

Bảo tồn khả năng sinh sản

Bernard Hédon

Đội ngũ y học sinh sản

Khoa Sản- phụ

Ngành y và Bệnh viện Đại học Montpellier

Đại học Montpellier miền Nam nước Pháp

bernard.hedon@gmail.com

Bảo tồn khả năng sinh sản

- Các tình huống (Bệnh cảnh) lâm sàng
- Kỹ thuật bảo tồn khả năng sinh sản
- Thực hiện

Bảo tồn khả năng sinh sản

- Các tình huống (Bệnh cảnh) lâm sàng
- Kỹ thuật bảo tồn khả năng sinh sản
- Thực hiện

Các tình huống lâm sàng

- Ung thư và điều trị ung thư: hóa trị, xạ trị
- Các khối u và các bệnh lý của cơ quan sinh sản
- Bệnh tự miễn
- Các nguyên nhân di truyền

Ảnh hưởng của hóa trị ở phụ nữ

- Không có ảnh hưởng gây hại đã biết trên tử cung
- Chết rụng tế bào của các noãn bào
- suy giảm chức năng buồng trứng biến đổi theo:
 - Độ tuổi bệnh nhân
 - Phác đồ điều trị
 - Liều dùng
 - Thời gian điều trị
 - Dung nạp thuốc

Ảnh hưởng của hóa trị ở phụ nữ

- Gia tăng nguy cơ phát triển suy buồng trứng sớm ở phụ nữ lớn tuổi
(dự trữ nang ít quan trọng tại thời điểm bắt đầu điều trị) (Maltaris 2007)
- Alkylants :
 - là trong số các chất độc Gonadophine
 - Phá hủy các nang trứng nguyên thủy
- Association busulfan + cyclophosphamide : 100% IOP (Meirow ,HR update, 2001)/Kết hợp busulfan + cyclophosphamide : 100% IOP (Meirow ,HR cập nhật, 2001)

Các tác nhân gây độc hại tế bào được xếp loại theo cấp độ độc tố ganadophine ở phụ nữ

Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Cyclophosphamide	Adriamycine	Methotrexate
Busulfan	Cisplatine	Bleomycine
Melphalan	Carboplatine	5-Fluorouracile
Chlorambucine		Actinomycine
Dacarbazine		Vincristine
Procarbazine		
Ifosfamide		
Thiotepa		

Ảnh hưởng của xạ trị tới buồng trứng ở phụ nữ

- **Rối loạn chức năng tuyến sinh dục:**
 - Teo nang trứng
 - Xơ cứng các động mạch buồng trứng
- **Suy giảm chức năng buồng trứng phụ thuộc vào 3 yếu tố:**
 - Liều lượng buồng trứng nhận được (tổng liều dùng và trường bức xạ)
 - Tuổi của bệnh nhân tại thời điểm chiếu xạ
 - Kết hợp với hóa trị.

Ảnh hưởng của xạ trị tới tử cung ở phụ nữ

- Giảm tưới máu tử cung: teo nội mạc tử cung và cơ tử cung
- Cây phôi giảm (quan sát trong hỗ trợ sinh sản và hiến noãn bào)
- Tăng biến chứng sản khoa (xảy thai tự nhiên, thai chậm phát triển, sinh non, nhẹ cân)

Ở nam giới

- Giảm chất lượng tinh trùng sau khi hóa trị hoặc xạ trị (Trottmann, 2007)
- Tổn thương các tế bào mầm hơn là tế bào nội tiết (tế bào Leydig kháng tốt hơn do chỉ số phân bào thấp hơn)

Ở nam giới

- Ung thư tụy gây giảm chất lượng tinh trùng
Cơ chế giả thuyết:
 - tăng dị hóa...,
 - suy dinh dưỡng
 - Xuất tiết bất thường của hormone do căng thẳng ...
- **Tổn thương chất lượng tinh trùng khác nhau tùy theo từng loại ung thư và nặng hơn trong trường hợp ung thư tinh hoàn +++**

Ảnh hưởng của xạ trị ở nam giới

- Ảnh hưởng của xạ trị tới sự sinh tinh quan sát thấy từ liều 0,1 Gray
- Với liều 4 Gray, phải mất 5 năm mới hồi phục sự sinh tinh.
- Liều > 6 Gray: vô tinh trùng không thể phục hồi

Bảo tồn khả năng sinh sản

- Các tình huống (Bệnh cảnh) lâm sàng
- Kỹ thuật bảo tồn khả năng sinh sản
- Thực hiện

Chuyển vị trí buồng trứng

- ✓ kỹ thuật phẫu thuật nhằm di chuyển buồng trứng xa khu vực chiếu xạ
- ✓ Lợi thế nếu phụ nữ <40 tuổi
- ✓ tỷ lệ bảo tồn buồng trứng theo nghiên cứu (16-90%)
- ✓ Các chỉ định thường gặp nhất:
 - ✓ bệnh Hodgkin,
 - ✓ ung thư cổ tử cung,
 - ✓ sacroma tiểu khung

Buồng trứng nghỉ ngơi

Chẹn bằng các chất đồng vận GnRH hoặc dùng thuốc tránh thai qua đường uống.

Mục đích: Bảo vệ các nang trứng (lưu ý: chỉ những nang trứng nhạy cảm hormone đối với gonadotropins có thể được bảo vệ, nhưng không có tác dụng bảo vệ các hồ nang trứng nguyên thủy và không tránh khỏi suy buồng trứng sớm.

- ✓ hiệu quả hiện nay vẫn chưa được chứng minh
- ✓ Đang nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, thăm dò

Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis

Mohamed A. Bedaiwy, M.D., Ph.D.,^{a,b} Ahmed M. Abou-Setta, M.D., Ph.D.,^c Nina Desai, Ph.D., H.C.L.D.,^d William Hurd, M.D.,^a David Starks, M.D.,^a Sherif A. El-Nashar, M.B.B.Ch., M.S.,^b Hesham G. Al-Inany, M.D., Ph.D.,^c and Tommaso Falcone, M.D.^d

Conclusion(s): Evidence from RCTs suggests a potential benefit of GnRH cotreatment with chemotherapy in premenopausal women, with higher rates of spontaneous resumption of menses and ovulation but not improvement in pregnancy rates. Data relating to study quality and possible bias for the majority of the outcomes in this review were not available, denoting possible selective reporting of trial data. (Fertil Steril® 2011;95:906–14. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)

IVF khẩn cấp và đông phôi



Lợi thế

- Làm chủ kỹ thuật
- hiệu quả đã được chứng minh: để 12,2% / TEC (ABM 2010)
- Có thể thực hiện ở bất kỳ trung tâm hỗ trợ sinh sản nào

Bất cập và hạn chế:

- phụ nữ tuổi dậy thì, cặp vợ chồng
- tồn tại dự định làm cha mẹ
- kích thích buồng trứng (tiếp xúc với tỷ lệ sinh lý của estrogen)
- Trì hoãn thời gian điều trị ung thư (2-5 tuần)

Bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ

Đông lạnh noãn bào trưởng thành

Lợi thế

- Ngân hàng giao tử

bất cập và hạn chế:

- phụ nữ tuổi dậy thì
- kích thích buồng trứng
- Trì hoãn thời gian điều trị ung thư

Thủy tinh hóa đã cách mạng hóa kỹ thuật bảo tồn noãn bào

Bảo tồn khả năng sinh sản ở phụ nữ

Đông lạnh noãn bào trưởng thành

Đông lạnh chậm:

- Việc tạo các thủy tinh thể nhỏ có thể làm tổn thương màng của noãn bào
- Sự tổn hại các vi ống của thoi phân bào: gây dị bội.

kết quả xấu (tỷ lệ mang thai thấp)

▪ Thủy tinh hóa:

- Trữ lạnh mà không làm các tinh thể đóng băng
- Việc tiếp tiếp xúc chất bảo quản lạnh các noãn bào (hoặc phôi) trong ngắn hạn với liều cao và làm lạnh siêu nhanh để tránh tiêu tế bào

≈ 900 trẻ trên thế giới

Trữ lạnh mô buồng trứng

Áp dụng:

- ghép cùng chỗ
- Ghép khác chỗ (thành bụng hoặc cẳng tay)
- Tạo nang trứng trong ống nghiệm (kết quả thử nghiệm trên chuột) khó trưởng thành nang nguyên thủy

- ✓ ứng dụng còn đang ở giai đoạn nghiên cứu
- ✓ ≈ 15 trẻ sơ sinh trên thế giới trong đó có 2 ca ở Pháp (sau ghép cùng chỗ)

Trữ lạnh mô buồng trứng

Lợi thế:

- Phụ nữ trước tuổi dậy thì
- không cần kích thích buồng trứng
- không có đối tác
- hỗ trợ nhanh chóng

Bất cập và hạn chế:

- Phẫu thuật (cắt toàn bộ hoặc một phần buồng trứng)
- nguy cơ tiềm năng đưa trở lại của các tế bào ác tính vào cơ thể
- Ít có kết quả có thai đúng kì.

Chỉ định hội chẩn (thảo luận)

- Ung thư tiểu khung giai đoạn sớm, ung thư vú
- Tổng số chiếu xạ lên cơ thể
- Điều trị Alkylants trong thời gian dài
- Bệnh máu ác tính
- Cắt buồng trứng một bên hoặc hai bên (tế bào T lạnh tính buồng trứng / lạc nội mạc tử cung nặng)
- Các bệnh tự miễn cần hóa trị

Trưởng thành trong ống nghiệm của các noãn bào chưa trưởng thành

Lợi thế:

- Dự kiến giải pháp thay thế đối với phụ nữ không có đối tác hoặc nếu chống chỉ định đối với kích thích buồng trứng

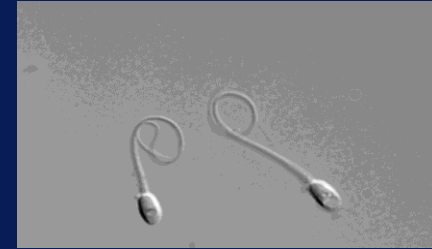
Inconvénients:/bất cập:

- Khó đông lạnh các noãn bào chưa trưởng thành đơn độc ++
- Tỷ lệ mang thai thấp

➤ Giải pháp thay thế không được đề xuất định kỳ

Bảo tồn khả năng sinh sản ở nam giới

Tụ bảo quản tinh trùng



Kỹ thuật hợp thức, được khuyến cáo đối với tất cả nam giới trong độ tuổi sinh sản trước khi điều trị vô sinh (NP1)

Kỹ thuật dễ thực hiện, ít tốn kém, có hiệu quả và không nguy hiểm

Trữ lạnh mô buồng trứng

Việc di dời các tế bào (nguyên tinh bào) trong nội bộ tinh hoàn để hồi phục sự sinh tinh

- ✓ Giải pháp thay thế được đề xuất để bảo tồn khả năng sinh sản của nam giới trước tuổi dậy thì
- ✓ Trữ lạnh mô tinh hoàn: vẫn còn ở giai đoạn nghiên cứu
- hiệu quả chỉ được chứng minh ở chuột (Frederick, 2004)
- ✓ Rủi ro: đưa trở lại các tế bào ác tính (kỹ thuật cách ly và tinh chế đang nghiên cứu)

Bảo tồn khả năng sinh sản

- Các tình huống (Bệnh cảnh) lâm sàng
- Kỹ thuật bảo tồn khả năng sinh sản
- Thực hiện

Từ khi bắt đầu điều trị ung thư ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Gửi bệnh nhân đến trung tâm hỗ trợ chuyên ngành và đa ngành
(bác sĩ chuyên khoa ung thư, bác sĩ ung bướu nhi, bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ và nhà sinh học
hỗ trợ sinh sản, nhà tâm lý học)

**Thông báo cho bệnh nhân về các khả năng bảo tồn khả năng sinh sản trước các điều trị
vô sinh**

Xác định những rủi ro của độc tố gonadophine khi đề xuất điều trị
Thông báo cho bệnh nhân / đối tác / cha mẹ

Đánh giá các khả năng bảo tồn khả năng sinh sản khác nhau dựa vào :
Độ tuổi, loại ung thư và giai đoạn, sử dụng thuốc điều trị ung thư, thời gian sẵn sàng
trước khi bắt đầu điều trị, có đối tác hay không

Các chiến lược bảo tồn khả năng sinh sản nữ trước khi điều trị vô sinh

Phụ nữ tuổi dậy thì

Có thể hoãn hóa trị và kích thích buồng trứng Không chống chỉ định

hoặc kích thích buồng trứng chống chỉ định

Phụ nữ trước tuổi dậy thì

kích thích buồng trứng lấy noãn trưởng thành

Lấy các noãn bào chưa trưởng thành và... (thử nghiệm)

Trữ lạnh mô buồng trứng

Cặp đôi, dự định làm cha mẹ

Chưa có gia đình

Đông lạnh phôi

Đông lạnh noãn bào trưởng thành

Ghép cùng chỗ hoặc khác chỗ

Sinh nang trứng trong ống nghiệm (thử nghiệm)



Các chiến lược bảo tồn khả năng sinh sản nữ trước khi điều trị vô sinh

Nam giới tuổi dậy thì

Nam giới trước tuổi dậy thì

Nếu chất lượng tinh trùng cho phép

Lấy tinh trùng và bảo quản tại ngân hàng

Thụ tinh

FIV/ICSI

Trữ lạnh mô tinh hoàn

Trưởng thành trong ống nghiệm

Đưa trở lại vào mô

Kết luận/Tóm tắt

- Đối với cặp đôi:

- Đông lạnh phôi- thụ tinh trong ống nghiệm cấp, kỹ thuật hợp thức hóa (NP1)

- Đối với nam giới

- Tự bảo quản tinh trùng

kỹ thuật hợp thức hóa (NP1)

Khuyến cáo đối với tất cả nam giới trong độ tuổi sinh sản (Ngay cả thanh thiếu niên) trước điều trị vô sinh (loại A) /

- Đối với phụ nữ

Thủy tinh hóa noãn bào

Kỹ thuật hợp thức hóa

Trữ lạnh mô buồng trứng

Kỹ thuật hợp thức hóa nhưng dạng thức áp dụng vẫn đang ở giai đoạn nghiên cứu

Recos CNGOF (2010)/.....

- Mặc dù không có nghiên cứu thuần tập đủ nhiều và trong dài hạn, các bệnh nhân nam (nữ) bị mắc ung thư phải được thông báo các khả năng bảo tồn khả năng sinh sản trước khi điều trị vô sinh.
- Hỗ trợ chuyên ngành và đa ngành (chuyên gia ung thư, bác sĩ ung bướu nhi khoa, bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ và chuyên gia hỗ trợ sinh sản).
- Khuyến cáo gửi bệnh nhân tới trung tâm chuyên ngành, ở đó bác sĩ đánh giá tốt nhất các khả năng bảo tồn khả năng sinh sản ở cả nam giới và phụ nữ. (AP).

Kế hoạch đối với bệnh ung thư (2014)

- hệ thống hóa thông tin của các bệnh nhân
- Phát triển các các khuyến nghị chuyên nghiệp mới.
- bảo đảm cách tiếp cận các bệnh nhân bình đẳng khi đề cập đến cơ địa lâm sàng- sinh hóa dạng phẳng về bảo quản tồn khả năng sinh sản.