

LỰA CHỌN PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG HIỆU QUẢ Ở TRƯỜNG HỢP BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN

BS. Mai Đức Tiến, BS. Võ Văn Cường

Đơn vị hỗ trợ sinh sản IVFMD FAMILY

GIỚI THIỆU

Bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ đã trở thành một phần quan trọng trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. Ở những phụ nữ với các chẩn đoán về ung thư mà can thiệp điều trị có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng sinh sản; ở những phụ nữ với những bệnh lý nội khoa, phụ khoa, chuyển hóa và di truyền mà có thể làm suy giảm sớm chức năng sinh sản thì rất cần đến các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản để bảo tồn khả năng sinh sản cho tương lai.

Bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ là những trường hợp trữ noãn, trữ phôi, trữ mô buồng trứng trước một can thiệp điều trị hoặc một bệnh lý mà có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến chức năng sinh sản. Trữ mô buồng trứng kết hợp với kỹ thuật trưởng thành noãn trong ống nghiệm hiện vẫn đang còn bàn luận và nghiên cứu vì sự khó khăn trong kỹ thuật cũng như kết quả điều trị về số noãn trưởng thành thu được và tỷ lệ thai chưa cao. Đối với những trường hợp trữ noãn và trữ phôi ở những đối tượng này, phác đồ kích thích buồng trứng cũng có sự khác biệt so với các đối tượng khác. Bài viết nhằm phân tích đánh giá các phác đồ kích thích buồng trứng ở đối tượng phụ nữ bảo tồn khả năng sinh sản.

PHÁC ĐỒ LỰA CHỌN: GnRH ANTAGONIST – PHÁC ĐỒ NGẮN NGÀY HAY GnRH AGONIST – PHÁC ĐỒ DÀI NGÀY?

Phác đồ GnRH antagonist – phác đồ ngắn

ngày có nhiều thuận lợi do thời gian dùng thuốc kích thích ngắn và cho phép khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH agonist đối với những trường hợp đáp ứng quá mức với kích thích buồng trứng nhằm giảm nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng. Phác đồ ngắn ngày hoàn toàn phù hợp với trường hợp bảo tồn sinh sản khẩn cấp mà thời gian cần thiết để can thiệp điều trị là tối khẩn. Phác đồ dài ngày có thể được nghĩ tới, ưu tiên cho một số chỉ định ở đối tượng cần bảo tồn khả năng sinh sản mà thời gian về việc kích thích buồng trứng không quá khẩn cấp.

Theo một báo cáo của Bosch và cộng sự năm 2020, được lấy dữ liệu từ hai tổng quan hệ thống bao gồm 33 nghiên cứu và 14 khảo sát về các trường hợp kích thích buồng trứng ở nhóm bệnh nhân ung thư có kích thích buồng trứng nhằm trữ noãn và trữ phôi. Hơn 2.200 chu kỳ được thực hiện, hầu hết phác đồ được lựa chọn là phác đồ GnRH antagonist – phác đồ ngắn ngày (hơn 90%). Trong số đó, đa phần là phác đồ kích thích vào thời điểm bất kỳ, đi kèm với sử dụng chất ức chế aromatase hoặc tamoxifen ở nhóm bệnh nhân bị ung thư vú. Kết quả dùng để đánh giá hiệu quả của các phác đồ kích thích buồng trứng này là ở số noãn thu được, số noãn trưởng thành thu được, còn dữ liệu về số phôi hay tỷ lệ trẻ sinh sống thì khan hiếm.

Nghiên cứu tiến cứu của Marklund (2020) được thực hiện ở phụ nữ bảo tồn khả năng sinh sản với chỉ định ung thư vú đã được báo cáo với 380 chu kỳ sử dụng phác đồ GnRH antagonist.

Việc sử dụng letrozole hay kích thích buồng trứng ở thời điểm bất kỳ không liên quan đến số lượng noãn thu được hay số lượng phôi tạo thành so với phác đồ kích thích buồng trứng cổ điển.

KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG Ở THỜI ĐIỂM BẤT KỲ

Cách tiếp cận thông thường đối với việc kích thích buồng trứng để điều trị hỗ trợ sinh sản là kích trứng vào những ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt. Tuy nhiên, cách tiếp cận này là thách thức với những bệnh nhân ung thư mà cấp thiết cần phải điều trị hóa trị xạ trị hoặc phẫu thuật khẩn cấp, cho nên ở nhóm bệnh nhân này việc kích thích buồng trứng vào bất kỳ thời gian nào của chu kỳ kinh với các mô hình kích trứng khác nhau được đề cập tới (hình 1). Những yếu tố liên quan về số lượng noãn trưởng thành thu được, tỷ lệ phôi tốt và tỷ lệ thai cũng như những yếu tố về sự an toàn giảm các nguy cơ quá kích buồng trứng và sự tiến triển bệnh lý ung thư cần được đặt lên hàng đầu ở những trường hợp này.

Hai nghiên cứu hồi cứu của Muteshi, 2018, Pereira, 2016 trên 347 bệnh nhân ung thư kích thích buồng trứng nhằm bảo tồn khả năng sinh sản, so sánh giữa kích thích buồng trứng truyền thống vào những ngày đầu chu kỳ và kích thích

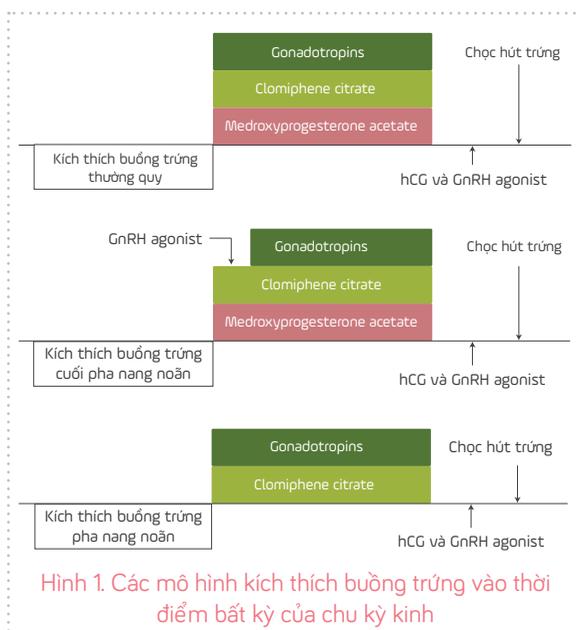
buồng trứng ở thời điểm bất kỳ. Các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về số lượng noãn thu được, tổng liều gonadotropin sử dụng và nồng độ đỉnh estradiol không có sự khác biệt đáng kể. Tuy nhiên, thời gian kích thích buồng trứng ở pha hoàng thể dài hơn có ý nghĩa so với kích thích buồng trứng ở pha nang noãn.

Ở nghiên cứu tiến cứu với 26 phụ nữ với bệnh lý ung thư của Campos, 2018 với kết quả của 13 chu kỳ bảo tồn khả năng sinh sản kích thích buồng trứng pha nang noãn so với 13 chu kỳ kích thích buồng trứng pha hoàng thể, không có sự khác biệt về số noãn thu được, tỷ lệ noãn trưởng thành cũng như tổng liều gonadotropin hay số ngày dùng thuốc. Ở nghiên cứu tiến cứu lớn hơn, với 109 bệnh nhân ung thư vú, kết quả về kích thích buồng trứng ở thời điểm bất kỳ pha nang noãn sớm, pha nang noãn muộn và pha hoàng thể, số lượng noãn thu được và số noãn trưởng thành thì tương tự, nhưng liều gonadotropin được ghi nhận cao hơn ở nhóm kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể.

Một nghiên cứu tiến cứu của Marklund, 2020, đã so sánh kích thích buồng trứng bắt đầu vào thời điểm ngẫu nhiên trong 201 chu kỳ với 179 trường hợp bắt đầu thông thường vào những ngày đầu chu kỳ kinh ở phụ nữ bị ung thư vú. Bắt đầu vào ngẫu nhiên yêu cầu tổng liều gonadotropin cao hơn, nhưng số lượng noãn thu được và số lượng noãn trưởng thành được đông lạnh và số lượng phôi thu được thì tương tự nhau giữa các nhóm.

KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG KÉP

Kích thích buồng trứng kép, còn được gọi là “dual stimulation”, “duostim” hoặc “phác đồ Thượng Hải”, được dùng ở những bệnh nhân thuộc nhóm đáp ứng buồng trứng kém hay những trường hợp cần thực hiện bảo tồn khả năng sinh sản khẩn cấp. Kích thích buồng trứng kép là kích thích buồng trứng hai lần trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt, lần đầu bắt đầu ở pha nang noãn, lần thứ hai là ngay sau chọc hút trong pha hoàng thể của cùng một chu kỳ. Do đó



hai lần lấy noãn thực hiện cách nhau khoảng hai tuần, về mặt lý thuyết là thu hồi về nhiều noãn hơn trong một khoảng thời gian ngắn. Đánh giá từ các nghiên cứu cho thấy, chất lượng noãn thu được từ lần kích thích thứ hai so với lần đầu là không có sự khác biệt (cho ra cùng số phôi không lệch bội). Chưa có những nghiên cứu so sánh trực tiếp từ kích thích buồng trứng kép so với kích thích buồng trứng ở hai chu kỳ liên tiếp, nhưng dữ liệu cho thấy việc kích thích buồng trứng kép là khả thi và cung cấp đủ số lượng noãn chất lượng cho việc tạo phôi. Việc thuận lợi và không thuận lợi của kích thích buồng trứng kép so với kích thích buồng trứng thông thường cần được làm sáng tỏ ở những nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng.

Theo hướng dẫn về kích thích buồng trứng gần đây gợi ý rằng kích thích kép có thể được xem xét trong các chu kỳ bảo tồn sinh sản khẩn cấp. Điều này dựa trên các nghiên cứu đã báo cáo rằng có nhiều tế bào noãn hơn khi kích thích kép so với chỉ kích thích pha nang noãn và tỷ lệ mang thai tương đương từ các tế bào noãn thu được từ kích thích buồng trứng trong pha hoàng thể so với pha nang noãn. Nhược điểm của việc kích thích buồng trứng kép là nội mạc tử cung không thuận lợi cho việc chuyển phôi nên những trường hợp tạo phôi từ kích thích buồng trứng kép phải trữ lạnh mà không có lựa chọn chuyển phôi tươi.

KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG LÀM GIẢM NỒNG ĐỘ ESTROGEN

Bảo tồn khả năng sinh sản trong ung thư vú là một vấn đề phức tạp vì các khối u trong nhiều trường hợp nhạy cảm với estrogen. Kích thích buồng trứng dẫn đến nồng độ estradiol huyết thanh tăng cao tạm thời, về mặt lý thuyết có thể dẫn đến sự gia tăng của các tế bào ác tính, mặc dù hiện không có dữ liệu chứng minh tác động bất lợi của kích thích buồng trứng ở phụ nữ bị ung thư vú.

Các phác đồ kích thích buồng trứng với nỗ lực giảm thiểu nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến

nồng độ estradiol cao. Sử dụng đồng thời thuốc ức chế aromatase – letrozole hoặc thuốc điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc – tamoxifen trong quá trình kích thích buồng trứng. Việc sử dụng các chất ức chế aromatase có thể được sử dụng ngay từ đầu và duy trì trong vài ngày sau khi chọc hút lấy noãn, nhằm mục đích làm giảm hơn nữa nồng độ estradiol toàn thân.

Các dữ liệu hiện tại liên quan đến kích thích buồng trứng nhằm bảo tồn khả năng sinh sản ở những bệnh nhân ung thư nhạy cảm với estrogen còn ít, về số lượng bệnh nhân và thời gian theo dõi còn ngắn. Những tuyên bố chắc chắn về sự an toàn của kích thích buồng trứng ở những phụ nữ được chẩn đoán ung thư vú gần đây sẽ cần nhiều nghiên cứu quy mô và dài hạn, và những nghiên cứu này vẫn chưa tồn tại. Dữ liệu về việc sử dụng tamoxifen cho phụ nữ bị ung thư vú thậm chí còn hạn chế hơn dữ liệu về letrozole và do đó chưa đưa tamoxifen vào phác đồ kích thích buồng trứng.

KẾT LUẬN

Lợi ích và an toàn của việc kích thích buồng trứng ở đối tượng cần bảo tồn khả năng sinh sản đã được đồng thuận từ các hiệp hội sinh sản lớn trên thế giới. Phác đồ kích thích buồng trứng truyền thống ở những ngày đầu chu kỳ kinh nguyệt thường được thực hiện tuy nhiên ở đối tượng cần bảo tồn khả năng sinh sản khẩn cấp có nhiều lựa chọn thuận lợi và hiệu quả đã được chứng minh. Phác đồ GnRH antagonist – phác đồ ngăn ngày được ưu tiên sử dụng hơn vì tính thuận lợi và an toàn, giảm tối thiểu nguy cơ quá kích buồng trứng. Kích thích buồng trứng kép hay kích thích buồng trứng ở những pha khác nhau của chu kỳ kinh nguyệt, dữ liệu cho thấy hiệu quả và an toàn nên cân nhắc trên từng đối tượng cụ thể để lựa chọn phác đồ phù hợp. Nhằm giảm nồng độ estrogen trong chu kỳ kích thích buồng trứng, lựa chọn thêm vào thuốc ức chế aromatase – letrozole được chấp nhận.

Mời xem tiếp
ở trang 47