

Journal Club là chuyên mục của Y học sinh sản, nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần đây.

KẾT CỤC THAI KỲ CỦA CÁC CHU KỲ CHUẨN BỊ NỘI MẠC TỬ CUNG CHUYỂN PHÔI TRỮ BẰNG LETROZOLE: MỘT TỔNG QUAN HỆ THỐNG VÀ PHÂN TÍCH GỘP

Dongjia Chen, Xiaoting Shen, Yu Fu, Chenhui Ding, Yiping Zhong, Canquan Zhou.

Pregnancy Outcomes Following Letrozole Use in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: A Systematic Review and Meta-analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80(08): 820-833.

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Chuyển phôi trữ là một giai đoạn không thể thiếu trong hỗ trợ sinh sản, giúp tăng tỷ lệ thai và sinh sống cộng dồn trong một chu kỳ kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm, đồng thời giảm tỷ lệ hội chứng quá kích buồng trứng. Lựa chọn một phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung phù hợp là yếu tố quan trọng để chuyển phôi trữ thành công. Phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung không chỉ cần thuận tiện cho bệnh nhân, cho tỷ lệ có thai cao, mà còn cần đảm bảo an toàn cho thai kỳ, giảm các nguy cơ, trong đó có nguy cơ tiền sản giật trong thai kỳ khi không có sự có mặt của hoàng thể thai kỳ. Các phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung phổ biến gồm chu kỳ tự nhiên, phác đồ sử dụng nội tiết ngoại sinh và kích thích buồng trứng nhẹ. Tuy nhiên cho đến nay, vẫn chưa có đầy đủ dữ liệu để xác định phác đồ nào là tối ưu nhất cho bệnh nhân.

Letrozole là một chất ức chế men thơm hóa có chọn lọc cao, có thể hồi phục, can thiệp vào quá trình chuyển đổi androstenedione thành estradiol, và kích thích tuyến yên bài tiết gonadotropin thông qua cơ chế phản hồi âm, từ đó kích thích sự phát triển của nhiều nang noãn. Ban đầu letrozole được sử dụng trong phác đồ hóa trị cho những bệnh nhân ung thư vú hậu mãn kinh. Kể từ năm 2001, letrozole đã được sử dụng để kích thích buồng trứng kết hợp bơm tinh trùng vào buồng tử cung hoặc thụ tinh

trong ống nghiệm. Hiệu quả của letrozole trong kích thích buồng trứng đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng. Ngoài ra, gần đây letrozole đã thay thế clomiphene citrate (CC) để trở thành thuốc được khuyến cáo sử dụng đầu tay để kích thích buồng trứng ở những bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang, góp phần tăng tỷ lệ thai, tỷ lệ sinh sống và giảm thời gian từ lúc điều trị đến lúc có thai.

Nhiều nhà nghiên cứu đã khảo sát các đặc tính của letrozole trong chuẩn bị nội mạc tử cung. Letrozole được chứng minh là có thể làm nội mạc tử cung đủ dày cho phôi làm tổ và không làm giảm tính chấp nhận của nội mạc tử cung đối với phôi. Ngoài ra, khác với CC, letrozole không có đặc tính kháng estrogen trên nội mạc tử cung và chất nhầy cổ tử cung. Dựa trên các chứng cứ trước đó, letrozole về mặt lý thuyết có thể được xem là một phương pháp hiệu quả để chuẩn bị nội mạc tử cung chuyển phôi trữ. Tuy nhiên, hiệu quả và tính an toàn của letrozole trong chuẩn bị nội mạc tử cung vẫn chưa được đánh giá một cách hệ thống.

Dongjia Chen và cộng sự (2020) đã thực hiện một tổng quan y văn có hệ thống và phân tích gộp, tìm kiếm các bài báo đăng tải bằng tiếng Anh trước thời điểm tháng 8 năm 2019. Tiêu chuẩn nhận là các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT), nghiên cứu đoàn hệ

hoặc bệnh chứng so sánh letrozole với các phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung bao gồm chu kỳ tự nhiên, nội tiết ngoại sinh, nội tiết ngoại sinh + GnRH agonist, hMG và CC. Kết cục chính là tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống trên số chu kỳ chuyển phôi trữ. Các kết cục phụ là tỷ lệ thai diễn tiến, tỷ lệ sảy thai, tỷ lệ dị tật bẩm sinh và độ dày nội mạc tử cung trước khi chuyển phôi.

Kết quả: Có 10 nghiên cứu thực hiện trên 122.418 chu kỳ chuyển phôi trữ được đưa vào phân tích gộp cuối cùng. Có 5 phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung được mô tả trong các nghiên cứu nhận vào: letrozole (letrozole đơn độc hoặc letrozole kết hợp hMG), chu kỳ tự nhiên, nội tiết ngoại sinh, nội tiết ngoại sinh kết hợp GnRH agonist, và hMG. Không có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả của letrozole và CC được tìm thấy. Chất lượng của các nghiên cứu là thấp. Trong số 10 nghiên cứu, chỉ có 1 nghiên cứu là RCT. Các nghiên cứu còn lại gồm 1 nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, 7 nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu và 1 nghiên cứu bệnh chứng.

Letrozole so với chu kỳ tự nhiên: có 6 nghiên cứu trên 48.037 chu kỳ chuyển phôi trữ so sánh letrozole và chu kỳ tự nhiên. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phác đồ về tỷ lệ thai lâm sàng (OR 1,24, KTC 95%, 0,69–2,24), tỷ lệ sinh sống (OR 1,18, KTC 95%, 0,60–2,32), tỷ lệ thai diễn tiến (OR 0,75, KTC 95%, 0,55–1,03), tỷ lệ sảy thai (OR 1,14, KTC 95%, 0,77–1,68), tỷ lệ dị tật bẩm sinh (OR 0,98, KTC 95%, 0,60–1,61), hoặc độ dày nội mạc tử cung (WMD $-0,27$; KTC 95%, $-0,62$ đến $0,08$).

Letrozole so với nội tiết ngoại sinh: có 8 nghiên cứu trên 75.598 chu kỳ so sánh 2 phác đồ này. Kết quả phân tích gộp cho thấy hai phác đồ cho kết quả tương đương về tỷ lệ thai lâm sàng (OR 1,46, KTC 95%, 0,87–2,44), tỷ lệ sinh sống (OR 1,39, KTC 95%, 0,77–2,52), tỷ lệ thai diễn tiến (OR 1,24, KTC 95%, 0,95–1,63), tỷ lệ sảy thai (OR 0,75, KTC 95%, 0,51–1,10), tỷ lệ dị tật bẩm sinh (OR 1,39, KTC 95%, 0,84–2,28) và độ dày nội mạc tử cung (WMD $0,57$; KTC 95%, $-0,04$ đến $1,18$).

Letrozole so với nội tiết ngoại sinh kết hợp GnRH agonist: chỉ có 3 nghiên cứu trên 3.314 chu kỳ so sánh hai phác đồ này và cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thai lâm sàng (OR 1,11; KTC 95%, 0,78–1,59), tỷ lệ sinh sống (OR 1,18, KTC 95%, 0,82–1,68) và độ dày nội mạc tử cung (WMD $-0,24$, KTC 95%, $-0,84$ đến $0,36$). Một nghiên cứu báo cáo về tỷ lệ dị tật bẩm sinh của trẻ sinh ra, tuy nhiên nghiên cứu này cũng không tìm thấy sự khác biệt giữa hai nhóm.

Letrozole so với hMG: 2 nghiên cứu thực hiện trên 1.638 chu kỳ chuyển phôi trữ so sánh letrozole và hMG cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng (OR 1,46, KTC 95%, 0,29–7,21), tỷ lệ sảy thai (OR 1,02, KTC 95%, 0,60–1,74) và độ dày nội mạc tử cung (WMD $0,01$, KTC 95%, $-1,69$ đến $1,70$) không có sự khác biệt. Tuy nhiên, 1 nghiên cứu báo cáo tỷ lệ thai diễn tiến cao hơn có ý nghĩa thống kê (OR 4,50, KTC 95%, 1,62–12,48) ở nhóm letrozole, trong khi 1 nghiên cứu khác lại cho thấy tỷ lệ sinh sống thấp hơn ở nhóm này (OR 0,67, KTC 95%, 0,52–0,86).

Phân tích gộp này cho thấy letrozole có hiệu quả lâm sàng tương đương với phác đồ chu kỳ tự nhiên và nội tiết ngoại sinh về tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ sinh sống và tỷ lệ dị tật bẩm sinh. So với hMG, letrozole có thể cho tỷ lệ thai lâm sàng tương tự nhưng tỷ lệ sinh sống thấp hơn. Tuy nhiên, phát hiện này chỉ được báo cáo bởi một nghiên cứu, vì vậy cần thêm nghiên cứu có chất lượng tốt để làm sáng tỏ điểm này.

Chất lượng phôi không được so sánh giữa các phác đồ. Giả định như chất lượng phôi giữa các nhóm so sánh là tương tự nhau, như vậy nội mạc tử cung được chuẩn bị một cách phù hợp sẽ là yếu tố chính giúp tăng tỷ lệ thành công của một chu kỳ chuyển phôi trữ. Cortinez và cộng sự quan sát thấy độ dày nội mạc tử cung và hình thái của nội mạc tử cung là tương tự giữa nhóm dùng letrozole và chu kỳ tự nhiên. Ganesh và cộng sự thì cho thấy letrozole giúp kích hoạt sự biểu hiện tăng của integrin trong biểu mô nội mạc tử cung tốt hơn so với chu kỳ tự nhiên, từ

đó cải thiện môi trường chấp nhận của nội mạc tử cung. Sự ưu việt hơn của letrozole cũng có thể nhờ hoạt tính của con đường Wnt/B-catenin. Nói chung, letrozole dường như không gây tác động xấu đến tính chấp nhận của nội mạc tử cung đối với sự làm tổ của phôi, không gặp tác dụng phụ của estrogen như phác đồ nội tiết ngoại sinh, không cần tiêm thuốc hàng ngày như hMG, có thể dùng ở người có chu kỳ kinh không

đều, không cần lấy máu xét nghiệm nội tiết như chu kỳ tự nhiên, và cuối cùng là letrozole tạo ra hoàng thể thai kỳ để giảm nguy cơ tiền sản giật thai kỳ. Những đặc điểm này của letrozole cùng với những chứng cứ phát hiện được thông qua tổng quan y văn và phân tích gộp này khiến letrozole có thể sẽ trở thành một phác đồ chuẩn bị nội mạc tử cung phổ biến và thuận tiện, hiệu quả và an toàn trong tương lai./.