

BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN CHO CÁC PHỤ NỮ BỊ UNG THƯ VÚ: NUÔI TRƯỞNG THÀNH NOÃN NON TRONG ống NGHIỆM VÀ TRỮ NOÃN

ThS. Trần Hà Lan Thanh

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

Ung thư vú là một loại khối u ác tính thường gặp ở phụ nữ độ tuổi sinh sản, với hơn 10% trường hợp mắc mới được chẩn đoán ở phụ nữ trẻ tuổi (<40 tuổi). Đối với những người phụ nữ trẻ tuổi chưa lập gia đình, thì việc điều trị kéo dài sẽ ảnh hưởng làm buồng trứng bị mất chức năng gây vô sinh do hóa trị gây độc đến hormone gonadotropin cùng với sự già hóa buồng trứng. Do đó, cần bảo tồn khả năng sinh sản của những người phụ nữ độc thân bị ung thư vú. Bài viết này sẽ trình bày về phương pháp trữ noãn chưa trưởng thành để bảo tồn khả năng sinh sản cho các phụ nữ độc thân bị ung thư vú.

BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN CỦA PHỤ NỮ BỊ UNG THƯ VÚ

Các phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản ở các trường hợp bị ung thư vú giai đoạn đầu: trữ lạnh phôi, trữ lạnh noãn trưởng thành, trữ mô buồng trứng, trữ noãn chưa trưởng thành, sử dụng chất ức chế buồng trứng GnRH đồng vận. Mỗi phương pháp có ưu và nhược điểm khác nhau (Vuković và cs., 2019). Ung thư vú rất nhạy cảm với gonadotropin, do đó khi thực hiện bảo tồn khả năng sinh sản nên hạn chế kích thích buồng trứng.

Phương pháp trữ lạnh phôi hoặc noãn trưởng thành là phương pháp phổ biến nhất để bảo tồn khả năng sinh sản, nhưng cần phải kích thích buồng trứng có kiểm soát để thu nhận noãn trưởng thành, điều này làm trì hoãn việc bắt đầu hóa trị ít nhất 15 ngày. Hơn nữa, nồng

độ estrogen trong huyết thanh sẽ khá cao sau khi kích thích buồng trứng, điều này có thể gây bất lợi trong việc điều trị khối u nhạy cảm với hormone như ung thư vú.

Trữ mô buồng trứng có thể giải quyết các bất lợi của 2 phương pháp trên như cần phải phẫu thuật để thu nhận buồng trứng, và vẫn tiềm ẩn nguy cơ các tế bào ác tính có thể tái phát triển trong mô buồng trứng sau khi cấy ghép. Ngoài ra, hiệu quả thành công còn phụ thuộc vào dự trữ buồng trứng của bệnh nhân, nên phương pháp này không được khuyến nghị ở bệnh nhân >35 tuổi.

Trữ lạnh noãn chưa trưởng thành hoặc noãn non trưởng thành in vitro là một phương pháp đầy hứa hẹn để bảo tồn khả năng sinh sản cho các bệnh nhân ung thư vú. Phương pháp này không cần kích thích buồng trứng hoặc chỉ cần kích thích nhẹ 3 – 5 ngày, linh động không cần phụ thuộc vào chu kỳ kinh nguyệt, vì thế có thể bắt đầu điều trị ung thư sớm hơn (Vuković và cs., 2019; Lee và cs., 2014).

TRỮ NOÃN CHƯA TRƯỞNG THÀNH

Trữ lạnh noãn chưa trưởng thành (immature oocyte cryopreservation) hoặc noãn non trưởng thành in vitro là một phương pháp đầy hứa hẹn để bảo tồn khả năng sinh sản cho các bệnh nhân ung thư vú.

Trữ lạnh noãn đã được áp dụng như một kỹ thuật thường quy trong trung tâm điều trị thụ

tinh ống nghiệm. Có 2 phương pháp trữ lạnh noãn là đông lạnh chậm và thủy tinh hóa. Tuy nhiên, phương pháp thủy tinh hóa cải thiện được tỷ lệ sống của noãn sau rã đông hơn so với đông lạnh chậm, và tỷ lệ thụ tinh và làm tổ tương đương so với noãn tươi (Sciorio and Anderson, 2020). Đã có hơn 1.000 trẻ khỏe mạnh được chào đời từ noãn trữ lạnh và chưa ghi nhận bất thường bẩm sinh.

Với mục đích áp dụng một phác đồ an toàn và hiệu quả để thu nhận số lượng noãn khả quan để bảo tồn cho bệnh nhân ung thư vú, thì đã có nhiều nghiên cứu được thực hiện. Theo nghiên cứu năm 2016, 248 bệnh nhân ung thư vú, 18 – 40 tuổi so sánh hiệu quả trữ noãn thu nhận từ pha nang noãn ($n=127$ bệnh nhân) và pha hoàng thể ($n=121$ bệnh nhân) (Grynberg và cs., 2016). Các noãn non thu nhận sau 36h tiêm hCG và được nuôi IVM 24h trong môi trường có bổ sung 20% huyết tương của mẹ, 0,75 UI/ml FSH và 0,75 UI/ml LH. Kết quả ghi nhận là không có sự khác biệt về số noãn chọc hút ($9,3 \pm 0,7$ so với $11,1 \pm 0,8$), số noãn trưởng thành sau IVM ($5,9 \pm 0,4$ so với $6,8 \pm 0,5$) và số noãn trữ lạnh ($6,2 \pm 0,4$ so với $6,8 \pm 0,5$) giữa pha nang noãn so với pha hoàng thể. Do đó, rất thuận lợi cho bệnh nhân sắp xếp linh động thời gian để trữ noãn trong khi điều trị ung thư mà không cần phụ thuộc vào chu kỳ kinh nguyệt (Grynberg và cs., 2016; Berwanger và cs., 2012). Chính vì thế, phác đồ “Random Start” được phát triển để giảm thiểu thời gian trì hoãn điều trị ung thư cho bệnh nhân. Bệnh nhân sẽ được tiêm FSH để kích thích sự phát triển của nhiều nang noãn ở bất kỳ pha nào của chu kỳ kinh nguyệt (Sciorio và Anderson, 2020). Các bệnh nhân ung thư vú muốn trữ noãn non sẽ được thực hiện phác đồ “Random Start” tiêm FSH 3 – 5 ngày. Các noãn non sẽ được chọc hút sau khi tiêm mũi khởi phát trưởng thành noãn (hCG) 36 giờ theo phác đồ IVM – hCG hoặc không có tiêm hCG theo phác đồ IVM – CAPA thì chọc hút sau 42 – 46 giờ tính từ mũi tiêm FSH cuối. Đồng thời, để hạn chế nồng độ estrogen tăng do kích thích nhẹ

buồng trứng cho các bệnh nhân bị ung thư nhạy cảm với hormone (trong đó có ung thư vú), thì chất ức chế aromatase (enzyme xúc tác cho quá trình chuyển đổi testosterone thành estrogen) là letrozole được sử dụng mà không ảnh hưởng đáp ứng buồng trứng và chất lượng noãn.

Khi chọc hút, sẽ thu nhận các noãn non, bao gồm noãn ở giai đoạn túi mầm (germinal vesicle – GV) và kỳ giữa của giảm phân I (metaphase I – MI). Các noãn này sẽ có 2 hướng tiếp cận: (1) nuôi IVM trước rồi trữ noãn trưởng thành, (2) trữ noãn non sau khi rã ra mới nuôi IVM.

HIỆU QUẢ CỦA TRỮ NOÃN

Trữ noãn non rồi khi sử dụng điều trị thụ tinh ống nghiệm thì nuôi trưởng thành hay nuôi noãn non trưởng thành rồi trữ lạnh ? Đó là câu hỏi được đặt ra khi áp dụng phương pháp trữ noãn chưa trưởng thành cho các bệnh nhân bị ung thư vú.

Theo giả thuyết, các noãn GV có nhân được bao bọc bởi màng và có thoi vô sắc không bị nhạy cảm với nhiệt độ và hóa chất nên sẽ ít bị tổn thương hơn sau khi trữ – rã khi so với các noãn MII. Hơn nữa, việc trữ lạnh các noãn GV sẽ hạn chế nguy cơ lệch bội do trữ lạnh, nhờ việc giải nén NST trong giai đoạn diplotene của kỳ trung gian giảm phân I nên có thể ngăn cản việc sắp xếp lỗi của NST. Ngược lại, giả thuyết khác cho rằng noãn GV người sẽ bị tổn thương đặc biệt bởi trữ lạnh do mất quá trình acetyl hóa vi ống, đây là quá trình cần thiết tăng tính ổn định cho vi ống. Việc trữ lạnh noãn GV cũng có thể ảnh hưởng đến việc tái phân bố của các hạt vỏ, mạng lưới nội chất trơn và ty thể trong quá trình trưởng thành của noãn. Mặc dù, thoi vô sắc giảm phân có thể phục hồi sau rã đông, nhưng các tổn thương trên những bào quan trên thì có thể vẫn tồn tại (Lee và cs., 2014).

Theo bằng chứng khoa học, khi phân tích các noãn non người trữ – rã bằng hệ thống kính hiển vi điện tử (Transmission electron microscopy – TEM), thấy có sự sụt giảm lớp vi nhung mao, gia tăng hình thành không bào, các phức hợp

túi – ty thể (mitochondria – vesicle complexes), cụm ty thể – mạng lưới nội chất trơn. Việc thay đổi các siêu cấu trúc, có thể ảnh hưởng đến nồng độ mRNA bên trong noãn, dẫn đến tăng sự “căng thẳng” và quá trình apoptosis liên quan đến biểu hiện gen của các noãn non người trữ – rã. Điều này, có thể lý giải một phần tại sao tỷ lệ trưởng thành sau IVM của noãn non trữ – rã thấp (Khalili và cs., 2017). Ngoài ra, noãn GV trữ – rã sẽ bị bất thường nhiễm sắc thể và vi ống, như không tác động xấu đến tập dữ liệu methyl hóa DNA (Sirait và cs., 2022).

Hơn nữa, những noãn non đều tách tế bào cumulus trước khi trữ trong hầu hết các nghiên cứu. Các noãn non tách sạch tế bào cumulus vẫn có thể trưởng thành khi nuôi IVM sau khi trữ – rã. Sự hiện diện các tế bào cumulus sẽ giữ vai trò hỗ trợ cung cấp chất dinh dưỡng giúp noãn trưởng thành trong in vivo và in vitro. Do đó, nếu muốn cải thiện tỷ lệ trưởng thành của noãn non sau IVM thì phải trữ nguyên cụm noãn non – tế bào cumulus. Tuy nhiên, khi trữ lạnh cụm noãn – tế bào cumulus bị hạn chế do không có khả năng bảo tồn các tương tác động học cao giữa noãn với tế bào cumulus, điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng thâm nhập của chất bảo vệ đông lạnh vào cụm noãn – tế bào cumulus. Ngoài ra, khi phân tích các noãn GV còn nguyên cụm cumulus trữ – rã ghi nhận có sự tổn thương các cầu nối xuyên màng trong suốt (tranzonal projection – TZP) và vi ống trên mô hình noãn khi và có sự mất TZP ở các noãn chuột trữ – rã (Khalili và cs., 2017).

Ngoài ra, cũng có một số nghiên cứu về hiệu quả trữ lạnh noãn non trước và sau khi nuôi IVM ở cả phương pháp đông lạnh chậm và thủy tinh hóa. Tỷ lệ trưởng thành của nhóm noãn nuôi IVM sau trữ lạnh thấp hơn đáng kể khi so với nhóm noãn non nuôi IVM trước trữ, điều này có thể bị ảnh hưởng bởi quá trình trữ rã. Theo nghiên cứu của Joseph và cộng sự (2013), các noãn non (GV+MI) sau khi tách sạch tế bào cumulus được nuôi IVM 24 giờ (trong môi trường Quinn's Advantage Cleavage Medium

bổ sung 5% albumin huyết thanh người, 100 mIU/mL hCG và 75 mIU/mL FSH) trước hoặc sau khi trữ lạnh. Kết quả ghi nhận tỷ lệ trưởng thành của nhóm noãn nuôi IVM trước trữ cao hơn đáng kể so với nhóm noãn non nuôi IVM sau trữ lạnh (63,8% so với 33,3%, $p < 0,05$) (Lee và cs., 2013). Tương tự, như kết quả của nghiên cứu Molina và cộng sự (2016), tỷ lệ noãn trưởng thành in vitro của nhóm noãn GV nuôi IVM trước trữ lạnh là cao hơn (83,7%) khi so với nhóm noãn GV nuôi IVM sau trữ lạnh (56,6%), và tỷ lệ sống sau rã giữa 2 nhóm noãn là như nhau. Các nghiên cứu khác cũng đều cho thấy tỷ lệ trưởng thành sau IVM của noãn tươi cao hơn noãn trữ; tương tự tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi giai đoạn phân chia và phôi nang của noãn non nuôi IVM trước trữ cao hơn so với nhóm noãn non nuôi IVM sau trữ lạnh (Lee và cs., 2014; Sirait và cs., 2022).

Do đó, cung cấp bằng chứng đủ mạnh để khuyến nghị nên nuôi trưởng thành noãn rồi mới trữ lạnh bằng phương pháp thủy tinh hóa sẽ gia tăng tỷ lệ sống của noãn sau rã và tỷ lệ thụ tinh (Sirait và cs., 2022).

ĐIỀU TRỊ THỤ TINH ỒNG NGHIỆM CHO PHỤ NỮ UNG THƯ VÚ

Sau khi đã điều trị được ung thư thì những phụ nữ muốn có con có thể làm thụ tinh trong ống nghiệm. Các noãn trưởng thành MII sẽ được rã đông và thực hiện thụ tinh bằng kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI). Tỷ lệ sống của noãn trữ – rã là 89,2 – 100% và đã có trẻ sinh sống từ noãn trữ thủy tinh hóa. Theo các nghiên cứu đã chứng minh tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi ngày 3, ngày 5 không khác biệt khi so với noãn tươi. Theo Oktay và cộng sự (2006), đã báo cáo tỷ lệ trẻ sinh sống trên số noãn trữ – rã là 6,6%. Nghiên cứu Cobo và cộng sự (2018), 6.362 phụ nữ trữ noãn bảo tồn khả năng sinh sản (1.172 phụ nữ với lý do ung thư và 5.289 phụ nữ trữ noãn xã hội), cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn tăng từ 15,8% khi có 5 noãn trữ lên 32% khi có 8 noãn trữ. Ở phụ

nữ ≤ 35 tuổi có 10 – 15 noãn trữ thì tỷ lệ thành công là 42,8% và 69,8%. Tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn cao nhất (94,4%) khi có số noãn trữ là 24 noãn. Đồng thời, cũng ghi nhận tỷ lệ làm tổ, thai diễn tiến và tỷ lệ trẻ sinh sống từ nguồn noãn trữ ở các trường hợp bảo tồn khả năng sinh sản do ung thư thấp hơn so với các trường hợp trữ noãn xã hội muốn trì hoãn thời gian sinh con, mặc dù tỷ lệ sống sau rã là như nhau. Theo một nghiên cứu khác đã đưa ra đề nghị rằng để có ít nhất một phôi nang nguyên bội có thể chuyển thì phải trữ 9 – 13 noãn MII (Esteves và cs., 2019). Với các dữ liệu này có thể làm cơ sở để bác sĩ lâm sàng tiên lượng tỷ lệ thành công và lên kế hoạch trữ noãn cho bệnh nhân (Sciorio và Anderson, 2020). Tóm lại, kết cục lâm sàng sau điều trị thụ tinh trong ống nghiệm của noãn trữ – rã là tương đương so với noãn tươi. Ngoài ra, ghi nhận không tăng nguy cơ các biến cố bất lợi trong kết quả sản khoa và chu sinh từ noãn trữ – rã. Tuy nhiên, dữ liệu về các phụ nữ sau khi điều trị ung thư mang thai và sinh con từ noãn trữ vẫn còn hạn chế.

Ở những người phụ nữ bị ung thư vú do đột biến BRAC1 hoặc BRAC2 có thể di truyền sang con cái với nguy cơ khoảng 50%. Vì thế, sau khi tạo phôi thì cần xét nghiệm di truyền tiền làm tổ phát hiện bệnh đơn gen (PGT-M) để loại những phôi có đột biến gen BRAC 1, BRAC 2 (Sciorio và Anderson, 2020). Năm 2003, hiệp hội Sinh sản và phôi học châu Âu đã chấp nhận xét nghiệm di truyền cho các bệnh di truyền do đa yếu tố như ung thư vú và các ung thư khác. BRAC1, BRAC2 là thành viên của họ protein ATM (ataxia teleangiectasia mutation) tham gia vào việc phát hiện và sửa chữa những tổn thương DNA mạch đôi. Nếu chức năng của ATM bị thiếu hụt sẽ làm quá trình sửa chữa sai hỏng DNA và điều khiển điểm kiểm soát (checkpoint) của chu trình tế bào, điều này sẽ gây ra ung thư. Gen BRCA1 cũng biểu hiện cao ở tế bào mầm và phôi nang, chứng tỏ protein BRCA1 giữ vai trò cần thiết trong quá trình sinh giao tử và phôi. Khi các noãn trong nang nguyên thủy mang đột

biết BRAC thì sẽ tích lũy các tổn thương DNA theo thời gian, khiến các nang noãn này sẽ thoái hóa mất, dẫn đến giảm dự trữ buồng trứng. Đã có nghiên cứu ghi nhận ở những phụ nữ bị đột biến BRAC1 có liên quan đến số lượng nang nguyên thủy thấp hơn và nồng độ AMH thấp hơn so với nhóm đối chứng; trong khi không có ghi nhận trên đột biến BRAC2. Do gen BRAC1, BRAC2 di truyền trội trên NST thường, nên khoảng 50% số phôi thực hiện PGT-M sẽ cho kết quả dương tính mang đột biến và sẽ bị hủy bỏ. Dường như, PGT-M phát hiện đột biến BRAC chỉ thích hợp cho các phụ nữ bị ung thư vú trẻ tuổi, do số lượng phôi tạo ra sau thụ tinh ống nghiệm có thể giảm dần theo độ tuổi của phụ nữ lúc thu nhận noãn. Theo các nghiên cứu ý kiến của những phụ nữ ung thư vú thì chỉ có một số phụ nữ xem xét lựa chọn PGT-M đột biến BRCA (Ormondroyd và cs., 2012; Dekeuwer và cs., 2013). Gần đây, thì tỷ lệ đồng ý thực hiện PGT-M ở các phụ nữ mang đột biến BRAC đã cao hơn trước, như theo một khảo sát của Chan và cộng sự (2017) trên 1.081 phụ nữ thì có hơn 50% đồng ý, với lý do là cặp vợ chồng này muốn bảo vệ con cái của họ không bị ảnh hưởng về thể chất và tâm lý của đột biến BRCA.

KẾT LUẬN

Bảo tồn khả năng sinh sản ở những phụ nữ bị ung thư vú độc thân sẽ giúp lưu trữ lại các noãn trước khi điều trị ung thư. Theo các bằng chứng hiện tại, thì phương pháp bảo tồn được khuyến nghị ở những phụ nữ bị ung thư vú là nên nuôi trưởng thành noãn non (GV, MI) lên noãn MII rồi trữ lạnh bằng kỹ thuật thụ tinh hóa nhằm hạn chế sự ảnh hưởng của kích thích buồng trứng có kiểm soát. Sau khi điều trị ung thư xong, những người phụ nữ này có thể có con khỏe mạnh nhờ thụ tinh trong ống nghiệm từ noãn trữ rã; kết hợp thực hiện xét nghiệm PGT-M để loại những phôi có đột biến gen BRAC1, BRAC2.

 Mời xem tiếp
ở trang 26