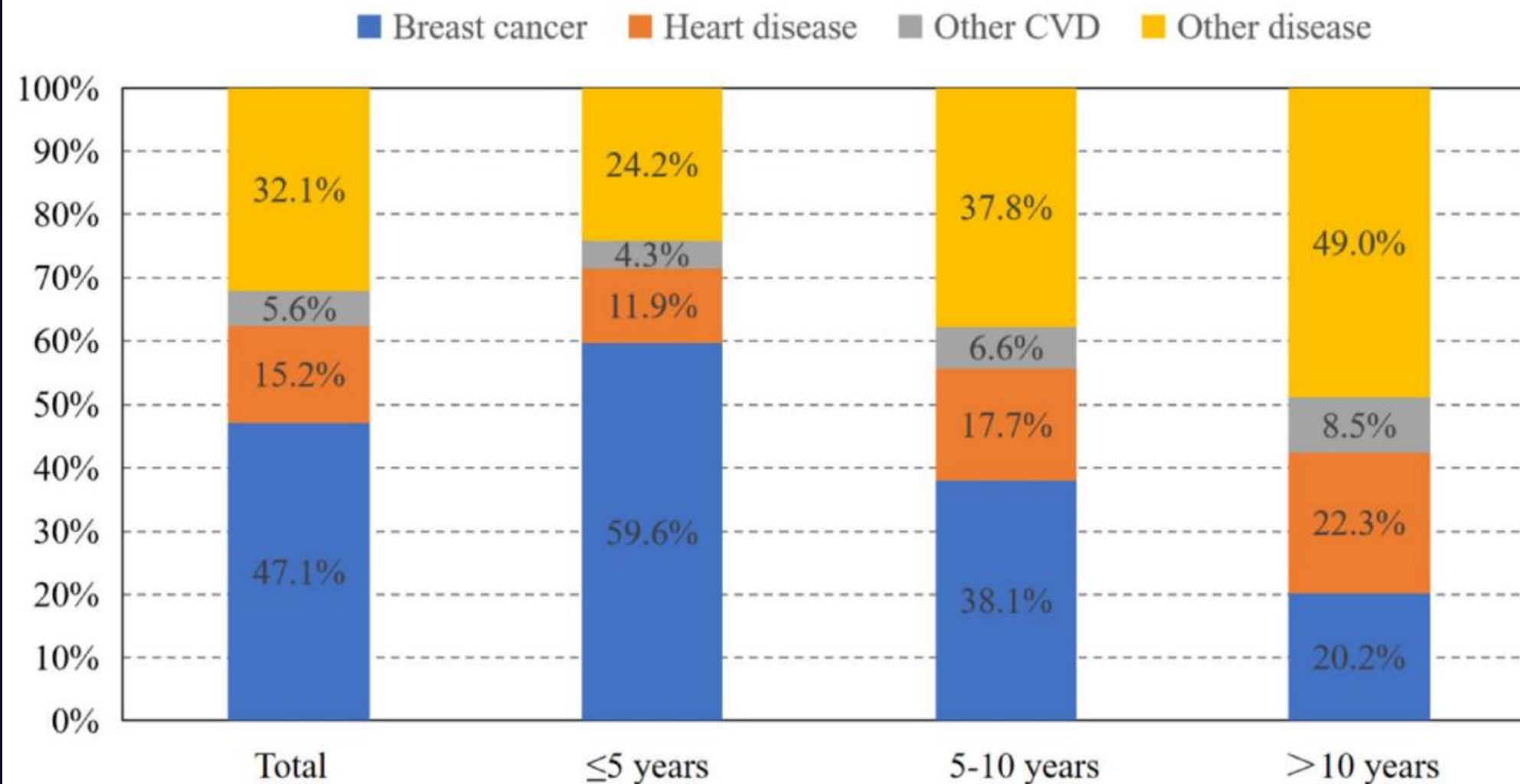
- Hormone replacement therapy use improves endocrine symptoms and sexual function after premature surgical menopause.
- In *BRCA* mutation carriers, breast cancer risk is not altered by estrogen replacement therapy after oophorectomy.
- Progestin containing hormonal regimens may have a less favorable breast cancer risk profile for *BRCA* mutation carriers.

nature

OPEN

The risk of heart-specific death in breast cancer patients

 Check for updates

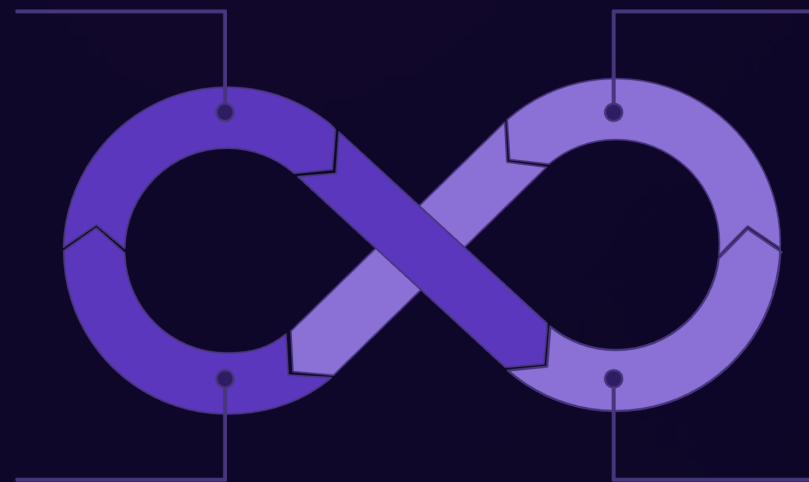


Bệnh nhân ung thư vú chết vì bệnh lí tim mạch nhiều hơn là chết vì bản thân ung thư vú!!!

3 năm sau cô này được phát hiện ung thư vú...

- 3 năm sau khởi động HRT, MRI ghi nhận một nốt vi vô hóa ở vùng vú trái vị trí 9h, kích thước 3x5mm, không kèm theo hạch nách. FNA: Carcinoma dạng ống (Tubular carcinoma)
- Hóa mô miễn dịch ER (-), HR (-), HER2 (-)

Đổ lỗi cho HRT gây ra ung thư vú được không?



Có tiếp tục dùng HRT không?

Menopausal Hormone Therapy Formulation and Breast Cancer Risk

Table 3. Hormone Use Among Women With Breast Cancer and Women in the Control Group, Restricted to Ages 50–60 Years

Type of Hormone	Control Group (n=143,070)	Case Group (n=14,307)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Ever menopausal HT*	26,639(18.6)	2,874 (20.1)	1.19 (1.16–1.23)	1.10 (1.07–1.13)
Estrogen [†]				
No estrogen	119,219 (83.3)	11,742 (82.1)	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
Bioidentical	9,788 (6.8)	1,072 (7.5)	1.18 (1.13–1.23)	1.03 (0.98–1.08) E2
Animal-derived	10,151 (7.1)	1,114 (7.8)	1.20 (1.16–1.25)	0.99 (0.95–1.04) CEE
Both	3,912 (2.7)	379 (2.7)	1.13 (1.05–1.20)	0.94 (0.88–1.01) Both
Progestogen [‡]				
No progestogen	133,049 (93.0)	13,162 (92.0)	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
Bioidentical	72 (0.1)	10 (0.1)	0.98 (0.54–1.77)	0.98 (0.54–1.77) P
Synthetic	9,941 (7.0)	1,134 (7.9)	1.34 (1.28–1.39)	1.28 (1.21–1.34) MPA
Both	8 (0.01)	1 (0.01)	1.36 (0.31–5.93)	1.31 (0.30–5.73) Both

OR, odds ratio; HT, hormone therapy; Ref, referent.

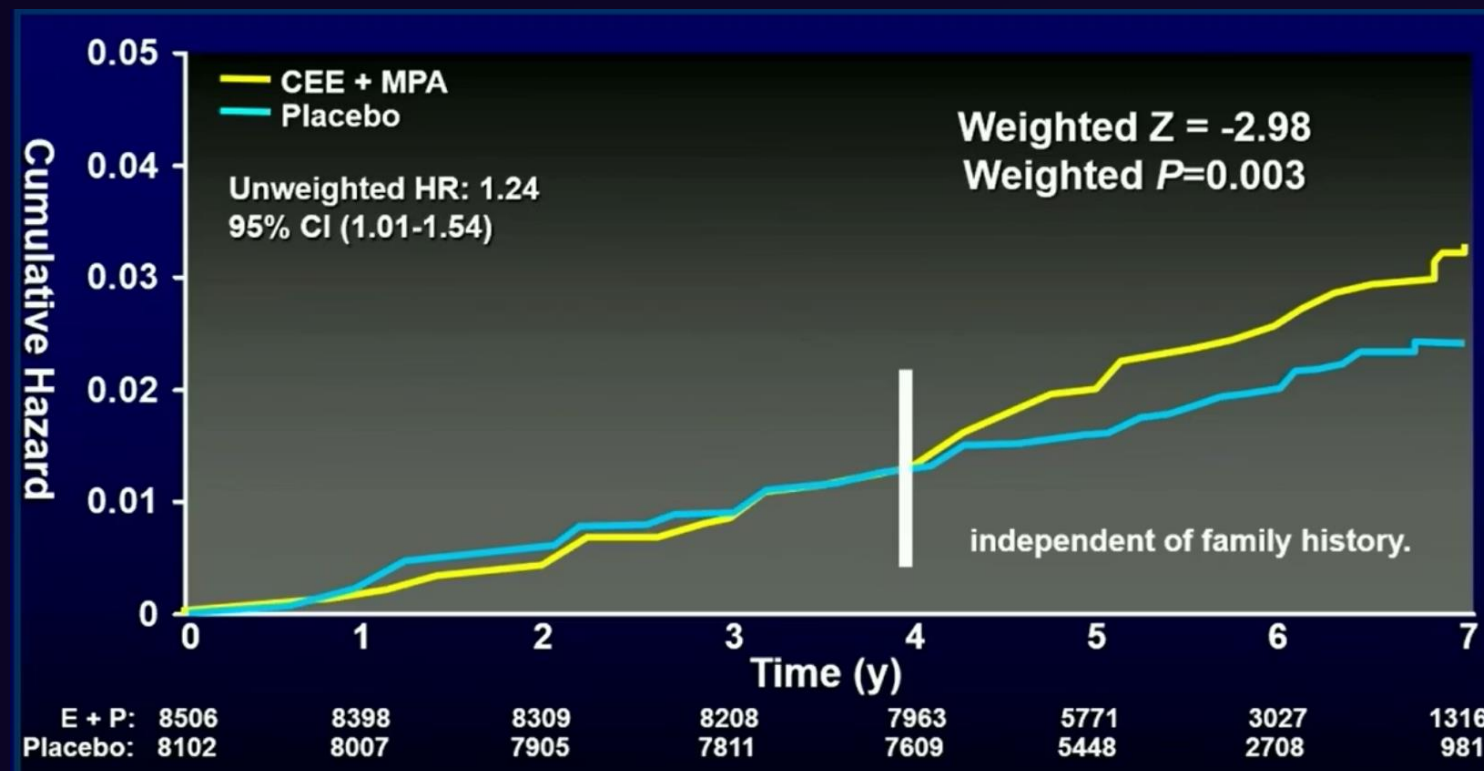
Data are n (%) unless otherwise specified.

* Adjusted for age, body mass index, smoking status, alcohol consumption, hysterectomy, oophorectomy, history of endometrial cancer, history of family breast cancer, and oral contraceptive use.

[†] Adjusted for exposure to progestogen therapy and age, body mass index, smoking status, alcohol consumption, hysterectomy, oophorectomy, history of endometrial cancer, history of family breast cancer, and oral contraceptive use.

[‡] Adjusted for exposure to estrogen therapy and age, body mass index, smoking status, alcohol consumption, hysterectomy, oophorectomy, history of endometrial cancer, history of family breast cancer, and oral contraceptive use.

Women's Health Initiative (WHI) Hormone Therapy Therapy Trials



- Ước tính khoảng thời gian từ khi xảy ra một đột biến ác tính ban đầu đến khi xuất hiện một khối ung thư vú có thể phát hiện được, dựa trên thời gian nhân đôi tế bào, dao động từ 7 đến 12 năm.
- Một tổn thương ung thư vú sau 3 năm điều trị là do tổn thương đã tồn tại trước đó!!!

Chlebowski RT et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003 Jun.

Có tiếp tục dùng HRT không?

- **NCCN Survivorship Guidelines (2024):**
"Systemic menopausal hormone therapy is contraindicated in survivors of breast cancer."
- **ACOG Practice Bulletin No. 141 (2022, Menopause HT):**
"Hormone therapy should not be used in women with a history of breast cancer."
- **ESMO Guidelines for Breast Cancer (2023):**
"Systemic hormone replacement therapy is not recommended for breast cancer survivors due to increased risk of recurrence."
- **NAMS Position Statement (2022):**
"Systemic hormone therapy is contraindicated in breast cancer survivors. Non-hormonal management of vasomotor and genitourinary symptoms is recommended."

Ca lâm sàng 2

- Nữ, 25 tuổi, cao 168 cm, nặng 67 kg, PARA 0000, đã kết hôn 4 năm nay, làm luật sư.
- Vì công việc bận rộn, bệnh nhân sử dụng thuốc tránh thai đường uống (OCP) từ lúc kết hôn đến nay. 6 tháng trước đã ngưng OCP để mong có thai.
- Kinh cuối cùng cách đây 5 tháng.
- Lí do đến khám: **bốc hỏa, khô âm đạo, khó chịu khi giao hợp, dễ cáu gắt, khó ngủ.**
- Xét nghiệm: β -hCG âm tính, **FSH 45 IU/ml**, Estradiol (E2) 70 pmol/L.

Những nguyên nhân thường gặp nhất của vô kinh thứ phát ở phụ nữ

- Có thai
- Buồng trứng đa nang (PCO/PCOS): FSH bình thường – Estradiol (E2) bình thường
- Vô kinh do hạ đồi: FSH ↓, E2 ↓
- Suy buồng trứng sớm (POI): FSH ↑, E2 ↓

Nguyên nhân của POI (Suy buồng trứng sớm) (ESHRE (ESHRE 2024))

- Vô căn (Idiopathic): chiếm tới 90%, trong đó 20% có tiền sử gia đình.
- Do iatrogenic (nguyên nhân do điều trị): nguyên nhân thường gặp nhất ở các nước phương Tây
 - Hóa trị và xạ trị
 - Phẫu thuật (cắt buồng trứng hai bên – BSO, cắt nang buồng trứng, cắt vòi và buồng trứng dự phòng – RRSO, thuyên tắc mạch)
 - Cyclophosphamide điều trị lupus ban đỏ hệ thống (SLE)
- Di truyền (Genetic): 10–13% (chủ yếu hội chứng Turner); Fragile X (FMR1) khoảng 3% dạng lẻ tẻ hoặc di truyền nhiễm sắc thể thường.
- Tự miễn (Autoimmune): 5%.
- Chuyển hóa (Metabolic): galactosemia.
- Nhiễm trùng (Infectious): HIV, Cytomegalovirus, zona, quai bị (mumps).
- Độc chất/Môi trường (Toxins/Environmental): hút thuốc lá, các chất hữu cơ độc hại.

Khám lâm sàng

- Chiều cao, cân nặng, vòng eo, huyết áp, chỉ số BMI
- Sụp mí (ptosis), run, thất điều (ataxia)
- Tăng sắc tố da hoặc bạch biến, rụng tóc
- Khám tuyến giáp
- Đánh giá giai đoạn Tanner: vú, lông mu, lông nách
- Khám tim – phổi (CVR), khám bụng
- Khám phụ khoa để phát hiện hội chứng sinh dục – tiết niệu do mãn kinh

Xét nghiệm trong POI (Suy buồng trứng sớm)

- Ban đầu (initial): pregnancy, Prolactin, FSH, Estradiol, TSH
- Sau khi chẩn đoán (After diagnosis):
 - Nhiễm sắc thể đồ (Karyotype) và xét nghiệm **FMR1** (Fragile X)
 - Đếm nang thứ cấp (Antral Follicle Count), đo thể tích buồng trứng.
 - Kháng thể tuyến giáp (thyroid antibodies – hiện tại đã bỏ khuyến cáo thường quy).
 - Kháng thể tuyến thượng thận (anti-adrenal antibodies) – nếu dương tính → chuyển nội tiết.
 - Đường huyết lúc đói, HbA1C.
 - Mỡ máu (Lipids).
 - Đo mật độ xương (DEXA).
 - Nếu không tìm được nguyên nhân → xem xét giải trình tự thế hệ mới (NGS)/EGS (Exome/Genome Sequencing).

POI diagnosed according to the following diagnostic criteria:

- **disordered menses (spontaneous amenorrhea or irregular menstrual cycles) for at least 4 months, and**
- **an elevated FSH concentration >25 IU/l.**

Previous chemotherapy, pelvic radiotherapy, pelvic/ovarian surgery?

Yes

Diagnosis of iatrogenic POI

Bilateral oophorectomy before age 40 years

Yes

No

Genetic tests:

After counselling and informed consent

- Chromosomal analysis
- *FMR1* premutation testing*
- Additional testing (e.g. NGS) may be offered, if available

Abnormal

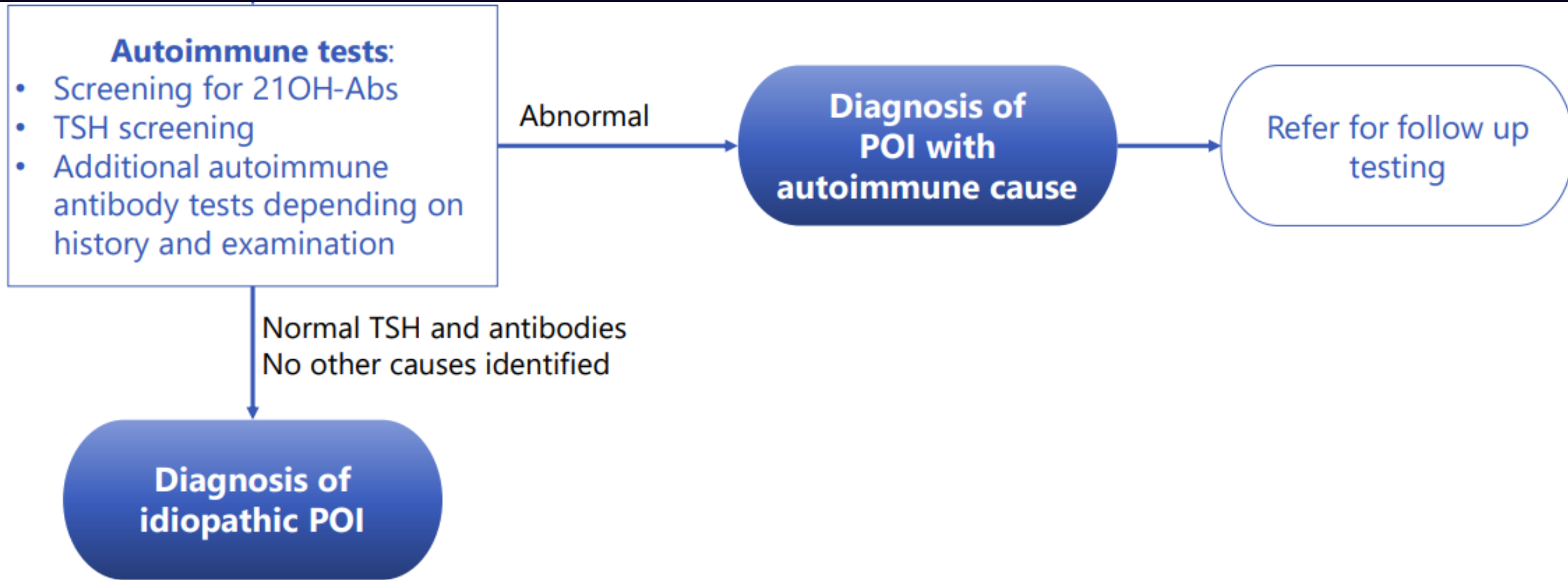
Diagnosis of POI with genetic cause

Refer for genetic counselling and follow up

Normal



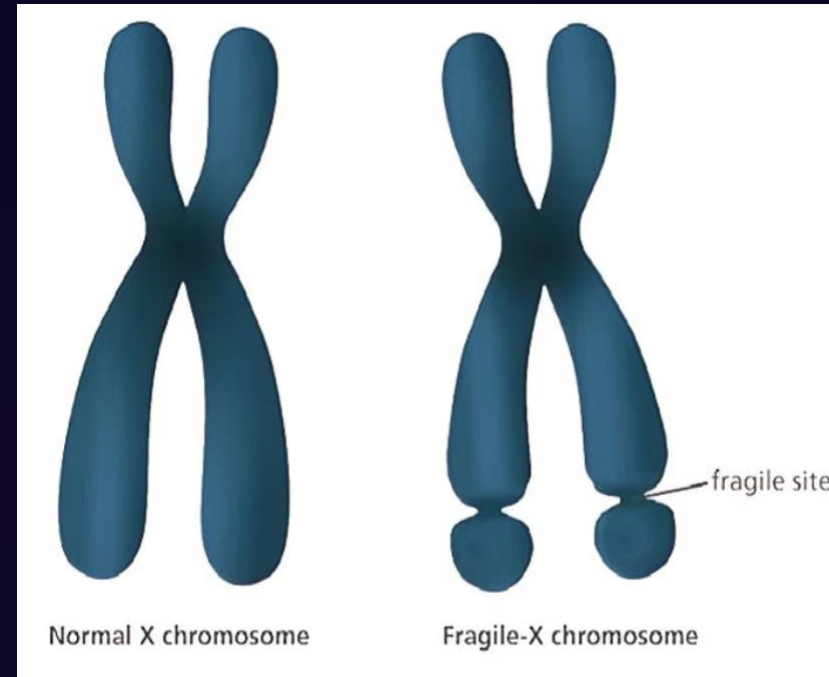
Consider effect on relatives



**Fragile X premutation testing is indicated in all women diagnosed with POI. This needs to be performed as a specific test as multigene panels and NGS are not useful in detecting FMR1 premutation. Abbreviations: FSH, follicle stimulating hormone; NGS, next generation sequencing;*

POI do Fragile X

- Không tin nổi, buồn sâu sắc, mất hy vọng, cảm giác già trước tuổi, cảm thấy "bị hết hạn"
- Tác động đáng kể đến sức khỏe tâm lý, hình ảnh bản thân và chất lượng cuộc sống

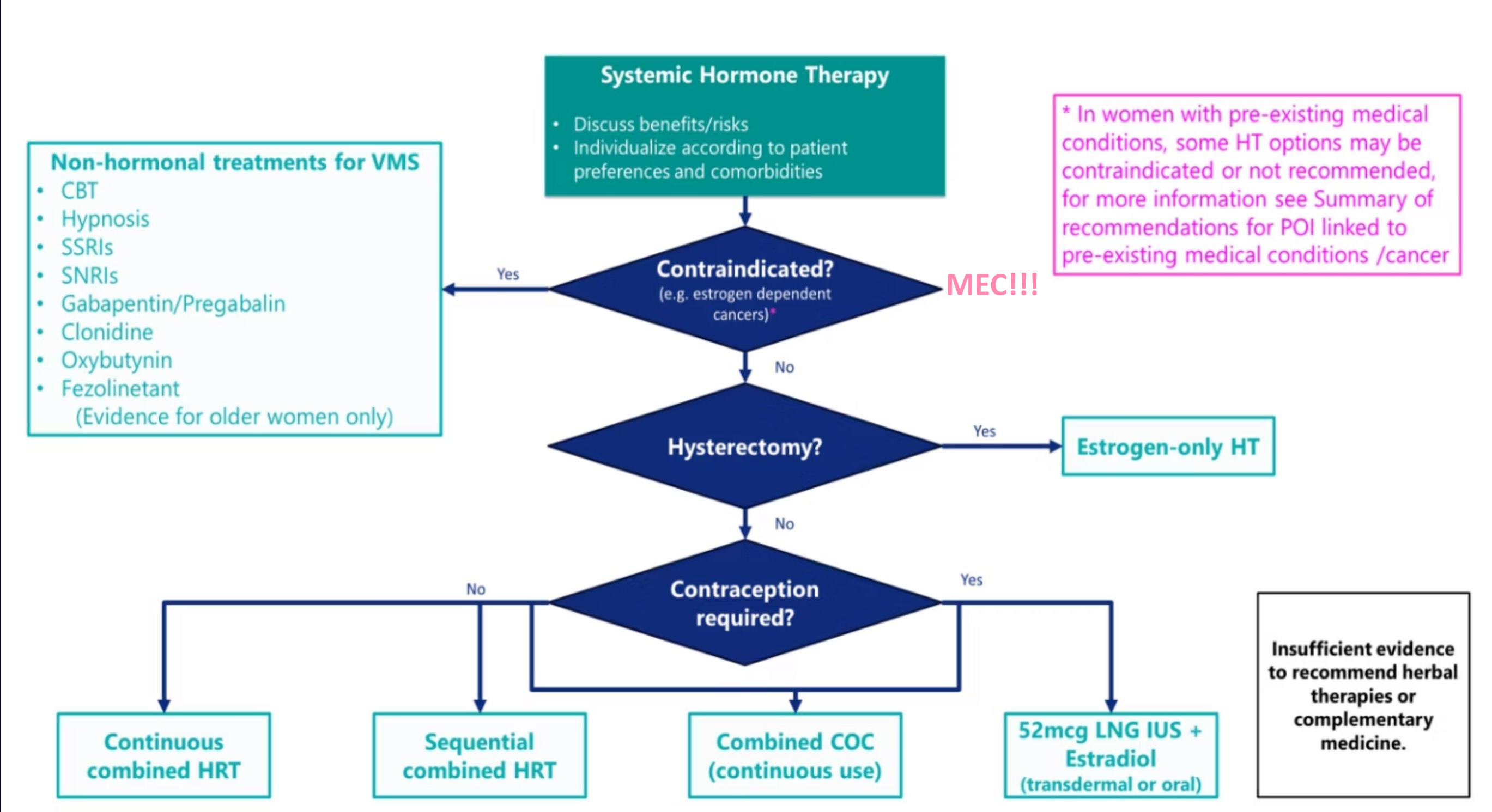


Điều trị nội tiết liên quan đến triệu chứng



Hormone therapy is recommended for women with POI until the usual age of menopause for primary prevention to reduce the risk of morbidity and mortality, whether there are estrogen deficiency symptoms or not.	STRONG ⊕⊕○○
The guideline group recommends shared decision making when prescribing each component of hormone therapy with consideration of patient preference, contraceptive needs, and presence of co-morbidities.	GPP

Hormone Therapy (HT) = Hormone replacement therapy (HRT) + COCs



Liệu pháp hormone (HRT) so với thuốc tránh thai đường uống (COC) – Rất ít chống chỉ định

CHỐNG CHỈ ĐỊNH VỚI HRT

Ra máu âm đạo không rõ nguyên nhân/chưa được chẩn đoán

Đã biết hoặc nghi ngờ ung thư vú.

Bệnh gan cấp.

Tiền sử hoặc bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu /
thuyên tắc phổi (DVT/PE)

Bệnh tim mạch **cấp**

Tiền sử đột quỵ hoặc bệnh mạch vành (coronary heart disease)

Đột quỵ gần đây.

Có thai.

KHÔNG PHẢI CHỐNG CHỈ ĐỊNH VỚI HRT

Hút thuốc.

Đái tháo đường.

Tăng huyết áp.

Đau nửa đầu không có tiền triệu (migraine without aura).

Comorbidity		HT	Type of risk	Probability	Proposed HT
Breast cancer survivor		Contra-indicated	Recurrence	High	n/a
BRCA1/2 mutations after RRSO, without a personal history of breast cancer		Can be considered	Developing BC	Low	TE/MP/DYD ¹
Migraine		Can be considered	Ischaemic stroke	Unclear	Dose/regimen/administration can be adapted in line with migraine symptoms
Migraine with Aura		Can be considered	Ischaemic stroke	Unclear	Transdermal estrogen (COC contraindicated ²)
Hypertension		Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DYD ¹
Diabetes mellitus		Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DYD ¹
Obesity		Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DYD ¹
Endometriosis		Can be considered	Disease reactivation / malignancy	Low	combined estrogen-progestogen
Prior VTE		Can be considered after haematologist review.	VTE/PE	High	TE/MP/DYD ¹ (COC contraindicated ²)
Malabsorption		Recommended	Inadequate absorption of oral therapy	Unclear	Non-oral HT
Known CVD		Relatively Contra-indicated	CVD	Unclear	TE/MP/DYD ¹
Abnormal liver function		Can be considered	Worsening of liver function	Unclear	Transdermal estrogen

• ¹ TE/MP/DYD: Transdermal estrogen, Micronized progesterone, Dydrogesterone

• ² See <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/summary.html>

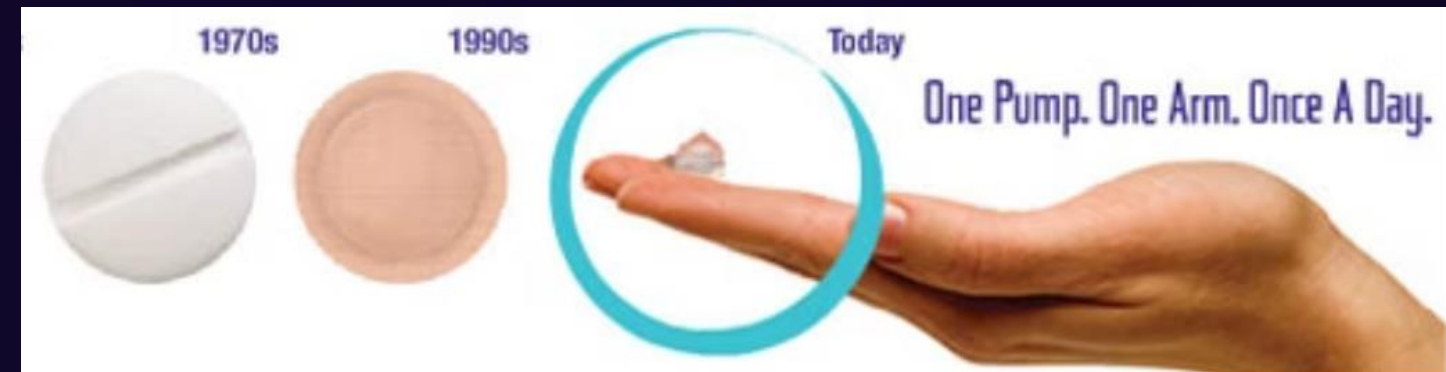
Bằng chứng cho thấy HRT ưu thế hơn COC ở POI

- **Xương (Bone):** Cải thiện mật độ xương sau 12 tháng điều trị hormone thay thế (HRT) so với thuốc tránh thai (OCP) và thúc đẩy quá trình tạo xương.
- **Tử cung (Uterus):** Nội mạc tử cung tốt hơn (4,8 mm so với 3 mm) – nhưng có sự khác biệt hơn – tăng SHBG, và giảm testosterone tự do khi dùng OCP => giảm nhu cầu tình dục giữa bệnh nhân Turner và các bệnh nhân POI khác.
- **Tim mạch & Chuyển hóa (CVR – huyết áp và lipid):** Huyết áp tâm thu và tâm trương thấp hơn khi dùng HRT qua da so với OCP. Lipid: LDL thấp hơn khi dùng HRT so với OCP
- **Androgen:** Ít ức chế androgen
- **Vú (Breast):** Có thể có một số khác biệt sinh lý trong đáp ứng kích thích giữa các loại progestin.

Liều lượng và đường dùng Estrogen

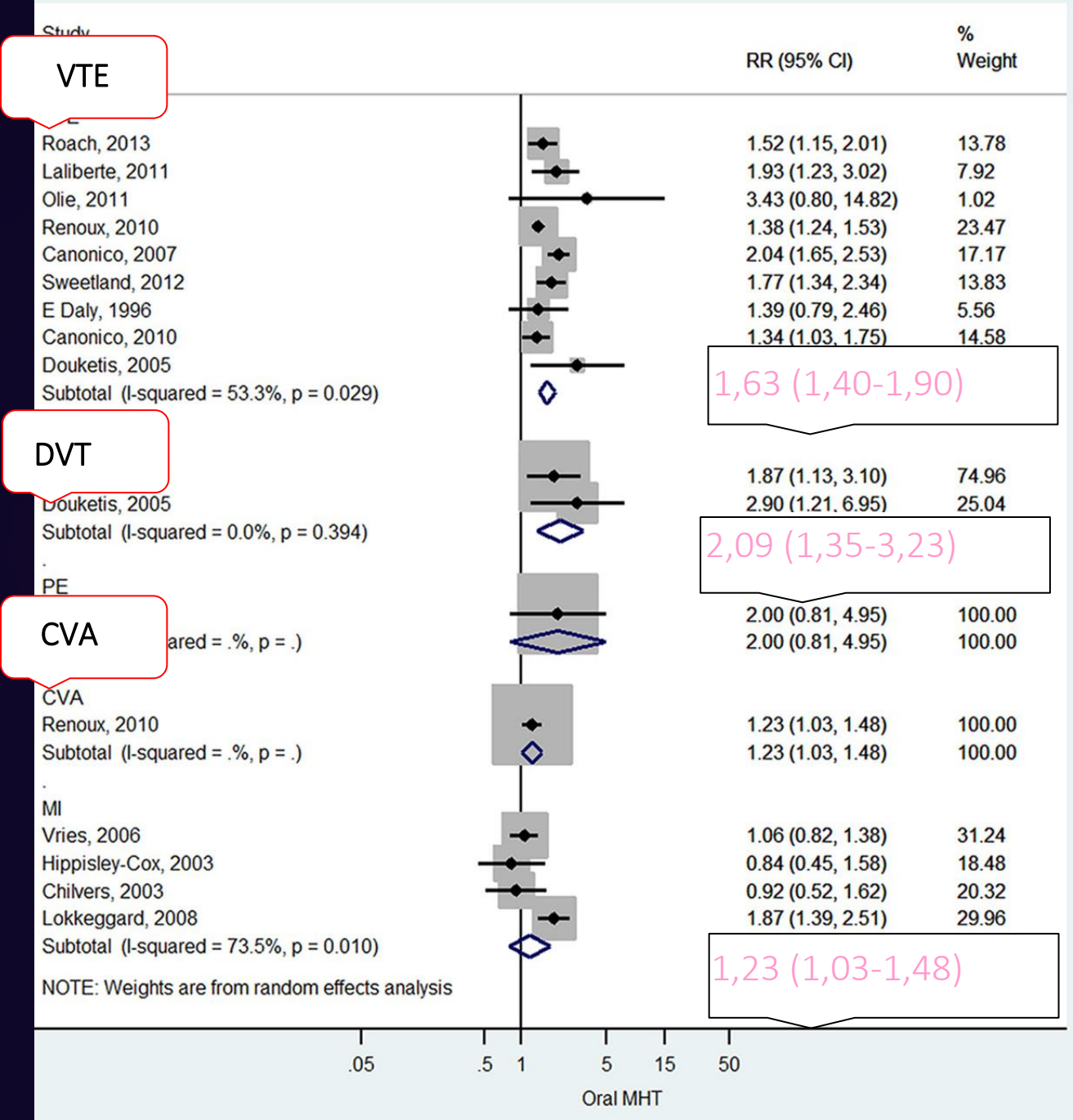
- Đường dùng
 - Viên uống (Estradiol valerate)
 - Estrogen qua da
 - Miếng dán
 - Gel bôi qua da (17 β Estradiol)
 - Estrogen tại chỗ (tác dụng tại âm đạo)
- Estrogen liều thấp ít có tác động lên đông máu và viêm mạch
- Có thể dùng liều thấp tăng dần đạt đến liều điều trị
- Nên sử dụng liên tục, không ngưng cắt quãng

Transdermal estrogen



Phân tích gộp về nguy cơ bệnh mạch máu ở phụ nữ mãn kinh dùng estrogen đường uống so với uống so với đường qua da

Các nguy cơ ở đường uống đều cao hơn đường qua da



Dữ liệu an toàn của Estrogen qua da so với đường uống

Việc sử dụng estrogen qua da so với đường uống có thể được coi là **ít có khả năng tạo ra nguy cơ huyết khối**, nguy cơ bệnh mạch vành

Estrogen qua da **không làm tăng nguy cơ đột quỵ** trong khi đó sử dụng đường uống liên quan đến việc tăng nguy cơ đột quỵ (NICE Guideline 2015, BJGP 2018)

Hormone thay thế đường uống làm **tăng nồng độ SHBG**, giảm testosterone tự do, nên đường qua da là lựa chọn phù hợp cho phụ nữ bị **giảm ham muốn (libido)** (NAMS 2017, BJGP 2017)



1. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 24, No. 7, pp. 728-753. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921 2017 by The North American Menopause Society
2. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NG23. London: NICE, 2015
3. British Journal of General Practice 2018; 68: 499–500, 4. Menopause Update, Endocr Pract. 2017;23 (No. 7)

Khi nào cần sử dụng Progestogen

- Progestogen bảo vệ nội mạc tử cung, chống lại các phản ứng tăng sinh NMTC của estrogen
- Phụ nữ POI đã cắt tử cung: ưu tiên Estrogen-only therapy
- **Phụ nữ POI có tử cung còn nguyên vẹn:** Liệu pháp nội tiết nên bao gồm cả estrogen và progestogen để giảm thiểu nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung
 - Sequential combined HRT: Estrogen kết hợp với ít nhất 12-14 ngày progesterone mỗi tháng
 - Continuous combined HRT: Estrogen và progesterone hàng ngày an toàn đối với nội mạc tử cung.

Hoạt tính sinh học của progesterone tự nhiên so với progestin tổng hợp

Ưu tiên sử dụng Progesterone tự nhiên khi điều trị mãn kinh so với Progestin

	PR	Anti-E	ER	AR	Anti-A	Anti-Mineral	GABA _A
Progesterone	+	+	-	-	+	+	+
Drospirenone	+	+	-	-	+	+	-
Dydrogesterone	+	+	-	-	-	±	-
MPA	+	+	-	±	-	-	-
LNG	+	+	-	+	-	-	-

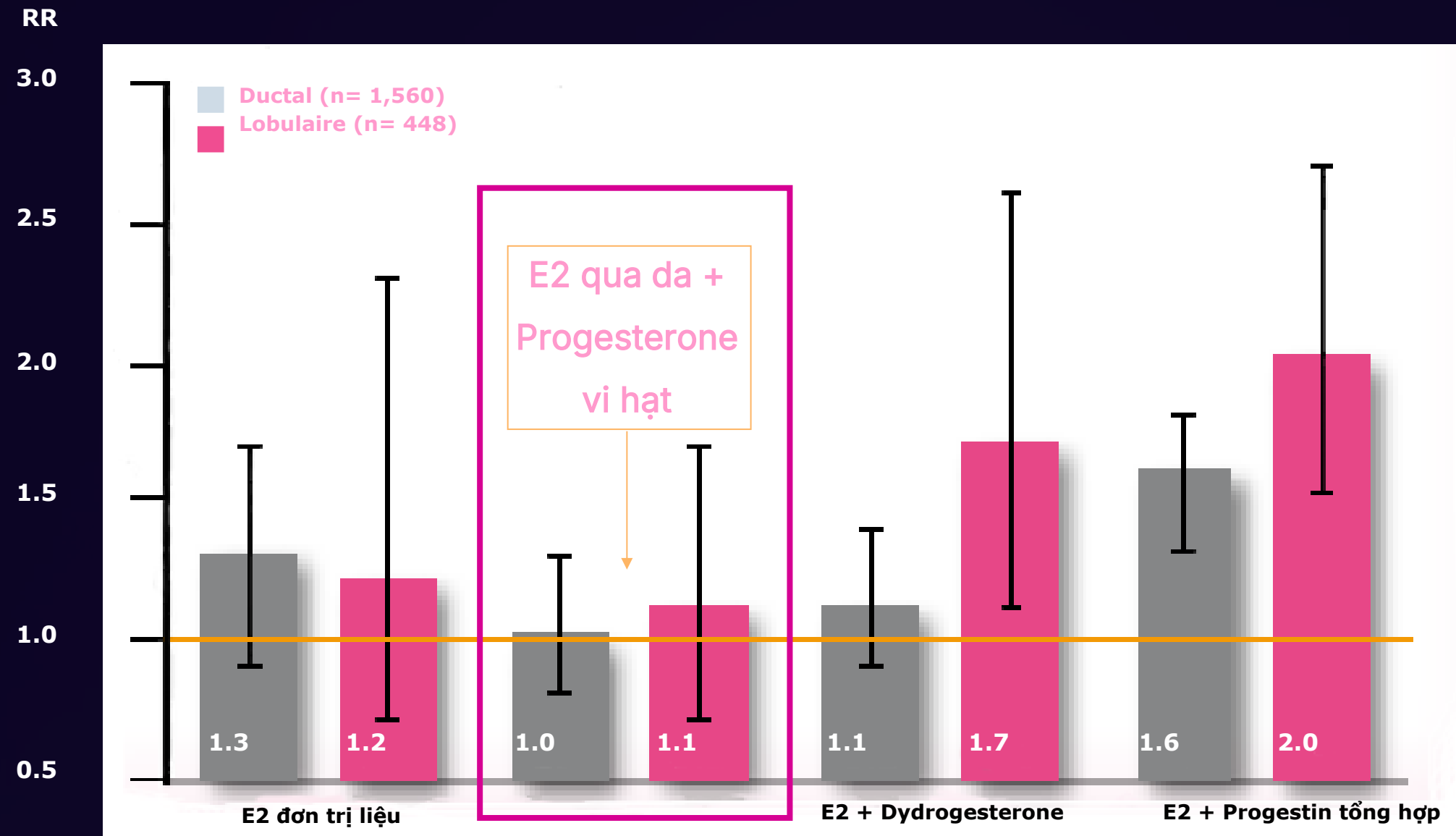
Ít giữ muối + nước, giảm nguy cơ tim mạch và tăng huyết áp

Tác dụng GABA hỗ trợ an thần cho Phụ nữ mãn kinh

Schindler AE, et al. *Maturitas* 2003;46 Suppl 1:S7-S16; Kuhl H. *Climacteric* 2005; 8 Suppl 1:3-63. Barentsen R, et al. *Eur Menopause J* 1996;3:266-271

So sánh về nguy cơ ung thư vú (mô học) giữa các phác đồ *E2 qua da + qua da + Progesterone vi hạt đường uống hạn chế thấp nhất NGUY CƠ*

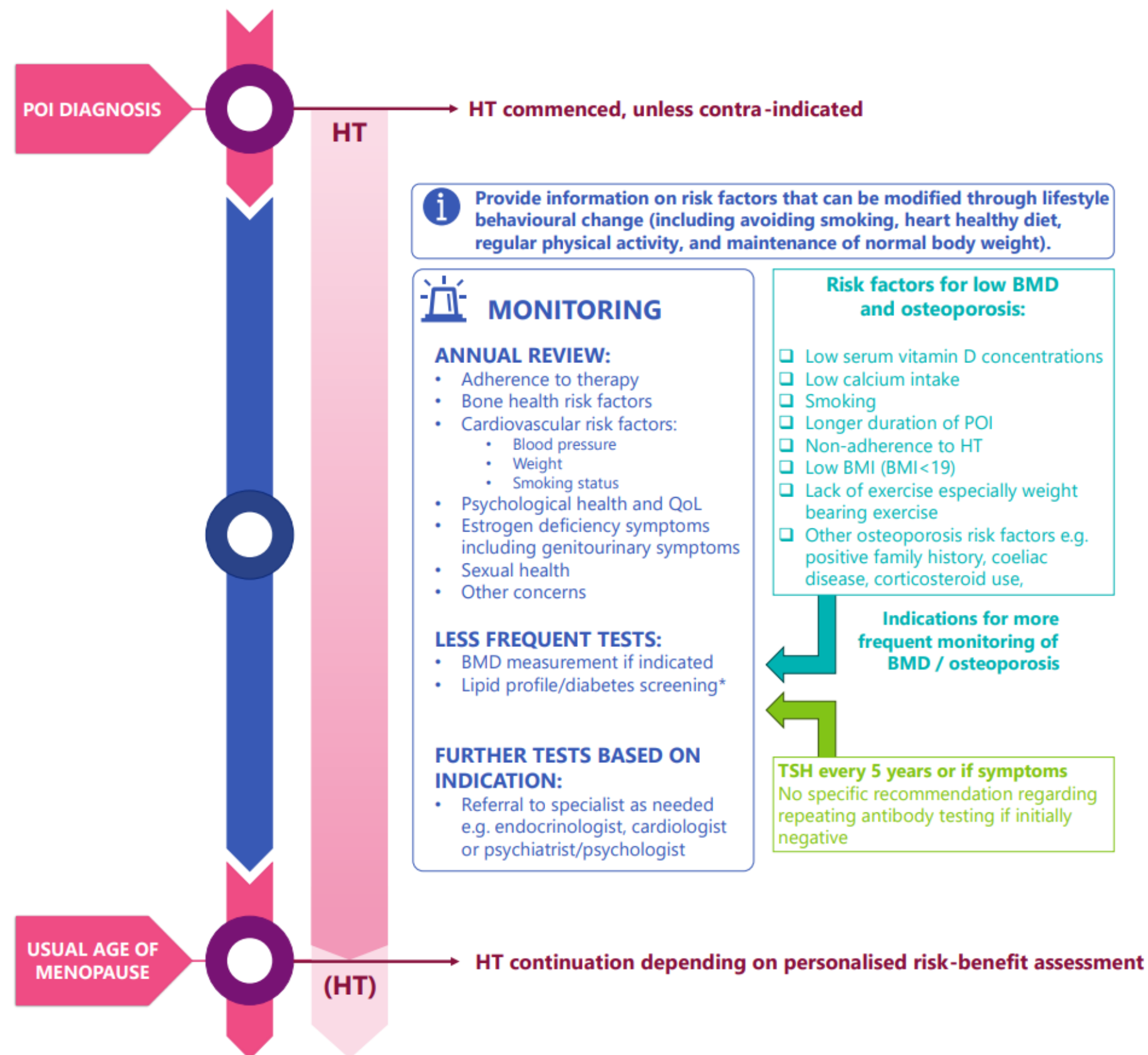
NGUY CƠ UNG THƯ VÚ



Liều HRT

Estradiol containing COCs have not been studied specifically in women with POI. Estrogen dose in COCs containing 1.5mg estradiol or 20mcg ethinyl estradiol may be inadequate for bone health. Usual precautions regarding COCs apply.

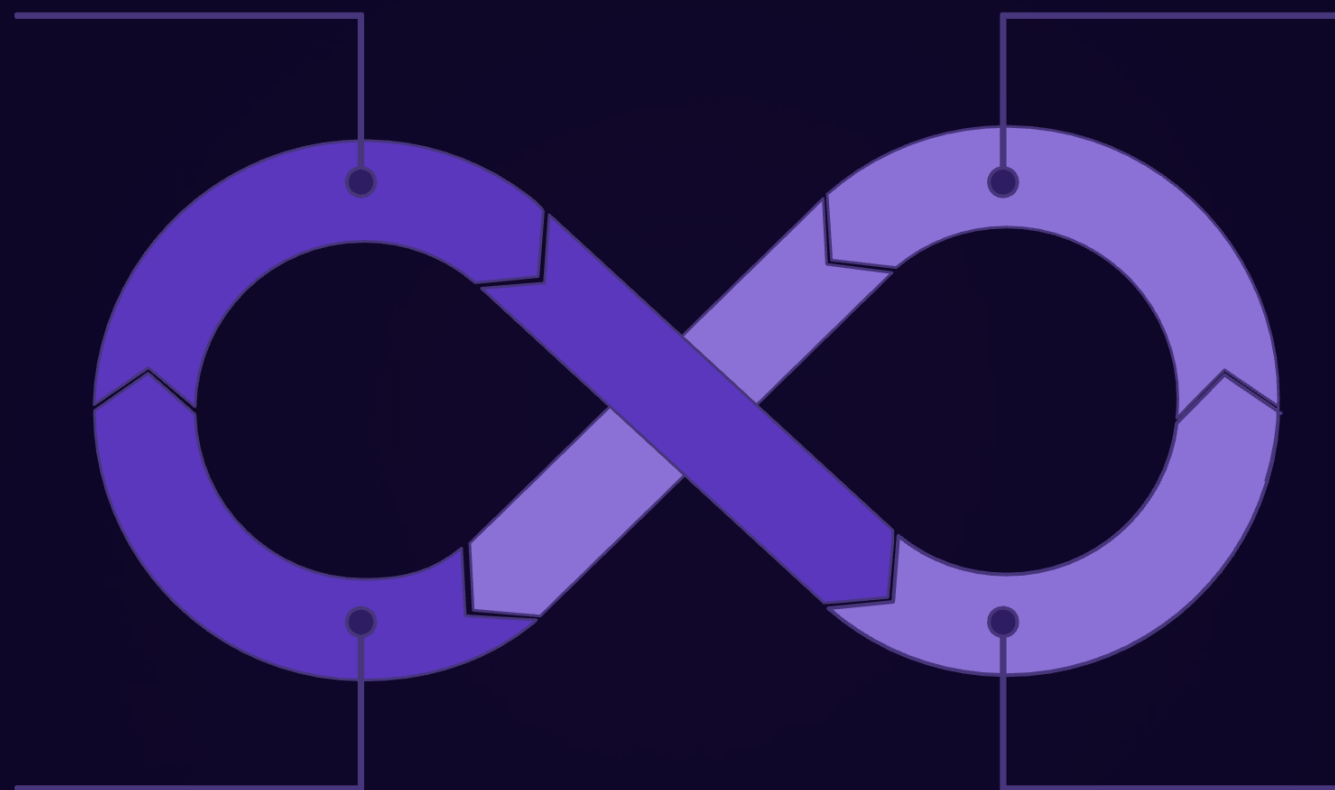
HRT type	Sequential combined HRT		Continuous combined HRT	
<i>Per 24 hours or day</i>	<i>Low/standard doses</i>	<i>'POI' doses</i>	<i>Low/standard doses</i>	<i>'POI' doses</i>
Estradiol type				
Patch (transdermal, µg/24h)	25–50	75–100	25–50	75–100
Gel sachet (transdermal, mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
Gel pump (1 metered dose = 0.75 mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
Spray (1.53mg per spray)	1-2	3-4	1-2	3-4
Oral (mg)	1.0–2.0	2.0–4.0	1.0–2.0	2.0–4.0
Progestogen				
Micronized progesterone (oral/per vagina, mg)	100–200	≥ 200 (e.g. 300–400)	100	≥ 200
Dydrogesterone (oral, mg)	10	20	5.0	10
Medroxyprogesterone acetate (oral, mg)	5.0	10	2.5	5.0
Norethisterone acetate (oral, mg)	2.5–5.0	2.5–10	1.25–2.5*	2.5-5.0
Levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS)	20 µg/day sufficient for low/standard and POI doses (52mg LNG IUS)			
17 beta-estradiol (E2)/progestogen fixed dose combined preparations				
E2/micronized progesterone (oral, mg)	1.0–2.0/100–200	≥ 2.0/≥ 200	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/norethisterone acetate (transdermal) (µg)	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/dydrogesterone (oral, mg)	1.0–2.0/10	2.0/10	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10



Ca lâm sàng 3

- Bệnh nhân nữ, 49 tuổi, PARA 1011 (1 lần sinh mổ tại Bệnh viện Từ Dũ năm 2006, 1 lần phá thai nội khoa 2008). Bệnh nhân ngừa thai bằng xuất tinh ngoài, không muốn có thai
- Tiền căn: Hẹp hở trung bình van hai lá; hở trung bình van động mạch chủ; hở trung bình van ba lá. Siêu âm tim (27/12/2025): bệnh van tim hậu thấp, Hẹp hở trung bình van hai lá; hở trung bình van động mạch chủ; hở trung bình van ba lá tăng áp phổi (PAPs= 45mmHg), tim co bóp tốt, EF (Simpson, Bi-plane) = 59,6%
- Phẫu thuật cắt thùy trái tuyến giáp vì ung thư tuyến giáp 12/2024. Chức năng tuyến giáp bình thường
- Phụ khoa: Kinh chót 19/8/2025, kinh đều, chu kì kinh trước đây khoảng 26-28 ngày, hiện khoảng 31-32 ngày
- Bệnh nhân có triệu chứng: bốc hỏa về đêm, khó ngủ, ngủ hay thức giữa đêm, khô teo âm đạo, tính tình dễ nóng giận, giảm nhu cầu tình dục. Đang điều trị bằng Femoston (1mg 17b-estradiol + dydrogesteron) tại bệnh viện X

1. Có nên dùng
HT trên bệnh
nhân có triệu
chứng và kèm
bệnh lí nền



2. Dùng loại HT
nào là an toàn?
HRT hay OCP?

U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024

Cardiovascular Disease						
i. Higher risk for recurrent DVT/PE (one or more risk factors)	2*	2*	2*	3*	2*	4*
• Thrombophilia (e.g., factor V Leiden mutation; prothrombin gene mutation; protein S, protein C, and antithrombin deficiencies; or antiphospholipid syndrome) • Active cancer (metastatic, receiving therapy, or within 6 months after clinical remission), excluding nonmelanoma skin cancer • History of recurrent DVT/PE						

U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024

Cardiovascular Disease						
i. Higher risk for recurrent DVT/PE (one or more risk factors)	2*	2*	2*	3*	2*	4*
• Thrombophilia (e.g., factor V Leiden mutation; prothrombin gene mutation; protein S, protein C, and antithrombin deficiencies; or antiphospholipid syndrome) • Active cancer (metastatic, receiving therapy, or within 6 months after clinical remission), excluding nonmelanoma skin cancer • History of recurrent DVT/PE						

U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024

Cardiovascular Disease

Valvular heart disease

Complicated valvular heart disease is associated with increased risk for adverse health events as a result of pregnancy ([Box 3](#)).

a. Uncomplicated	1	1	1	1	1	2
b. Complicated (pulmonary hypertension, risk for atrial fibrillation, or history of subacute bacterial endocarditis)	1	1	1	2	1	4

Liệu pháp hormone (HRT) so với thuốc tránh thai đường đường uống (COC) – Rất ít chống chỉ định

CHỐNG CHỈ ĐỊNH VỚI HRT

Ra máu âm đạo không rõ nguyên nhân/chưa được
chẩn đoán

Đã biết hoặc nghi ngờ ung thư vú.

Bệnh gan cấp.

Tiền sử hoặc bệnh huyết khối tĩnh mạch sâu /
thuyên tắc phổi (DVT/PE)

Bệnh tim mạch **cấp**

Tiền sử đột quỵ hoặc bệnh mạch vành (coronary
heart disease)

Đột quỵ gần đây.

Có thai.

KHÔNG PHẢI CHỐNG CHỈ ĐỊNH VỚI HRT

Hút thuốc.

Đái tháo đường.

Tăng huyết áp.

Đau nửa đầu không có tiền triệu (migraine without
aura).

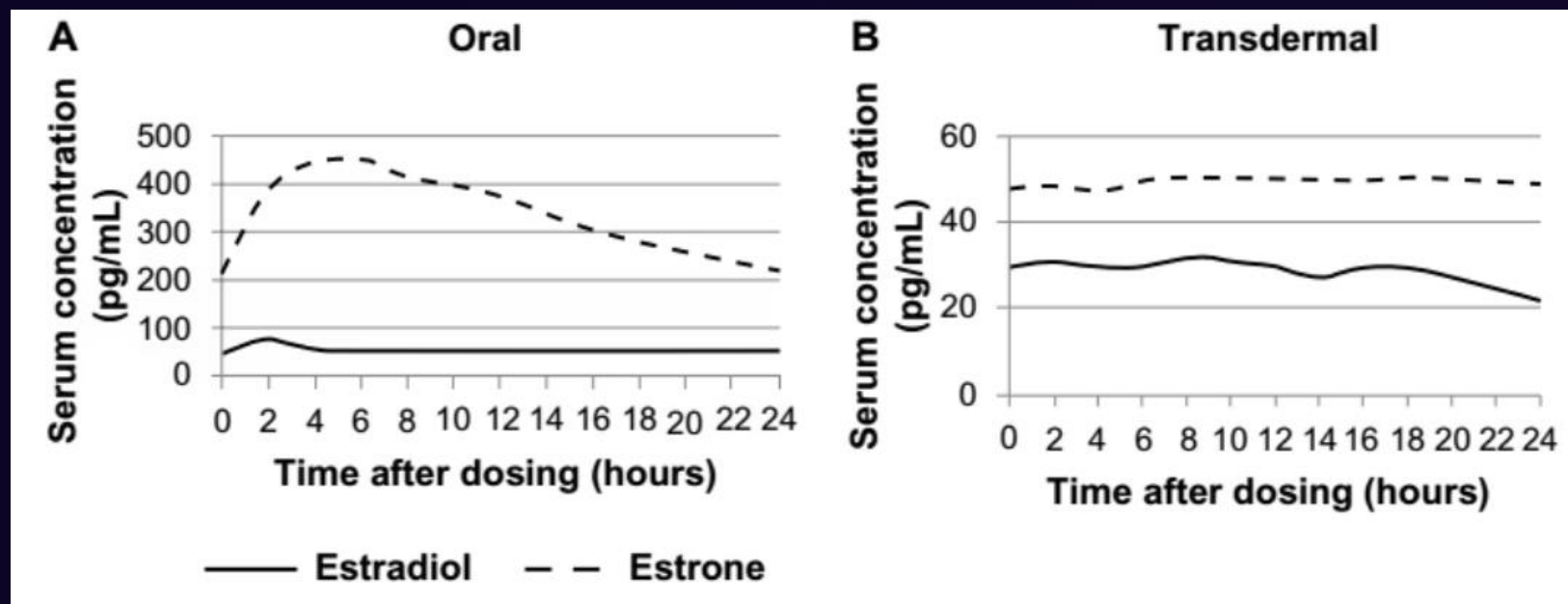
Comorbidity		HT	Type of risk	Probabi lity	Proposed HT
Breast cancer survivor		Contra-indicated	Recurrence	High	n/a
BRCA1/2 mutations after RRSO, without a personal history of breast cancer		Can be considered	Developing BC	Low	TE/MP/DYD ¹
Migraine		Can be considered	Ischaemic stroke	Unclear	Dose/regimen/administrat ion can be adapted in line with migraine symptoms
Migraine with Aura		Can be considered	Ischaemic stroke	Unclear	Transdermal estrogen (COC contraindicated ²)
Hypertension		Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DYD ¹
Diabetes mellitus		Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DYD ¹
Obesity		Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DYD ¹
Endometriosis		Can be considered	Disease reactivation / malignancy	Low	combined estrogen- progestogen
Prior VTE		Can be considered after haematologist review.	VTE/PE	High	TE/MP/DYD ¹ (COC contraindicated ²)
Malabsorption		Recommended	Inadequate absorption of oral therapy	Unclear	Non-oral HT
Known CVD		Relatively Contra-indicated	CVD	Unclear	TE/MP/DYD ¹
Abnormal liver function		Can be considered	Worsening of liver function	Unclear	Transdermal estrogen

• ¹TE/MP/DYD: Transdermal estrogen, Micronized progesterone, Dydrogesterone

• ²See <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mmr/summary.html>

Đặc điểm chuyển hóa của Estrogen qua da và uống

- Estrogen dạng gel bôi qua da thẩm thấu trực tiếp qua da không chuyển hóa liều đầu qua gan, không gây tăng protein đông máu
⇒ giảm nguy cơ huyết khối tĩnh mạch khi dùng lâu dài
- Không ảnh hưởng xấu đến lipid máu (không làm tăng triglyceride)
- Nồng độ trong máu sẽ ổn định trong quá trình điều trị
- Tỷ lệ sau chuyển hóa E1:E2 = 1:1 tỷ lệ chuyển hóa thành dạng có hoạt tính E2 (estradiol) cao hơn estrogen đường uống (E1:E2 = 5:1)



	<i>Estrone : estradiol ratio</i>
Premenopause	1 : 2
Postmenopause	2 : 1
Oral estrone sulfate	5 : 1
Oral estradiol	5 : 1
Transdermal estradiol (patch)	1 : 1
Transdermal estradiol (gel)	1 : 1
Intranasal estradiol	2 : 1
Sublingual estradiol	1 : 3
Vaginal estradiol	1 : 5
Subcutaneous estradiol (implant)	1 : 1.5
Intramuscular estradiol	1 : 2

Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. CLIMACTERIC 2005;8(Suppl 1):3-63

Clinical efficacy of estradiol transdermal system in the treatment of hot flashes in postmenopausal women, Camil Castelo-Branco, 2017

Archer DF (Oestrogel Study Group). Menopause 2003; 10(6): 516-521

Hoạt tính sinh học của progesterone tự nhiên so với progestin tổng hợp

Ưu tiên sử dụng Progesterone tự nhiên khi điều trị mãn kinh so với Progestin

	PR	Anti-E	ER	AR	Anti-A	Anti-Mineral	GABA _A
Progesterone	+	+	-	-	+	+	+
Drospirenone	+	+	-	-	+	+	-
Dydrogesterone	+	+	-	-	-	±	-
MPA	+	+	-	±	-	-	-
LNG	+	+	-	+	-	-	-

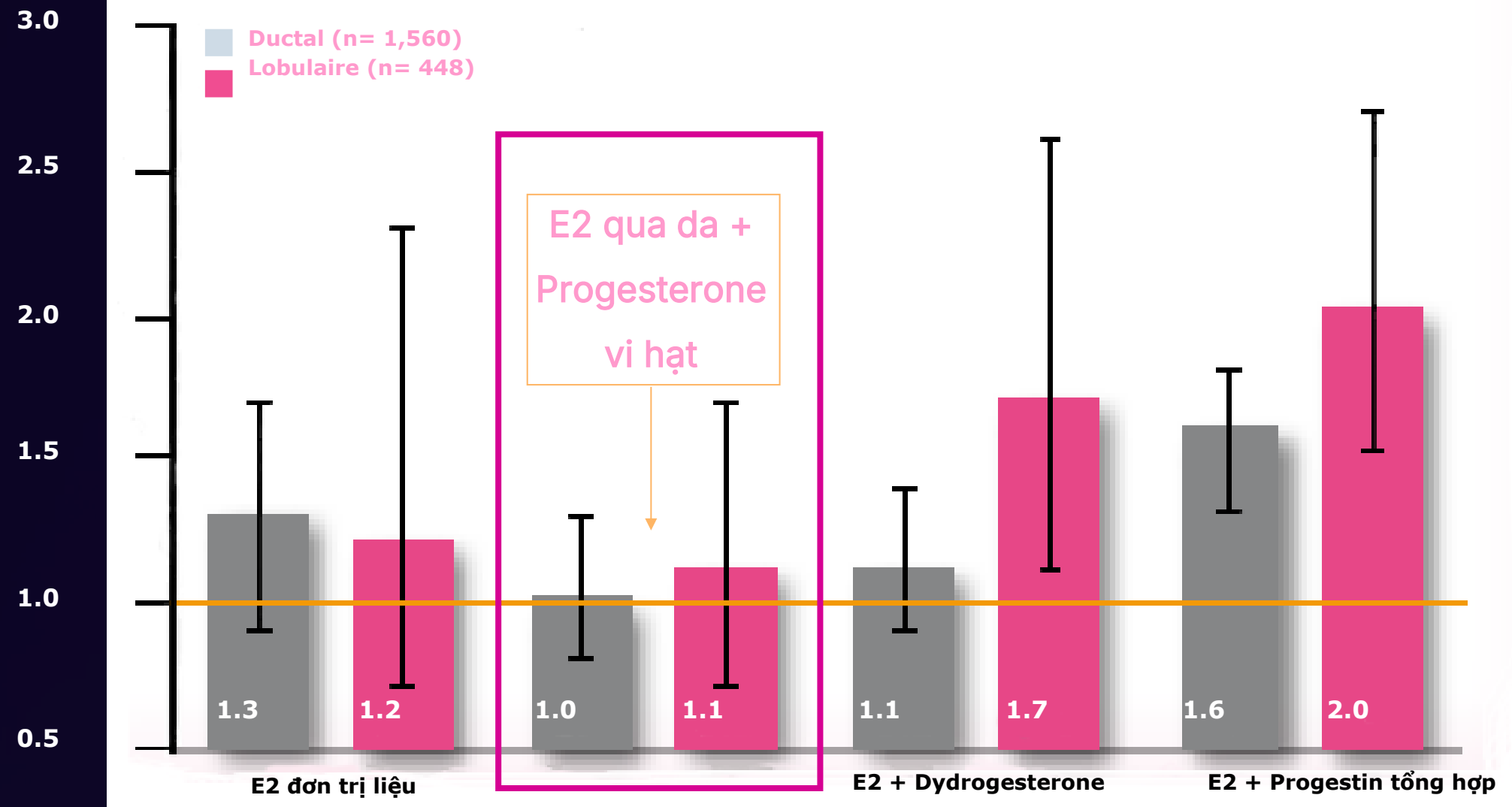
Ít giữ muối + nước, giảm nguy cơ tim mạch và tăng huyết áp

Tác dụng GABA hỗ trợ an thần cho Phụ nữ mãn kinh

So sánh về nguy cơ ung thư vú (mô học) giữa các phác đồ E2 qua da + Progesterone vi hạt đường uống hạn chế thấp nhất NGUY CƠ UNG THƯ

VÚ

RR



Liệu pháp không hormone

Nonhormonal options for management of vasomotor symptoms (Adapted from (North American Menopause Society., 2023) with permission).

Agent	Dose	Comments
Pharmacological		
SNRIs		
Venlafaxine	37.5-150 mg/day	Commence with lowest dose then titrate upwards
Desvenlafaxine	100-150 mg/day	Commence with 50mg/day and titrate upwards
SSRIs		
Paroxetine	7.5 mg/day ¹	Do not use paroxetine concurrently with tamoxifen. Single dose, no titration needed
	10-25 mg/day	
Escitalopram	10-20 mg/day	
Citalopram	10-20 mg/day	Commence with 5-10mg dose then titrate upwards
Other		
Gabapentin	900-2400 mg/day in three divided doses.	Commence with 100-300 mg nighttime dose.
Fezolinetant	45 mg/day ¹	Single dose, no titration needed
Oxybutynin	2.5-5 mg twice daily	Commence with lowest dose then titrate upwards
Clonidine ²	50-150 µg/day in twice daily dosing ¹	Commence with 25 µg twice daily and titrate upwards.
<i>This does not represent the entire list as published in (North American Menopause Society., 2023).</i>		
Non-Pharmacological		
Cognitive behavioural therapy		
Hypnosis		

¹Government approved in some countries for use for vasomotor symptoms

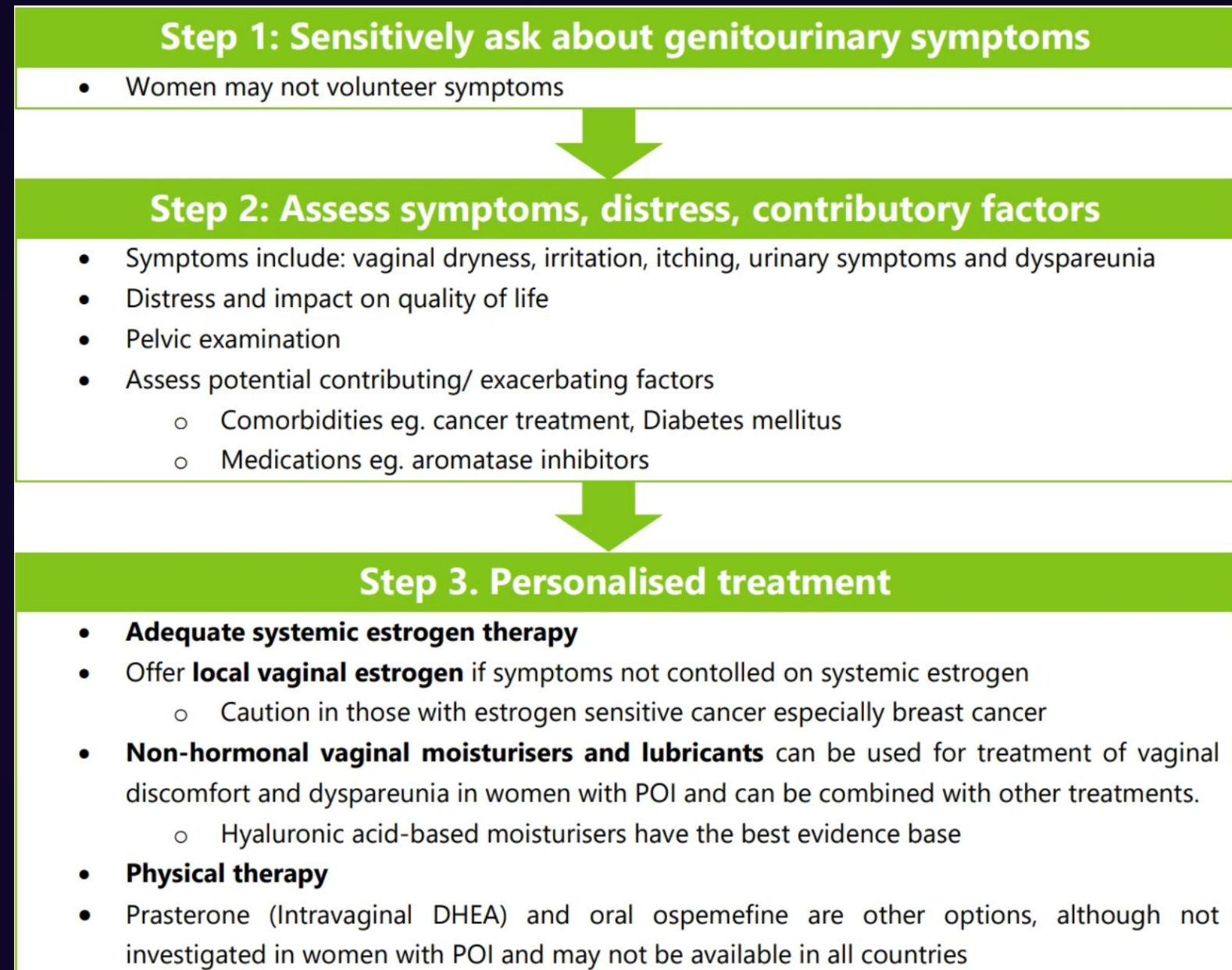
²Clonidine was not included in the original NAMS publication

B. Complementary therapies

- Evidence for benefit for Chinese herbal medicine and acupuncture is limited.
- There is insufficient evidence for other complementary therapies.
- Complementary therapies should not replace HT.

Điều trị triệu chứng niệu niệu sinh dục

ESHRE Guideline on premature ovarian insufficiency 2024



Điều trị rối loạn hoạt động sinh dục

ESHRE Guideline on premature ovarian insufficiency 2024

Step 1: Sensitively ask permission to discuss sexual function

- Screen for sexual concerns



Step 2: Assess current sexual function and genitourinary symptoms

- Sexual response including desire, arousal, orgasm
- Presence of sexual pain
- Genitourinary symptoms such as vaginal dryness
- Other symptoms impacting sexual function eg hot flushes, fatigue
- Sexual and romantic relationships (if applicable)
- Distress and impact on relationship
- Medications (eg aromatase inhibitors, anti-depressants) and co-morbidities (eg. cancer diagnosis, depression) which may impact sexual function



Step 3. Personalised treatment

- **Education** regarding sexual function and factors that can affect it.
- Adequate **systemic estrogen** therapy
- Treat **genitourinary symptoms**
- **Topical 4% aqueous lidocaine** applied for 3 minutes before vaginal intercourse may be effective for dyspareunia related to introital pain
- **Transdermal testosterone** therapy can be considered if **hypoactive sexual desire disorder**.
 - Baseline total testosterone concentration should be evaluated before treatment is started and continue to be measured every 3 to 6 months to avoid overdose, particularly with off label use of male gels. Maintain testosterone level in normal female physiological range. Adverse effects and the effect of the treatment should be evaluated and if no improvement of sexual function is seen after a maximum of 6 months, treatment should be discontinued. Long term safety is unknown.
- **Psychosexual counselling**
- **Physical therapy**

