

BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN VÀ UNG THƯ NAM GIỚI

BSNT. Phạm Minh Ngọc

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

GIỚI THIỆU

Tỷ lệ sống sót sau năm năm nhiều loại ung thư ở trẻ em hiện đang tiếp cận và vượt trên 90% (American Cancer Society, 2012), khoảng 10% ung thư được chẩn đoán dưới 45 tuổi (Jemal A, 2009). Các phương pháp điều trị ung thư hiện tại đều có nguy cơ ảnh hưởng tới khả năng sinh sản, do đó bảo tồn khả năng sinh sản (Fertility preservation – FP) vô cùng quan trọng. Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) khuyến nghị tất cả bác sĩ ung thư nên tư vấn ảnh hưởng của điều trị ung thư đến sinh sản và các biện pháp bảo tồn sinh sản (American Society of Clinical Oncology, 2006). Đông lạnh tinh trùng là phương pháp được áp dụng phổ biến ở nam giới trưởng thành (Menon S và cs., 2009), dấu vậy chỉ có 60% nam giới được thông báo về nguy cơ vô sinh có thể xảy ra do điều trị, và chỉ có 51% được đông lạnh tinh trùng (Schover LR, 2002). Tổng quan này đưa ra ảnh hưởng của ung thư, điều trị ung thư tới sinh sản và các lựa chọn bảo tồn khả năng sinh sản ở nam giới mắc ung thư.

AN TOÀN CỦA BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN

Việc hỗ trợ sinh sản (ART), đặc biệt là thụ tinh ống nghiệm (IVF) có thể làm giảm nguy cơ bất thường di truyền ở bệnh nhân ung thư. Khi kiểm soát tốt liều lượng hóa trị và cường độ xạ trị, các khiếm khuyết di truyền tinh trùng thường thoáng qua (Robbins W, 1997). Hiện tại không thấy tiền sử hoặc điều trị ung thư

làm tăng nguy cơ có bất thường bẩm sinh ở trẻ (American Society of Clinical Oncology, 2006). Nghiên cứu lớn 1,8 triệu ca sinh ở Scandinavia từ năm 1994 – 2004 chỉ tìm thấy sự gia tăng nhỏ các khiếm khuyết bẩm sinh ở trẻ có cha mắc ung thư. Ngoài ra không có sự khác biệt về dị tật bẩm sinh ở trẻ có cha mắc ung thư tinh hoàn và huyết học (Stahl O và cs., 2011).

ẢNH HƯỞNG UNG THƯ LÊN SINH SẢN NAM

Bệnh ác tính có thể gây ra vô sinh nam trước cả khi nó được chẩn đoán. Sản xuất tinh trùng là một quá trình phức tạp, phụ thuộc vào trục dưới đồi – tuyến yên – tinh hoàn (HPG). U tinh hoàn tiết ra beta-hCG, alpha fetoprotein (AFP) ở mức cao, ảnh hưởng hoạt động trục HPG, làm rối loạn FSH, LH và testosterone, tác động tiêu cực đến tinh trùng. Khối u ác tính (đặc biệt u lympho Hodgkin) có thể gây sốt, khi nhiệt độ trên 38,5°C có thể gây vô tinh tạm thời và giảm các thông số tinh dịch tới 3 tháng (Jung A và cs., 2007). Ngoài ra, bệnh ác tính tác động đến hệ miễn dịch, gây suy dinh dưỡng và căng thẳng, từ đó ảnh hưởng đến tinh trùng.

Thông số tinh dịch đồ ở nam giới ngay cả khi chưa điều trị ung thư cũng có thể bất thường. Nghiên cứu 409 nam giới cho thấy mật độ và khả năng vận động trong khoảng có khả năng sinh sản, tuy nhiên nam giới bị ung thư tinh hoàn thì mật độ và khả năng di động tinh trùng thấp nhất (Williams DH và cs., 2009). Ngoài

ra, phân mảnh DNA tinh trùng cao hơn ở bệnh nhân ung thư trước hóa trị (O'Flaherty C, 2008; Stahl O, 2009). Tỷ lệ vô tinh ở nam giới ung thư cao gấp 10 lần so với dân số chung (10% so với 1%) (Stahl PJ và cs., 2010).

ẢNH HƯỞNG CỦA ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VỚI SINH SẢN NAM

Hóa trị

Do tế bào sinh tinh biệt hóa rất nhanh, chúng rất nhạy với các tác nhân hóa trị. Mức độ ảnh hưởng tùy vào loại thuốc, liều lượng, thời gian và đường dùng (Lee SJ và cs., 2006). Tế bào gốc sinh tinh nguyên thủy sinh sản chậm hơn so với tế bào sinh tinh khác nên ít bị ảnh hưởng bởi hóa chất (Wyrobek AJ và cs., 2005). Vì lý do này, mặc dù bệnh nhân thường vô tinh khi hóa trị, vẫn có những bệnh nhân có tinh trùng trở lại sau điều trị. Tế bào Leydig ít nhạy với độc tính của hóa chất hơn, nên rối loạn chức năng tế bào Leydig thường giới hạn ở mức LH tăng với testosterone bình thường hoặc giảm nhẹ (Howell SJ, 2002).

Các tác nhân kiềm hóa (Alkylating) có độc tính cao và nguy cơ cao nhất gây vô tinh vĩnh viễn (Stahl PJ, 2010). Cyclophosphamide và Procarbazine là hai tác nhân kiềm hóa có tác dụng xấu nhất với quá trình sinh tinh. Các tác nhân Platinum, (Cisplatin và Carboplatin) gây ra sự hình thành liên kết chéo DNA. Nghiên cứu 170 nam giới ung thư tinh hoàn có tinh dịch đồ trước điều trị bình thường cho thấy 48% hóa trị liệu với Platinum phục hồi sinh tinh sau 2 năm, 80% trong 5 năm, và điều trị bằng Carboplatin có tỷ lệ phục hồi cao hơn so với Cisplatin (Lampe H, 1997). Các Antimetabolites như Methotrexate, 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurine và Gemcitabine can thiệp vào quá trình tổng hợp DNA, thường dẫn đến suy giảm thoái qua và có thể phục hồi mật độ tinh trùng (Brannigan RE, 2007). Các tác nhân khác ít có nguy cơ gây vô tinh là Bleomycin, D actinomycin và nhóm Vinca alkaloids (Vincristine, Vinblastine), đều

gây hại thoáng qua với tinh trùng. Các tác nhân mới hơn như các chất ức chế Taxan và Tyrosine kinase chưa được nghiên cứu (American Society of Clinical Oncology, 2006).

Xạ trị

Xạ trị là phương pháp phổ biến điều trị ung thư máu, ung thư tinh hoàn ở nam giới. Giống như hóa chất, tinh hoàn rất nhạy với bức xạ và quá trình sinh tinh bị ảnh hưởng bởi liều bức xạ. Ngay cả khi được che chắn bằng chì, tinh hoàn vẫn có nguy cơ nhiễm độc thông qua tán xạ bức xạ. Ngoài tác động trực tiếp, bức xạ đến não có thể làm gián đoạn trục HPG gây suy sinh dục thứ phát và vô sinh (Littley MD, 1989). Liều phóng xạ dưới 0,8 Gy thường gây ra thiếu tinh, từ 0,8 – 2 Gy có thể gây vô tinh thoáng qua và lớn hơn 2 Gy có thể gây vô tinh vĩnh viễn (Shalet SM, 1993). Tuy nhiên, lâm sàng đã ghi nhận trường hợp vô tinh vĩnh viễn ngay cả với liều thấp 1,2 Gy (Levine J, 2011). Thời gian phục hồi sinh tinh là 9 – 18 tháng với liều dưới 1 Gy, 30 tháng với liều 2 – 3 Gy và ít nhất 5 năm với liều ≥ 4 Gy. Các tế bào Leydig có khả năng kháng lại liều nhiều hơn, do đó testosterone vẫn bình thường và LH thường chỉ tăng tạm thời (Rowley MJ, 1974).

Phẫu thuật

Nhiều phẫu thuật có thể dẫn đến rối loạn cương, rối loạn xuất tinh vĩnh viễn hoặc thay đổi giải phẫu đường sinh sản nam. Phẫu thuật ung thư bàng quang, tuyến tiền liệt, túi tinh, trực tràng, hoặc bất kỳ cấu trúc sau phúc mạc có thể làm tổn thương thần kinh giao cảm kiểm soát quá trình cương dương, xuất tinh và hoạt động hệ thống đường dẫn tinh. Phẫu thuật trong ung thư tinh hoàn dẫn đến mất cơ quan sản xuất tinh trùng và tế bào Leydig để sản xuất testosterone. Nạo vét hạch bạch huyết sau phúc mạc (RPLND) có thể làm tổn thương sợi thần kinh giao cảm hậu hạch T10 – L2 hoặc đám rối hạ vị gần động mạch mạc treo tràng dưới (Ohl DA, 2008), dẫn đến không xuất tinh hoặc xuất

tinh ngược.

LỰA CHỌN BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN

FP ở bệnh nhân không vô tinh, không rối loạn chức năng xuất tinh

Đông lạnh tinh trùng

Là phương pháp phổ biến, mang lại thành công ở 90% nam thanh thiếu niên (Menon S, 2009). Ngoại trừ bệnh nhân vô tinh thì chỉ cần xuất tinh bình thường là có thể dùng phương pháp này. Tinh trùng có thể được trữ lâu dài, thời gian dài nhất một ca sinh sống là sau 40 năm từ lúc lấy mẫu (Szell AZ, 2013). Với ưu điểm của ICSI, ngay cả thiếu tinh nặng vẫn nên được khuyến khích đông lạnh. Tất cả mẫu tinh dịch khi soi dưới kính hiển vi không thấy tinh trùng nên được ly tâm (Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, 2006) để tránh bỏ sót tinh trùng.

Hai kỹ thuật đông lạnh chính là hạ nhiệt độ chậm và thủy tinh hóa. Thủy tinh hóa là phương pháp trữ lạnh cân bằng, đột ngột đưa mẫu xuống nhiệt độ âm sâu, tránh hình thành tinh thể đá trong và ngoài tế bào, hạn chế tối đa tổn thương mẫu (Vajta G, 2006). Kỹ thuật này không cần thiết bị đắt tiền, chỉ cần vài phút, do đó ngày càng được ưa chuộng. Một số trường hợp không lấy được mẫu qua thủ dâm có thể quan hệ tình dục và sử dụng bao cao su không chứa tác nhân diệt tinh trùng. Thời gian kiêng xuất tinh ít nhất 2 – 3 ngày và nên lấy 2 mẫu tinh dịch. Trường hợp đặc biệt có thể lấy mẫu ở nhà, miễn đảm bảo điều kiện về cốc đựng vô khuẩn, nhiệt độ và thời gian gửi mẫu đến nơi bảo quản dưới 1 giờ (Elzanaty S, 2008).

Thời điểm đông lạnh

Đông lạnh tinh trùng nên được thực hiện càng sớm càng tốt sau chẩn đoán ung thư. Câu hỏi thường đặt ra với ung thư tinh hoàn là nên trữ trước phẫu thuật hay sau phẫu thuật nhưng trước hóa/xạ trị. Nghiên cứu 1.158 nam ung thư tinh hoàn cho thấy sau phẫu thuật, mật độ tinh trùng giảm với u tế bào mầm không tinh bào và không thay đổi với u tinh bào (Rives N, 2012).

Do đó, đông lạnh tinh trùng nên được thực hiện trước phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn. Một lợi ích khác của trữ trước phẫu thuật là nếu phát hiện vô tinh thì sẽ có kế hoạch vi phẫu tinh hoàn tìm tinh trùng (micro – TESE) đồng thời lúc phẫu thuật (Descombe L, 2008).

Yếu tố đặc thù ở bệnh nhân trẻ

Với bệnh nhân trẻ, tuổi và kích thước tinh hoàn là những yếu tố dự báo tốt nhất về quá trình sinh tinh đã hoạt động. Thăm khám nên đánh giá giai đoạn Tanner và kích thước tinh hoàn. Bệnh nhân dưới 12 tuổi hoặc tinh hoàn dưới 7 ml thường không có khả năng tạo mẫu tinh dịch (Hagenas I, 2010). Trường hợp chưa đến tuổi trưởng thành phải có sự đồng ý từ cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp của bệnh nhân.

FP ở bệnh nhân vô tinh

Vô tinh bế tắc (Obstruction Azoospermia – OA)

Không có nhiều thời gian để vi phẫu phục hồi đường dẫn tinh ở bệnh nhân ung thư, do đó lựa chọn tốt nhất là thu hồi tinh trùng. Các kỹ thuật gồm có: chọc hút tinh trùng qua mào tinh (PESA), hút tinh trùng trong tinh hoàn (TESA) hoặc vi phẫu trích tinh trùng từ mào tinh (MESA). Trong trường hợp đường dẫn tinh không thể phục hồi lưu thông vĩnh viễn (như bất sản ống dẫn tinh 2 bên), thì PESA là kỹ thuật có thể sử dụng vì tính đơn giản, không cần thiết bị hiện đại như kính vi phẫu. Với trường hợp khác, nên dùng MESA vì nó mang lại số lượng tinh trùng cao nhất (trung bình 15×10^6 tinh trùng) so với các kỹ thuật qua da (Sheynkin YR, 1998). Ngoài ra dưới kính vi phẫu, từng ống mào tinh được bóc lộ riêng rẽ, tránh tổn thương tối đa tới hệ thống ống mào tinh.

Vô tinh không bế tắc (Non – obstruction Azoospermia – NOA)

Tinh trùng hiếm khi xuất hiện trong mào tinh, do đó cách tiếp cận tốt nhất là thu hồi tinh trùng từ tinh hoàn. Các kỹ thuật gồm thu tinh trùng từ tinh hoàn (TESE) hoặc micro-TESE. Với micro-TESE, từng ống sinh tinh được bóc

lộ, loại bỏ ít mô và bảo tồn mạch máu tốt hơn, ngoài ra có thể cải thiện tỷ lệ thu tinh trùng. Tuy vậy, tại các trung tâm không có kính vi phẫu, TESE vẫn thường được sử dụng. Các kỹ thuật qua da mù như TESA không hiệu quả và không được khuyến cáo trong NOA (Schlegel PN, 1999). Thuật ngữ “Oncological TESE” (Onco – TESE) mô tả quá trình TESE ở bệnh nhân vô tinh mắc ung thư trước khi điều trị. Nghiên cứu 31 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ thu tinh trùng qua TESE là 42,9% với ung thư tinh hoàn và 47,1% với ung thư máu. Onco – TESE vừa an toàn, hiệu quả mà không có biến chứng nào được báo cáo (Schrader M, 2003).

FP ở bệnh nhân rối loạn chức năng xuất tinh

Xuất tinh ngược dòng là tình trạng tinh dịch chảy ngược vào bàng quang lúc xuất tinh. Nếu điều trị không thành công, cần lấy tinh trùng trong nước tiểu. Nước tiểu cần kiểm hóa (pH 7,2 – 7,8) và đạt nồng độ thẩm thấu tối ưu (200 – 300 mOsm/kg) để giữ khả năng di động tinh trùng. Đạt được bằng cách uống 1 – 3 g Natri bicarbonat (3 – 4 lần mỗi ngày) và uống 500 ml nước 1 giờ trước xuất tinh. Trong vòng 10 phút sau lấy mẫu, nước tiểu phải được cô đặc bằng ly tâm (500 g trong 8 phút).

Không xuất tinh (Anejaculation) là hoàn toàn không có xuất tinh (cả xuôi hoặc ngược dòng) dù đã nhận kích thích tình dục đầy đủ. Nam giới vắng xuất tinh nguyên nhân thần kinh hoặc vô căn thì kích thích rung dương vật (Penile vibratory stimulation – PVS) là phương pháp lựa chọn đầu tiên. PVS đơn giản, rẻ tiền, không xâm lấn và thành công cao. Yếu tố tiên lượng tích cực là tổn thương tủy sống trên T10 và không liệt nửa người. Trong trường hợp PVS thất bại, kích thích xuất tinh bằng điện (Electroejaculation – EEJ) được lựa chọn. Hovav báo cáo thực hiện EEJ thành công ở 6 nam thanh niên trước hóa trị (Hovav Y, 2001). Một đầu dò qua trực tràng định vị sát túi tinh và tuyến tiền liệt, kích thích bằng xung điện từ 5 – 7 phút, 90% có xuất tinh,

1/3 số này bị ngược dòng. Chất lượng tinh dịch thường kém và hầu hết phải cần IVF. Nếu không thành công, nên chuyển qua TESE ngay.

Ức chế nội tiết tố sinh dục nam

Vì tế bào sinh tinh rất nhạy cảm với hóa/xạ trị nên việc giảm biểu mô mầm có thể giúp bảo tồn quá trình sinh tinh. Một số hormone ngoại sinh được nghiên cứu như testosterone, gonadotropin (GnRH) và anti – androgen. Gonadotropin và testosterone giúp phục hồi sinh tinh ở chuột, nhưng chỉ 1 trong 8 nghiên cứu cho thấy lợi ích ở người (Meistrich ML, 2008). Trong nghiên cứu đó, testosterone ngoại sinh được dùng trước khi hóa trị cyclophosphamide. Sáu tháng sau điều trị, 9/10 bệnh nhân ở nhóm chứng vẫn vô tinh, trong khi cả 5/5 bệnh nhân dùng testosterone ngoại sinh đều có tinh trùng trở lại (Masala A, 1997).

FP ở đối tượng trước dậy thì

Đông lạnh

Hiện tại tất cả các phương pháp ART đều cần tinh trùng trưởng thành cho IVF/ICSI, do đó không có khuyến nghị tiêu chuẩn FP ở độ tuổi này. Hai lựa chọn đông lạnh là trữ mô tinh hoàn chưa trưởng thành (Immature testicular tissue – ITT) và đông lạnh huyền phù tế bào gốc sinh tinh (Human germ cell suspension – HGCS). Dù phục hồi khả năng sinh sản vẫn chưa được chứng minh ở người, nhưng nhiều trung tâm đã thực hiện ITT. Wyns báo cáo ITT ở 62 trẻ nam trước dậy thì và có tới 93,5% gia đình đồng ý dù vẫn thiếu bằng chứng khoa học (Wyns C, 2011). Brook là một trong số rất ít tác giả nghiên cứu đông lạnh huyền phù tế bào gốc sinh tinh ở người (Brook PF, 2001). Kỹ thuật này đòi hỏi phân tách cơ học, thủy phân bằng enzyme và lọc tế bào để thu được tế bào tinh hoàn. Nó khắc phục nhược điểm của đông lạnh mô tinh hoàn là tốc độ làm lạnh không đều và thay đổi trong tương tác giữa tế bào với tế bào. Bên cạnh đó hạn chế tối đa nguy cơ ghép tế bào ác tính trở lại cơ thể.

Phục hồi sản xuất tinh trùng

Bốn chiến lược đang được nghiên cứu để phục hồi sản xuất tinh trùng sau đông lạnh gồm: ghép tế bào gốc sinh tinh, ghép mảnh mô tinh hoàn, trưởng thành tế bào gốc sinh tinh trong ống nghiệm và ghép dị loài (Wyns C, 2010). Hiện chỉ có ghép tế bào gốc sinh tinh tự thân là kỹ thuật duy nhất được thử nghiệm trên người, tuy nhiên kết quả không được báo cáo. Nhược điểm của ghép mô tinh hoàn là nguy cơ sót tế bào ác tính khi cấy trở lại cơ thể; với ghép dị loài là nguy cơ nhiễm retro virus. Trưởng thành tế bào gốc sinh tinh trong ống nghiệm giúp loại trừ tốt các tế bào ác tính hoặc nhiễm retro virus. Mặc dù quá trình này đã được chứng minh, nhưng kết quả này chưa được báo cáo trên người. Tinh trùng đầu tròn đơn bội đã được quan sát bằng nuôi trưởng thành mô tinh hoàn trong ống nghiệm nhưng thượng di truyền/di truyền và khả năng thụ tinh của những tế bào này chưa được chứng minh. Cần xác định rõ hơn đặc tính các tế bào mầm này và đánh giá tiềm năng thụ tinh trên mô hình động vật linh trưởng trước khi ứng dụng lâm sàng.

KẾT LUẬN

Bảo tồn sinh sản là một phần không thể thiếu trong chiến lược điều trị ung thư ở nam giới còn muốn sinh sản, tuy vậy chưa được chú ý và quan tâm đúng mức. Nhờ tiến bộ các phương pháp hỗ trợ sinh sản, ngay cả những nam giới có bất

thường đáng kể tinh dịch đồ cũng có cơ hội làm cha. Việc kết hợp giữa chuyên gia ung thư và bác sĩ nam khoa vô cùng quan trọng, đặc biệt ở trẻ nam trước dậy thì, nam giới vô tinh hoặc rối loạn chức năng xuất tinh. Đông lạnh tinh trùng là phương pháp phổ biến áp dụng ở nam giới không vô tinh và có chức năng xuất tinh bình thường. Trường hợp vô tinh có thể áp dụng các kỹ thuật thu hồi tinh trùng từ mào tinh, tinh hoàn. Trường hợp rối loạn chức năng xuất tinh, kích thích rung dương vật và kích thích xuất tinh bằng điện là phương pháp được lựa chọn. Các phương pháp bảo tồn khả năng sinh sản nam trước dậy thì đang được nghiên cứu, với hy vọng một ngày nào đó, việc phục hồi sản xuất tinh trùng từ mô tinh hoàn chưa trưởng thành và từ mẫu đông lạnh huyền phù tế bào gốc sẽ được sử dụng thành công cho IVF/ICSI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Coward RM, Kovac JR, Smith RP, et. al. (2013). Fertility Preservation in Young Men Treated for Malignancies: Options for Precancer Treatment. Sex Med Rev; 1(3):123 – 134.
2. Del – Pozo – Lérda S, Salvador C, Martínez – Soler F, et. al. (2019). Preservation of fertility in patients with cancer (Review). Oncol Rep; 41(5):2607 – 2614.
3. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et. al. (2006). American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol; 24:2917–31.
4. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2005). Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Fertil Steril; 83:1622–8.
5. Williams DH, Karpman E, Sander JC, et. al. (2009). Pretreatment semen parameters in men with cancer. J Urol; 181:736–40.
6. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association. (2006). Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on evaluation of the azoospermic male. Fertil Steril; 86: S210–5.
7. Pelzman DL, Orwig KE, Hwang K. (2020). Progress in translational reproductive science: testicular tissue transplantation and in vitro spermatogenesis. Fertil Steril; 113(3):500 – 509.



MỜI GỬI BÀI VIẾT ĐĂNG TẠP CHÍ PHỤ SẢN



<https://vjog.vn/>