

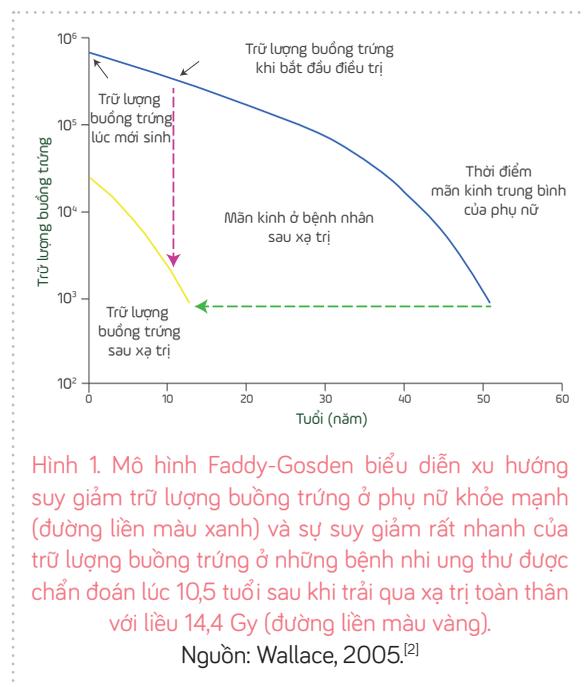
# TRỮ ĐÔNG MÔ BUỒNG TRỨNG VÀ CÂY GHÉP TỰ THÂN: CƠ HỘI BẢO TỒN SINH SẢN CHO BỆNH NHI UNG THƯ

BSNT. Nguyễn Trung Đức, BSNT. Châu Thị Thúy

Đại học Y Dược TPHCM

## VÌ SAO BẢO TỒN SINH SẢN Ở BỆNH NHI UNG THƯ CẦN ĐƯỢC QUAN TÂM?

Hàng năm trên toàn thế giới có khoảng 82.000 bệnh nhi ung thư được chẩn đoán trước tuổi dậy thì. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ năm 2015, nếu chỉ tính riêng trên lãnh thổ nước này thì số bệnh nhi khoảng 5.000 trường hợp, trong đó 3 loại ung thư thường gặp nhất là leukemia (31%), nhóm bệnh ác tính liên quan đến hệ thần kinh trung ương (21%) và lymphoma (10%)<sup>[1]</sup>. Đây là các nhóm bệnh có kết quả điều trị khả quan. Với việc chẩn đoán sớm cũng như các tiến bộ trong điều trị thì tỷ lệ sống còn trên 5 năm lên đến 82%<sup>[1]</sup>.



Hình 1. Mô hình Faddy-Gosden biểu diễn xu hướng suy giảm trữ lượng buồng trứng ở phụ nữ khỏe mạnh (đường liền màu xanh) và sự suy giảm rất nhanh của trữ lượng buồng trứng ở những bệnh nhi ung thư được chẩn đoán lúc 10,5 tuổi sau khi trải qua xạ trị toàn thân với liều 14,4 Gy (đường liền màu vàng).

Nguồn: Wallace, 2005.<sup>[2]</sup>

Trữ lượng buồng trứng giảm dần theo thời gian, từ 7 triệu nang noãn trong thời kỳ bào thai sẽ giảm còn 2 triệu khi sinh, và cuối cùng số lượng nang noãn chỉ còn nửa triệu trước khi bước vào giai đoạn dậy thì. Mặt khác, buồng trứng còn là cơ quan rất nhạy cảm với độc tính của hóa chất cũng như tia xạ. Do vậy, điều trị ung thư có thể gây suy giảm trữ lượng buồng trứng nghiêm trọng, kết quả là dẫn đến suy giảm hoặc mất chức năng sinh sản và nội tiết vĩnh viễn (Hình 1). Do vậy mà vấn đề bảo tồn sinh sản cho các bệnh nhi ung thư trước tuổi dậy thì cần được quan tâm.

## CÁC HÓA CHẤT VÀ TIA XẠ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TRỮ LƯỢNG BUỒNG TRỨNG NHƯ THẾ NÀO?

Xạ trị vùng chậu và xạ trị toàn thân ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng sinh sản của người phụ nữ. Tia xạ với mức năng lượng < 2 Gy có thể làm giảm 50% trữ lượng buồng trứng, nếu lên đến 5 – 20 Gy có thể mất hoàn toàn chức năng buồng trứng. Ngoài ra tia xạ còn làm giảm kích thước của tử cung ở bệnh nhân trẻ tuổi<sup>[3]</sup>.

Độc tính của hóa trị ung thư lên buồng trứng liên quan chủ yếu đến loại hóa chất sử dụng. Các thuốc thuộc nhóm alkylate chẳng hạn như cyclophosphamide, procarbazine, chlorambucil,... là những tác nhân có độc tính lên mô buồng trứng cao nhất và do đó được xếp vào nhóm nguy cơ cao gây mất chức năng nội

tiết cũng như sinh sản của buồng trứng (Bảng 1). Đây là những hóa chất được sử dụng phổ biến trong điều trị ung thư cũng như các bệnh lý không ác tính liên quan đến miễn dịch ở đối tượng trẻ trước tuổi dậy thì<sup>[3]</sup>.

Điều trị ung thư dựa trên nguyên lý điều trị đa mô thức. Điều đó có nghĩa là việc điều trị cần kết hợp phương thức điều trị khác nhau cũng

như nhiều loại hóa chất khác nhau,... Do đó để tiên đoán nguy cơ hiếm muộn sau điều trị ung thư một cách toàn diện hơn, cần dựa vào loại ung thư, giai đoạn bệnh cũng như các điều trị cụ thể (Bảng 2)<sup>[2]</sup>.

## CÁC LỰA CHỌN TRONG BẢO TỒN SINH SẢN ĐỐI VỚI BỆNH NHI UNG THƯ

Do hoàn toàn chưa có sự hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng nên việc kích thích buồng trứng nhằm trữ đông trứng hoặc phôi là một thách thức rất lớn. Bên cạnh đó, việc kích thích buồng trứng ở trẻ gái trước tuổi dậy thì còn liên quan đến vấn đề đạo đức do vậy đây không phải là một lựa chọn dành cho đối tượng này. Như vậy, lựa chọn phù hợp nhằm bảo tồn sinh sản cho bệnh nhi trước tuổi dậy thì gồm trữ đông mô buồng trứng và ghép tự thân hoặc trưởng thành trứng non trong ống nghiệm<sup>[4]</sup>.

Trường thành trứng non trong ống nghiệm (IVM) có thể thực hiện trên mô buồng trứng tươi hoặc mô buồng trứng rã đông. Các nang trứng sau khi được tách ra khỏi mô buồng trứng sẽ trải qua quá trình trưởng thành trong ống nghiệm để tạo ra các noãn bào trưởng thành có khả năng thụ tinh. Mặc dù thành công trên động vật thí nghiệm, nhưng cho đến nay vẫn chưa ghi nhận một trường hợp sinh sống nào ở người từ kỹ thuật này. Do đó, IVM chỉ nên thực hiện khi mà kỹ thuật cấy ghép tự thân không thực hiện được hoặc thực hiện đồng thời với kỹ thuật cấy ghép tự thân<sup>[1]</sup>.

Cấy ghép tự thân từ mô buồng trứng trữ đông được thực hiện lần đầu tiên trên người vào năm 2000. Cũng như IVM, kỹ thuật này không làm trì hoãn điều trị ung thư. Bên cạnh đó, kỹ thuật này không những giúp bảo tồn chức năng sinh sản mà còn bảo tồn chức năng nội tiết. Tuy vậy, vòng đời của mô buồng trứng cấy ghép tương đối ngắn, ước tính chỉ tối đa khoảng 7 năm. Do vậy mà quá trình cấy ghép chỉ nên thực hiện khi mà người bệnh đã sẵn sàng cho việc có con<sup>[4]</sup>. Thách thức lớn nhất của kỹ thuật này là nguy cơ

Bảng 1. Phân loại hóa chất điều trị ung thư theo nguy cơ gây suy giảm chức năng buồng trứng. Nguồn: Wallace, 2005<sup>[2]</sup>.

Nguy cơ cao	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ thấp
Cyclophosphamide	Cisplatin	Methotrexate
Ifosfamide	Adriamycin	5-Fluorouracil
Chlorambucil		Vincristine
Melphalan		Bleomycin
Busulfan		Actinomycin D
Nitrogen mustard		
Procarbazine		

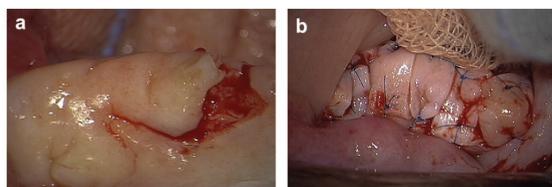
Bảng 2. Phân loại hóa chất điều trị ung thư theo nguy cơ gây suy giảm chức năng buồng trứng. Nguồn: Wallace, 2005<sup>[2]</sup>.

Nguy cơ cao (> 80%)	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ thấp (< 20%)
Xạ trị toàn thân	Bạch cầu cấp dòng tủy	Bạch cầu cấp dòng Lympho
Xạ trị vùng chậu	U nguyên bào gan	U Wilms
Hóa trị trước ghép tủy xương	Ung thư xương	Sarcoma mô mềm giai đoạn I
Hodgkin lymphoma điều trị với thuốc nhóm alkylate	Ewing's sarcoma chưa di căn	U tế bào mầm
Sarcoma mô mềm giai đoạn IV	Sarcoma mô mềm giai đoạn II và III	U nguyên bào võng mạc
Ewing's sarcoma di căn	U nguyên bào thần kinh	U nội sọ xạ trị < 24 Gy
	Non-Hodgkin lymphoma	
	Hodgkin lymphoma điều trị với nhóm thuốc thay thế	
	U nội sọ xạ trị > 24 Gy	

đưa trở lại cơ thể tế bào ung thư, điều vẫn còn đang được thảo luận nhiều năm nay.

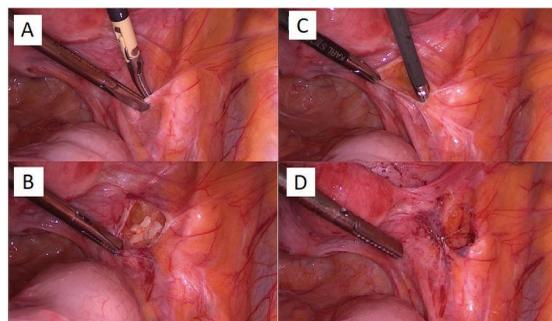
### TRỮ ĐÔNG MÔ BUỒNG TRỨNG VÀ CÂY GHÉP TỰ THÂN ĐƯỢC THỰC HIỆN NHƯ THẾ NÀO?

Trước khi bệnh nhi được điều trị bằng hóa chất và/hoặc tia xạ, mô buồng trứng sẽ được lấy ra qua phẫu thuật nội soi hoặc phẫu thuật mở bụng với đường mổ tối thiểu. Tùy thuộc vào nguy cơ tổn thương buồng trứng ước tính, phẫu thuật viên có thể lấy một phần vỏ buồng trứng (20 – 30% diện tích) cho đến một nửa hoặc lấy trọn buồng trứng một bên. Sau đó, phần vỏ chứa nhiều mô trứng sẽ được tách ra khỏi phần mô còn lại của buồng trứng và được cắt thành những lát nhỏ (khoảng 1x5x10 mm) trước khi trữ đông. Thời gian bảo quản có thể lên đến 10 năm. Mô buồng trứng rã đông được đưa trở lại cơ thể khi sau khi trẻ lui bệnh và ở độ tuổi trưởng thành bằng kỹ thuật cấy ghép tại vùng chậu (orthotopic) hay bên ngoài vùng chậu (heterotopic) như mặt trong cánh tay, thành bụng,...



Hình 2. Sau khi lột bỏ một phần vỏ buồng trứng bên còn lại (a) thì các mô buồng trứng rã đông được cấy ghép và cố định bằng chỉ khâu (b).

Nguồn: Lotz, 2019<sup>[5]</sup>.



Hình 3. Phức mạc chậu tại vị trí hố buồng trứng được bóc tách (A,B) nhằm tạo khoang cho mô buồng trứng rã đông được cấy trở lại cơ thể (C). Phức mạc được đóng lại bằng clip (D). Nguồn: Lotz, 2019<sup>[5]</sup>.

Kỹ thuật cấy ghép bên ngoài vùng chậu có ưu điểm là dễ dàng thực hiện, thường được chỉ định trong trường hợp cấy ghép vùng chậu gặp khó khăn chẳng hạn như dính vùng chậu sau xạ trị. Tuy nhiên, phương pháp này không giúp người bệnh có cơ hội mang thai tự nhiên và buộc phải thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm. Các vị trí cấy ghép tại vùng chậu có thể là buồng trứng bên còn lại, dây chằng rộng, phúc mạc chậu tại hố buồng trứng hoặc kết hợp nhiều vị trí (Hình 2, hình 3). Thời gian để phục hồi chức năng buồng trứng khoảng 2 đến 9 tháng sau khi cấy ghép. Hiện nay cấy ghép tại hố buồng trứng là kỹ thuật được sử dụng nhiều nhất vì dễ dàng thực hiện và cho hiệu quả cao. Phẫu thuật viên sẽ đánh giá vị trí thực hiện dựa vào khả năng tưới máu, chức năng vòi trứng của bên cấy ghép.

### THÀNH QUẢ CỦA TRỮ ĐÔNG MÔ BUỒNG TRỨNG VÀ CÂY GHÉP TỰ THÂN CHO ĐẾN NAY

Cho đến nay, y văn thế giới mới chỉ ghi nhận 2 trường hợp thực hiện bảo tồn sinh sản thành công bằng kỹ thuật trữ đông mô buồng trứng trước tuổi dậy thì, trong đó cả 2 đều là bệnh lý huyết học<sup>[6]</sup>. Năm 2015, Demeestere báo cáo trường hợp một bệnh nhi được lấy mô buồng trứng trữ đông năm 14 tuổi, sau đó cấy ghép trở lại sau 10 năm và có thai tự nhiên<sup>[7]</sup>. Năm 2018, Matthews báo cáo một trường hợp được cấy ghép mô buồng trứng trở lại sau 14 năm trữ đông, có thai nhờ thụ tinh trong ống nghiệm<sup>[8]</sup>. Cả 2 thai kỳ trên kết thúc mà không ghi nhận bất kỳ biến chứng nào. Trong khi đó, nhóm đối tượng phụ nữ trưởng thành trữ đông mô buồng trứng và cấy ghép tự thân cho kết quả khả quan. Kể từ ca đầu tiên ra đời bằng phương pháp này năm 2004, trên toàn thế giới đã có hàng trăm thai kỳ thành công cũng như nhiều trung tâm chuyên sâu được thành lập. Tỷ lệ có thai nhìn chung khoảng 38% và tỷ lệ sinh sống ít nhất một con từ 25 – 33%. Tại Đức với mạng lưới FertiPROTEKT trong 4 năm có khoảng 74 bệnh nhân được thực hiện cấy ghép mô buồng trứng

tự thân với tỷ lệ có thai và sinh sống là 33% và 25%<sup>[5]</sup>. Qua đó cho thấy rằng việc bảo tồn sinh sản ở những bệnh nhân ung thư trước độ tuổi dậy thì là rất đáng được kỳ vọng. Lý do cho việc số trường hợp thành công ở những đối tượng này rất ít được giải thích do vấn đề đạo đức, tiên lượng sống còn sau điều trị ung thư cũng như sự phối hợp chuyên khoa hiếm muộn và các chuyên khoa liên quan. Theo thời gian, với sự cải thiện về chẩn đoán sớm và điều trị thì tiên lượng sống còn sẽ cải thiện. Bên cạnh đó, các tiến bộ về mặt kỹ thuật trong bảo quản, cấy ghép và các kỹ thuật khác sẽ giúp cho chỉ định bảo tồn sinh sản ở bệnh nhân ung thư trước dậy thì có thể sẽ được mở rộng và đạt hiệu quả cao hơn.

## NGUY CƠ UNG THƯ TÁI PHÁT SAU CÂY GHÉP

Nguy cơ cấy ghép ngược trở lại tế bào ung thư là vấn đề lớn được thảo luận trong nhiều năm nay. Mặc dù có nhiều loại ung thư hầu như không bao giờ di căn đến buồng trứng, chẳng hạn như ung thư vú, ung thư xương, sarcoma mô mềm thì ngược lại, các bệnh ác tính của hệ tạo máu lại có nguy cơ cao di căn đến buồng trứng, đặc biệt là leukemia. Giải phẫu bệnh học không giúp loại trừ hoàn toàn việc hiện diện tế bào di căn đến buồng trứng đối với mọi loại ung thư. Đối với những bệnh nhân này, việc trữ đông mô buồng trứng có thể thực hiện sau khi điều trị lui bệnh. Gần đây, đã có những trường hợp sinh sống trên bệnh nhân leukemia mà việc trữ đông buồng trứng được thực hiện sau khi điều trị lui bệnh đã được báo cáo và không có trường hợp nào trong số đó ghi nhận tái phát<sup>[5]</sup>. Quy trình này cũng đã được thực hiện trên những bệnh nhân u buồng trứng giáp biên ác và ung thư buồng trứng giai đoạn sớm. Kết quả thu được > 90% số mô buồng trứng không tìm thấy tế bào u giáp biên ác theo báo cáo của Masciangelo năm 2018 và có 2 trường hợp mang thai sau điều trị ung thư buồng trứng<sup>[5]</sup>.

Giải phẫu bệnh học không có khả năng loại trừ hoàn toàn việc hiện diện tế bào di căn đến buồng trứng với bất kỳ loại ung thư nào. Tuy vậy,

với việc kết hợp nhiều phương pháp như hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử hay cấy ghép thử nghiệm khác loài thì trữ đông mô buồng trứng và cấy ghép tự thân vẫn được coi là chỉ định an toàn đối với phần lớn các loại ung thư. Không nên từ chối cơ hội trữ đông mô buồng trứng của bệnh nhân trong bối cảnh y học sinh sản đang phát triển nhanh, trong đó có IVM và buồng trứng nhân tạo<sup>[5]</sup>.

## KẾT LUẬN

Việc điều trị ung thư với hóa chất và tia xạ dẫn đến suy giảm nặng nề trữ lượng buồng trứng, kết quả là suy giảm hoặc mất chức năng nội tiết và sinh sản của người phụ nữ vĩnh viễn. Tiến bộ trong chẩn đoán sớm và điều trị ung thư giúp cải thiện tiên lượng sống còn ở bệnh nhi độ tuổi trước dậy thì. Do vậy bảo tồn chức năng sinh sản ở bệnh nhi ung thư cần được quan tâm với trữ đông mô buồng trứng và cấy ghép tự thân là lựa chọn phù hợp nhất. Hiện nay, kỹ thuật này đang cho kết quả khả quan ở phụ nữ độ tuổi sinh sản, mở ra tiềm năng trong việc bảo tồn chức năng sinh ở dành cho các bệnh nhi ung thư trong tương lai. Mặc dù tiềm ẩn nguy cơ cấy ghép ngược trở lại tế bào ung thư vào cơ thể đặc biệt là ung thư huyết học, tuy nhiên với việc điều chỉnh thời điểm lấy mô trữ đông cũng như sàng lọc mô bệnh, thì cấy ghép tự thân vẫn là kỹ thuật tương đối an toàn dựa trên các bằng chứng hiện có.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P. Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: Systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;103:10–21.
2. Wallace PW, Anderson R, Irvine D. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *The lancet oncology*. 2005;6:209–18.
3. Donnez J, Jadoul P, Squiffet J, Van Langendonck A, Donnez O, Van Eyck AS, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24(1):87–100.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022–33.
5. Lotz L, Dittrich R, Hoffmann I, Beckmann MW. Ovarian Tissue Transplantation: Experience From Germany and Worldwide Efficacy. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*. 2019;13:1179558119867357.
6. Dinikina Y, Belogurova M, Zaritskey A, Govorov I, Tsbizova V, Gamzatova Z, et al. Ovarian tissue cryopreservation in prepubertal patients with oncological diseases: multidisciplinary approach and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(14):2391–8.
7. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsepelidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod*. 2015;30(9):2107–9.
8. Matthews SJ, Picton H, Ernst E, Andersen CY. Successful pregnancy in a woman previously suffering from beta-thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. *Minerva Ginecol*. 2018;70(4):432–5.