

DUY TRÌ NỘI TIẾT TỔ NỮ BẰNG CÂY GHÉP MÔ BUỒNG TRỨNG ĐÔNG LẠNH – HƯỚNG ĐIỀU TRỊ MỚI TRONG LIỆU PHÁP NỘI TIẾT

ThS. Huỳnh Trọng Kha, CN. Nguyễn Thị Minh Phượng,
CN. Phạm Thị Kim Ngân, ThS. Phan Thị Kim Anh

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

ĐẶT VẤN ĐỀ

Quá trình suy giảm số lượng nang noãn kéo dài từ giai đoạn thai nhi đến dậy thì và tiếp tục cho đến tuổi mãn kinh. Sự phát triển, chọn lọc, vượt trội và phóng noãn theo chu kỳ sẽ làm mất đi lượng lớn nang noãn và khi phụ nữ ở tuổi mãn kinh, mật độ nang rất thấp (khoảng 1.500 nang noãn nguyên thủy), hầu hết ở trạng thái không hoạt động (Donnez J và cs., 2018; Donnez J và cs., 2013; Liu L và cs., 2002; Liu JP và cs., 2010). Đi kèm với tuổi tác là chất lượng nang noãn kém dần mà đây là một trong những nguồn sản sinh các nội tiết sinh sản chính (estrogen, estradiol, progesterone, androgen,...) cho nữ giới. Do đó, nó có thể là một trong những cơ chế được đưa ra để giải thích cho việc suy giảm khả năng sinh sản và chức năng buồng trứng ở phụ nữ trên 40 tuổi (Donnez J và cs., 2013; Liu L và cs., 2002; Liu JP và cs., 2010). Đồng thời, sự tiếp diễn của quá trình tế bào chết theo chương trình (apoptosis) do lão hóa, sẽ dẫn đến teo buồng trứng và làm giảm khả năng nội tiết ở nữ giới (Donnez J và cs., 2013; Wallace WH và cs., 2010). Ngoài ra, việc suy giảm chức năng nội tiết buồng trứng có thể xảy ra từ khi còn trẻ do hậu quả của liệu pháp y tế như điều trị ung thư bằng phương pháp xạ trị, hóa trị với các tác nhân alkyl hóa gây độc cho tuyến sinh dục hay phẫu thuật buồng trứng đối với bệnh lạc nội mạc tử cung nặng và tái phát (Donnez J và cs., 2012, Donnez J và cs., 2013,

Donnez J và cs., 2017). Việc suy giảm chức năng nội tiết buồng trứng làm tăng khả năng dẫn đến tình trạng làm gia tăng nguy cơ mắc các bệnh loãng xương, tim mạch, tử vong sớm, béo phì, rối loạn chức năng tình dục, sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức (Tao XY và cs., 2016; Eastell R và cs., 2003; Rocca WA và cs., 2014).

Hiện nay, với mức sống và chăm sóc sức khỏe tốt hơn đã góp phần cải thiện và nâng cao tuổi thọ từ 48,3 tuổi năm 1900 lên 80 tuổi năm 2000, đó là nhờ những tiến bộ trong các biện pháp và nỗ lực y tế công cộng (Donnez J và cs., 2020), điều này làm cho phụ nữ dành phần lớn cuộc đời của họ trong thời kỳ mãn kinh. Trong nghiên cứu của Donnez và cộng sự (2020), tác giả nhận thấy rằng khoảng 30 – 50% phụ nữ trên 50 tuổi do sự suy giảm estrogen dẫn đến nguy cơ cao bị gãy xương liên quan đến loãng xương trong suốt quãng đời còn lại của họ, điều đó gây nên gánh nặng về chi phí y tế và mất đi việc làm (Donnez J và cs., 2020). Bối cảnh hiện nay đã đặt ra câu hỏi: Liệu có cách nào để duy trì hoạt động chức năng của buồng trứng lâu dài hơn với mục đích kéo dài tuổi thọ và nâng cao chất lượng cuộc sống cho phụ nữ hay không?

Trước đây, các bệnh lý tuổi mãn kinh được giải quyết bằng liệu pháp hormone thay thế (HRT), bổ sung các nội tiết tố ngoại sinh vào cơ thể, tuy mang lại hiệu quả nhưng một số báo cáo đã chỉ ra rằng HRT có thể làm gia tăng nguy

cơ ung thư vú và các bệnh tim mạch (Lobo và cs., 2014). Một trong những hướng tiếp cận mới hiện nay là đông lạnh và cấy ghép mô buồng trứng nhằm khôi phục chức năng buồng trứng, duy trì hormone sinh dục. Đây được xem như là một chiến lược đầy hứa hẹn và tiềm năng để phục hồi chức năng buồng trứng và duy trì nội tiết tố ở nữ giới.

HẬU QUẢ VIỆC SUY GIẢM NỘI TIẾT TỐ NỮ

Chức năng nội tiết đóng vai trò vô cùng quan trọng đối với nữ giới, việc suy giảm nội tiết tố ở phụ nữ có thể dẫn đến nhiều nguy cơ như triệu chứng vận mạch (vasomotor symptoms), teo niệu sinh dục, loãng xương, bệnh tim mạch, ung thư, các triệu chứng tâm thần, suy giảm nhận thức và các vấn đề tình dục,... Triệu chứng vận mạch là hậu quả của việc cắt giảm estrogen, gây ảnh hưởng đến 75% phụ nữ tiền mãn kinh với những cơn bốc hỏa thường xuyên, tuy nhiên các cơ chế vẫn chưa được hiểu rõ. Điều này không chỉ làm ảnh hưởng công việc, làm gián đoạn các hoạt động hàng ngày mà còn làm gián đoạn giấc ngủ của họ (Schiff I và cs., 1979). Suy giảm nội tiết tố còn gây teo cơ quan sinh dục dẫn đến khô và ngứa âm đạo, đái buốt, đái gắt, những điều này ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống và vấn đề tình dục cho phụ nữ. Ngoài ra, phụ nữ sau mãn kinh dễ bị loãng xương nguyên phát và mức estrogen thấp được cho là nguyên nhân chính dẫn đến mất chất khoáng trong xương, làm cấu trúc xương bị suy thoái và gia tăng nguy cơ gãy xương (Ji MX và cs., 2015). Bên cạnh đó, thiếu hụt các hormone buồng trứng cũng liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch ở phụ nữ lớn tuổi, đây là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới (Giordano S và cs., 2015). Vấn đề đáng lo ngại khác khi hoạt động buồng trứng suy giảm là bệnh nhân phải đối mặt với trầm cảm. Sự suy giảm nồng độ estrogen có thể làm giảm nồng độ các chất dẫn truyền thần kinh như serotonin và norepinephrine góp phần gây ra trầm cảm

(Steiner M và cs., 2003). Ở phụ nữ, sự thay đổi về nồng độ estrogen và progesterone còn gây giảm melatonin, ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ. Tình trạng mất ngủ xảy ra ở 40 – 50% phụ nữ trong giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh (Soares CN và cs., 2004). Các báo cáo cũng cho thấy tỷ lệ ngưng thở khi ngủ tăng theo độ tuổi, tăng từ 6,5% ở phụ nữ 30 – 39 tuổi lên 16% ở phụ nữ 50 – 60 tuổi. Điều này được cho là hệ lụy của việc giảm progesterone – một hormone liên quan đến kích thích quá trình hô hấp (Miller EH và cs., 2004).

Béo phì cũng là vấn đề đáng lo ngại cho phụ nữ bị suy giảm chất lượng buồng trứng. Bình thường, estrogen do buồng trứng tiết ra có thể tác động lên một số adipokine được sản xuất bởi tế bào mỡ. Estrogen làm tăng độ nhạy với leptin bằng cách kiểm soát sự biểu hiện của các thụ thể đặc hiệu với leptin để điều chỉnh sự cân bằng năng lượng ở vùng dưới đồi bằng cách tạo ra hiệu ứng biếng ăn và nó cũng có tác dụng phân giải mỡ, do đó giảm estrogen khiến quá trình điều hòa bị ảnh hưởng, từ đó có thể dẫn đến béo phì (Ladyman SR và cs., 2005). Tình trạng béo phì phần lớn ở eo, nội tạng,... nếu kéo dài có thể dẫn đến gia tăng nguy cơ mắc ung thư vú và các bệnh liên quan đối với phụ nữ sau mãn kinh (Rose và cs., 2010).

HIỆU QUẢ PHƯƠNG PHÁP TRỮ MÔ BUỒNG TRỨNG

Đông lạnh và cấy ghép mô buồng trứng đã được nghiên cứu gần 50 năm trước. Tuy nhiên, nó mất gần 30 năm mới dần hoàn thiện quy trình và có kết quả khả quan như hiện giờ (Kenny và cs., 2012). Kể từ báo cáo đầu tiên của Donnez và cộng sự (2004) về sự ra đời thành công của đứa trẻ từ trữ mô buồng trứng, hàng loạt các thành công khác đã được công bố. Việc cấy ghép mô buồng trứng đã đông sau đó đã giúp phục hồi chức năng nội tiết buồng trứng của bệnh nhân và dẫn đến sự ra đời của hơn 130 trẻ em trên toàn thế giới với một nửa số trẻ em được sinh ra từ thụ thai tự nhiên (Gellert SE và cs., 2018; Donnez

J và cs., 2017; Kristensen SG và cs, 2018). Tỷ lệ sống sau phẫu thuật khoảng 30 – 70% (Qingquan Shi, 2017). Hoạt động chức năng của buồng trứng sau cấy ghép có thể duy trì từ 1 – 10 năm tùy vào tuổi và chất lượng mảnh buồng trứng của bệnh nhân (Andersen và cs., 2012; Jensen và cs., 2015).

HIỆU QUẢ ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP CẤY GHÉP MÔ BUỒNG TRỨNG TRONG DUY TRÌ NỘI TIẾT

Một trong những dấu hiệu nhận biết quá trình cấy ghép mô buồng trứng thành công là sự hồi phục chức năng nội tiết và hình ảnh nang noãn phát triển qua siêu âm. Thông qua mô hình động vật cũng như nhiều trường hợp lâm sàng, việc phục hồi chức năng nội tiết sau khi cấy ghép mô buồng trứng tự thân và có thể duy trì hơn 7 năm sau khi tái cấy ghép mô buồng trứng trữ lạnh – rã đông (Andersen và cs., 2015; Dolmans, 2015; RBMO, 2018)). Khi chức năng nội tiết được duy trì có thể ngăn ngừa được các tình trạng liên quan tới thời kỳ mãn kinh ở phụ nữ (loãng xương, các vấn đề tim mạch, rối loạn chức năng tình dục, trầm cảm, v.v.) có thể ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của phụ nữ.

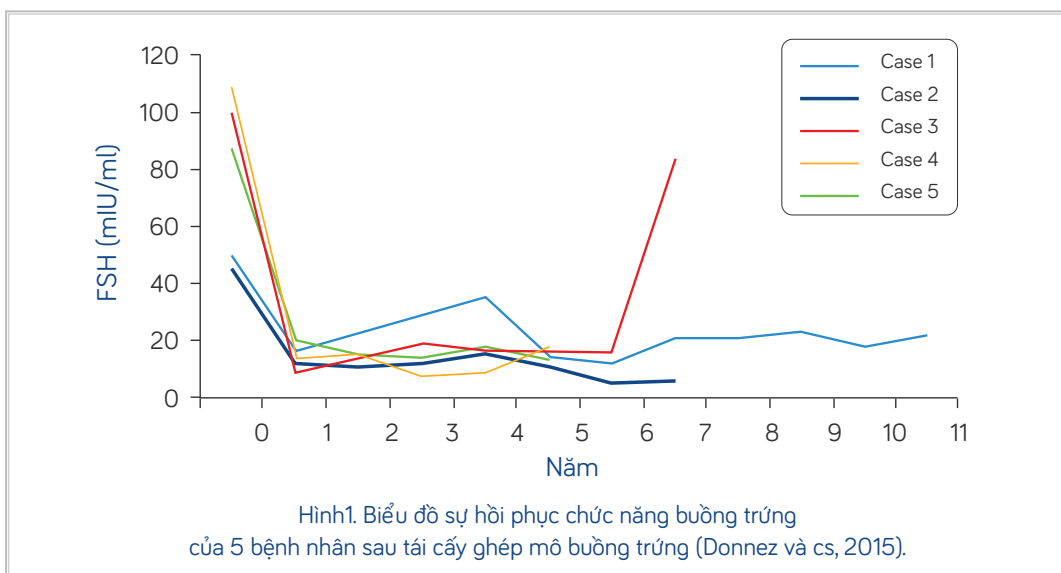
Ứng dụng trữ mô buồng trứng với mục đích duy trì nội tiết tố đã được Callejo và cộng sự báo cáo lần đầu tiên vào năm 2001 ở 4 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu được ghép mô buồng trứng tự thân tại các vị trí như ở dưới da cánh tay hoặc ở vùng bụng. Sự hồi phục chức năng nội tiết được quan sát ở hai trên ba trường hợp được tìm thấy sau 4 – 5 tháng sau cấy ghép, tuy nhiên chỉ duy trì được trong một thời gian ngắn. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân tham gia đều ở độ tuổi 45 – 49 và dự trữ buồng trứng dường như đã cạn kiệt, đây có thể là một trong những nguyên nhân dẫn tới kết luận có thể các mảnh ghép sẽ không có tuổi thọ cao để thay thế đầy đủ cho sự duy trì chức năng nội tiết của bệnh nhân (Callejo và cs., 2001).

Sau đó, Kim và cộng sự (2012) cho thấy rằng trong nghiên cứu của ông thì chức năng nội tiết được phục hồi ở tất cả bệnh nhân vào khoảng 12 đến 20 tuần sau khi cấy ghép. Mức độ hormone hàng tháng được theo dõi cho đến khi có sự ngừng hoạt động của chức năng nội tiết. Bốn bệnh nhân đã trải qua lần cấy ghép thứ hai từ 1 đến 2 năm sau lần cấy ghép đầu tiên. Thời gian hoạt động của chức năng nội tiết sau lần cấy ghép thứ hai dài hơn nhiều (9 – 84 tháng) và kết quả lần cấy ghép dài nhất kéo dài 7 năm (FSH=9,5, E2=108). Tương tự, trong nghiên cứu vào năm 2015 của nhóm Donnez và cộng sự, năm phụ nữ được trữ lạnh mô buồng trứng 22 tuổi (trung bình 19 tuổi) trước khi trải qua hóa trị. Hoạt động của buồng trứng phục hồi trong khoảng 6 – 7 năm và có thể kéo dài tới 12 năm nếu thực hiện tái cấy ghép các mô buồng trứng (Hình 1).

Gần đây, Sheshpari và cộng sự (2019) đã tiến hành lựa chọn và phân tích tổng hợp 29 nghiên cứu từ 1192 nghiên cứu hồi cứu trước đó về chức năng buồng trứng, khả năng sinh sản và kết quả sinh sản sau khi cấy ghép mô buồng trứng. Kết quả cho thấy rằng, nhìn chung 70% bệnh nhân được cấy ghép mô buồng trứng đã phục hồi chức năng buồng trứng và nội tiết, bên cạnh đó tăng trưởng nang noãn và tỷ lệ có thai sau cấy ghép trung bình là 52%. Bên cạnh đó, một tín hiệu đáng mừng với nhóm bệnh nhân ung thư, tỷ lệ phục hồi chức năng nội tiết đạt khoảng 92,9% sau 3,5 đến 6,5 tháng cấy ghép. Bằng những kết quả hiện nay, việc sử dụng mô buồng trứng đông lạnh với mục đích duy trì nội tiết tố có thể là một liệu pháp đáng mong đợi trong tương lai.

HẠN CHẾ CỦA PHƯƠNG PHÁP

Tuy trữ mô buồng trứng hiện đang là một trong những hướng ứng dụng tiềm năng trong tương lai nhưng vẫn phải đối mặt với một số hạn chế. Tuổi thọ và thiếu máu cục bộ trong mảnh mô buồng trứng sau cấy ghép là yếu tố rất được quan tâm, đây là nguyên nhân dẫn đến tình trạng bất hoạt khoảng 70% nang noãn sau cấy



ghép. Hiện nay, một số nghiên cứu chỉ ra rằng bổ sung các yếu tố tạo mạch máu, hay chất chống oxy hóa để tăng khả năng sản sinh mạch máu mới, hạn chế tình trạng thiếu máu cục bộ sau khi cấy ghép vào cơ thể là điều cần nghiên cứu thêm (Yang và cs., 2008, Rahimi, 2010).

Đối với nhóm bệnh nhân ung thư, việc bảo quản mô buồng trứng và tái cấy ghép có nguy cơ tái tạo các tế bào ác tính vào cơ thể, đặc biệt trong các trường hợp bệnh nhân ung thư buồng trứng, máu trắng hay một số bệnh ung thư ác tính khác có khả năng di căn tới buồng trứng (Smitz và cs., 2010). Để hạn chế được trường hợp này cần thực hiện các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, sàng lọc các dấu ấn sinh học điển hình, hóa mô miễn dịch hay ghép dị loài để kiểm tra nhằm hạn chế tối thiểu việc đưa các tế bào ung thư ác tính vào lại cơ thể người bệnh (Rosendahl và cs., 2010; Rosendahl và cs., 2011).

Hiện nay, mặc dù đã được thực hiện thường quy ở 12 quốc gia ở châu Âu, ước tính thực hiện khoảng 2.500 – 6.500 ca mỗi năm nhưng các quy trình vẫn chưa thực sự tối ưu đạt hiệu quả cao và cũng như việc đầu tư cho trang thiết bị, đào tạo nhân viên được xem là một trong những thách thức lớn cho kỹ thuật này (Van der Ven và cs., 2016; Jiaojiao và cs., 2021).

KẾT LUẬN

Trữ mô buồng trứng đã áp dụng thành công trên toàn thế giới với mục đích bảo tồn khả năng sinh sản ở những bệnh nhân mắc ung thư hoặc trì hoãn mang thai, bên cạnh đó việc cấy ghép mô buồng trứng cũng được ứng dụng như một liệu pháp duy trì nội tiết tố ở nữ giới. Tuy nhiên, việc ứng dụng cấy ghép mô buồng trứng như một liệu pháp duy trì nội tiết tố ở nữ giới cần thêm nhiều dữ liệu hơn nữa để có thể tối ưu hóa quy trình, nâng cao hiệu quả điều trị. Hy vọng trong tương lai liệu pháp này có thể phát triển và khắc phục được một số nhược điểm của liệu pháp trước đây, cũng như phát triển thêm nhiều lợi ích hơn nữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Wallace, W. H. B., & Kelsey, T. W. (2010). Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PloS one*, 5(1): e8772.
- Donnez J, Dolmans MM (2013). Fertility preservation. *Nat Rev Endocrinol*, (9):735–49.
- Liu L, Keefe DL (2002). Ageing-associated aberration in meiosis of oocytes from senescence-accelerated mice. *Hum Reprod*, (17):267–85.
- Liu JP, Li H (2010). Telomerase in the ovary. *Reproduction*, (140):215–22.
- Donnez J, Dolmans MM (2017). The ovary from conception to death *Fertil Steril*, (108):594–595.
- Donnez J, et al (2012). Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. *Fertil Steril* 2012, (98):720–5.
- Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT (2014). Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol*, (389):7–12.
- Donnez, J., & Dolmans, M.-M. (2020). Natural hormone replacement therapy after menopause by ovarian tissue transplantation. *Managing the Menopause*, 48–58.