

**Traitement de l'infertilité chez les patientes
atteintes d'un cancer de la sphère génitale
Điều trị vô sinh trên bệnh nhân bị ung thư sinh dục**

Congrès de la Société Vietnamiennne de Gynécologie Obstétrique

**Hanoi 16 - 17 Mai 2016
Hội nghị Sản- phụ Khoa Pháp- Việt
Hanoi 16 - 17/05/2016**

Hậu quả của ung thư vú

Aux USA

Siegel et al., CA Cancer J Clin 2014

Năm 2014 có 810.000 ca ung thư mắc mới

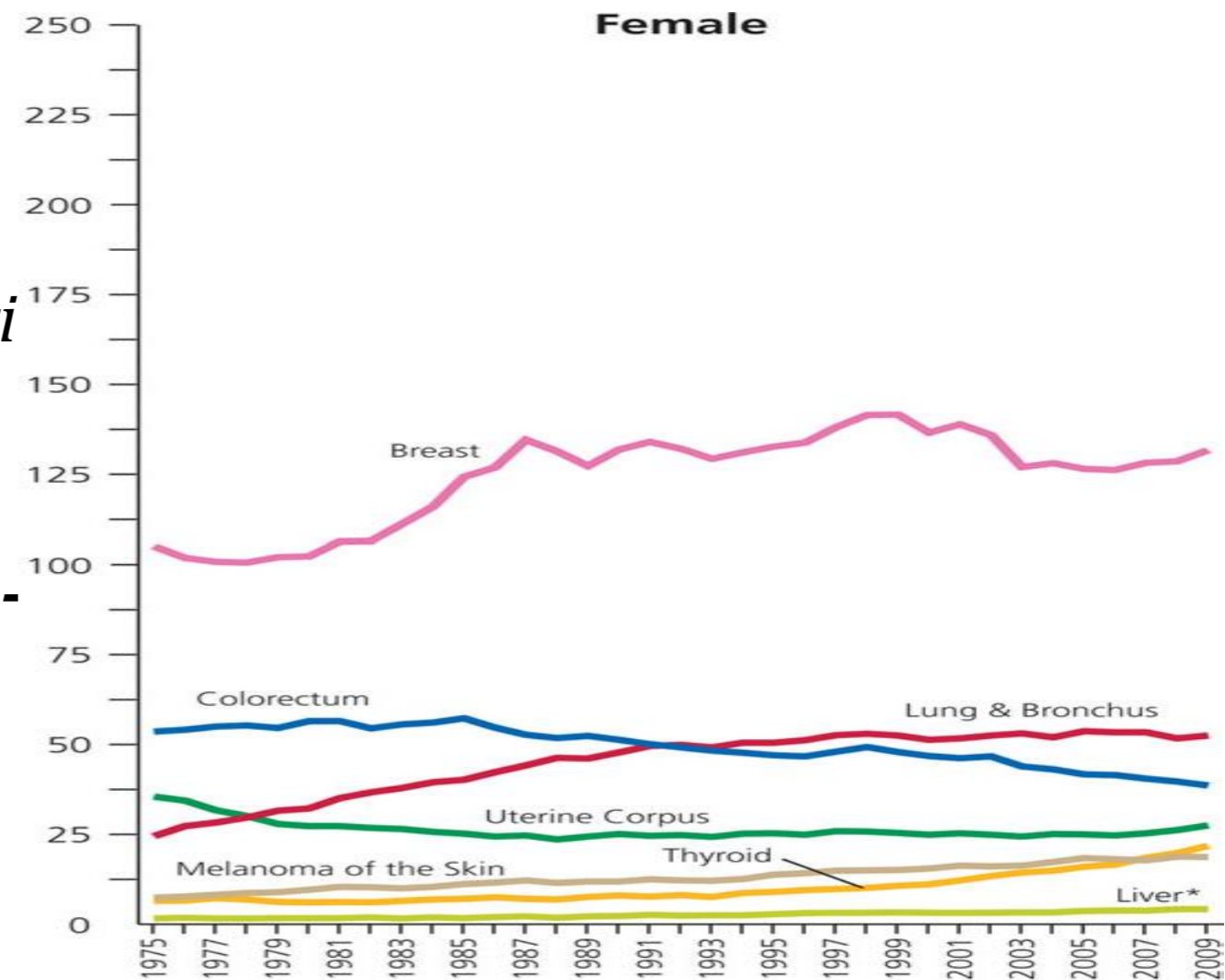
- Ung thư vú: 29% (235.000)
- 15% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Hàng năm có 35.250 phụ nữ độ tuổi 30-
ung thư vú

Tại Pháp

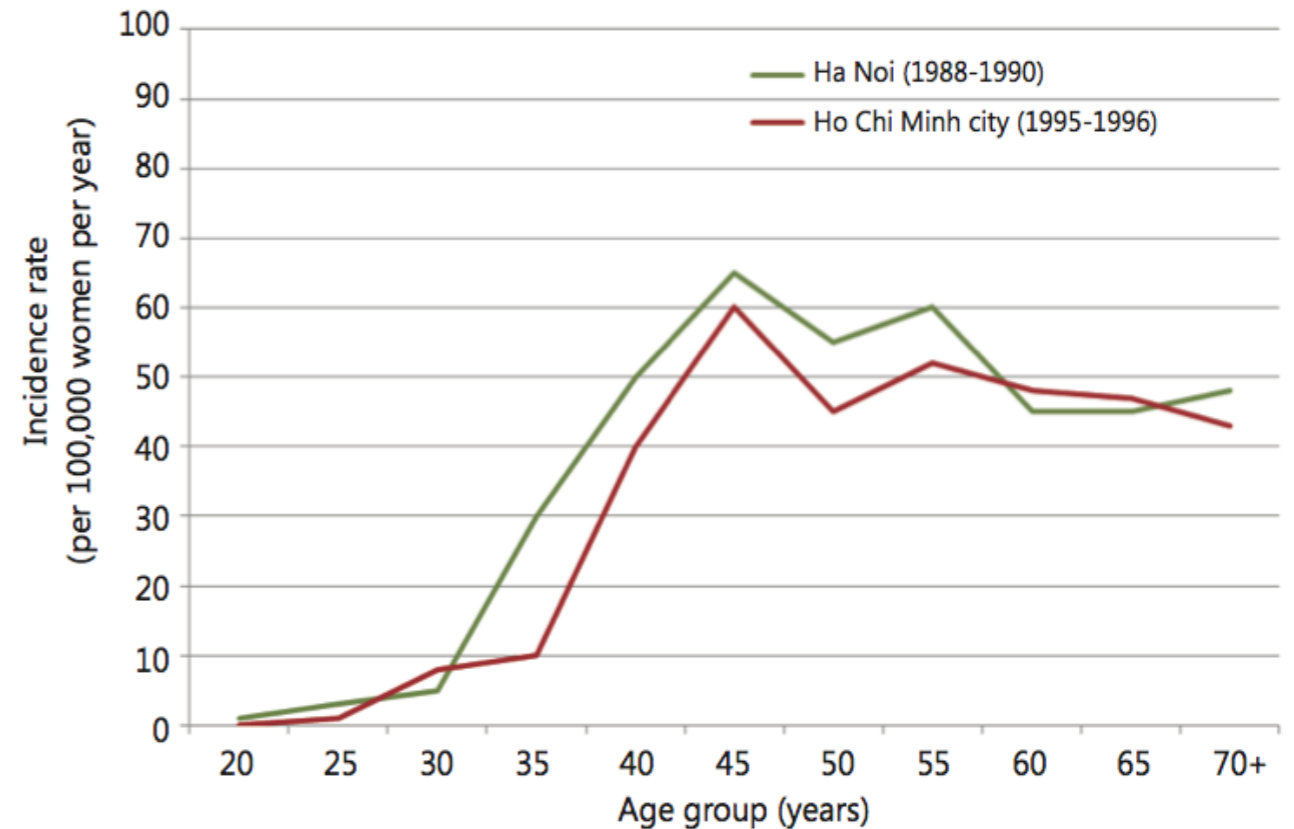
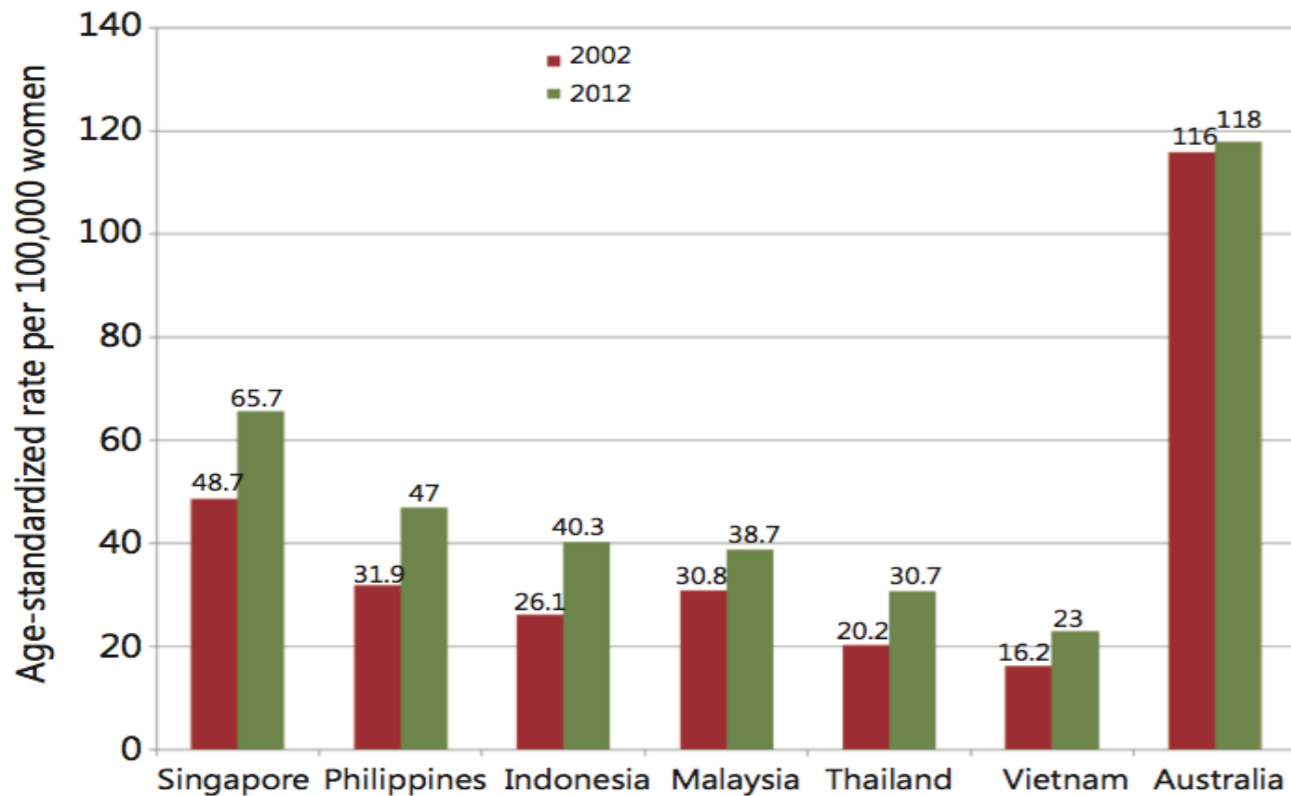
7000 ca ung thư vú mắc mới.

Hàng năm trên phụ nữ < 35 tuổi



Ung thư vú ở Việt Nam: So sánh trong khu vực châu Á

Trieu et al. Cancer Biol Med 2015.



Ung thư vú ở Việt Nam

- Hậu quả ít nghiêm trọng nhưng số lượng tăng
- 2012: 11.060 ca mới (64.7% <50 tuổi)
- Giảm khả năng sinh sản 7.3...1.8 trong 50 tuổi
 - Con đầu sau 25 tuổi
 - Béo phì 5...12% ở độ tuổi 35
 - Chiến dịch phát hiện ung thư

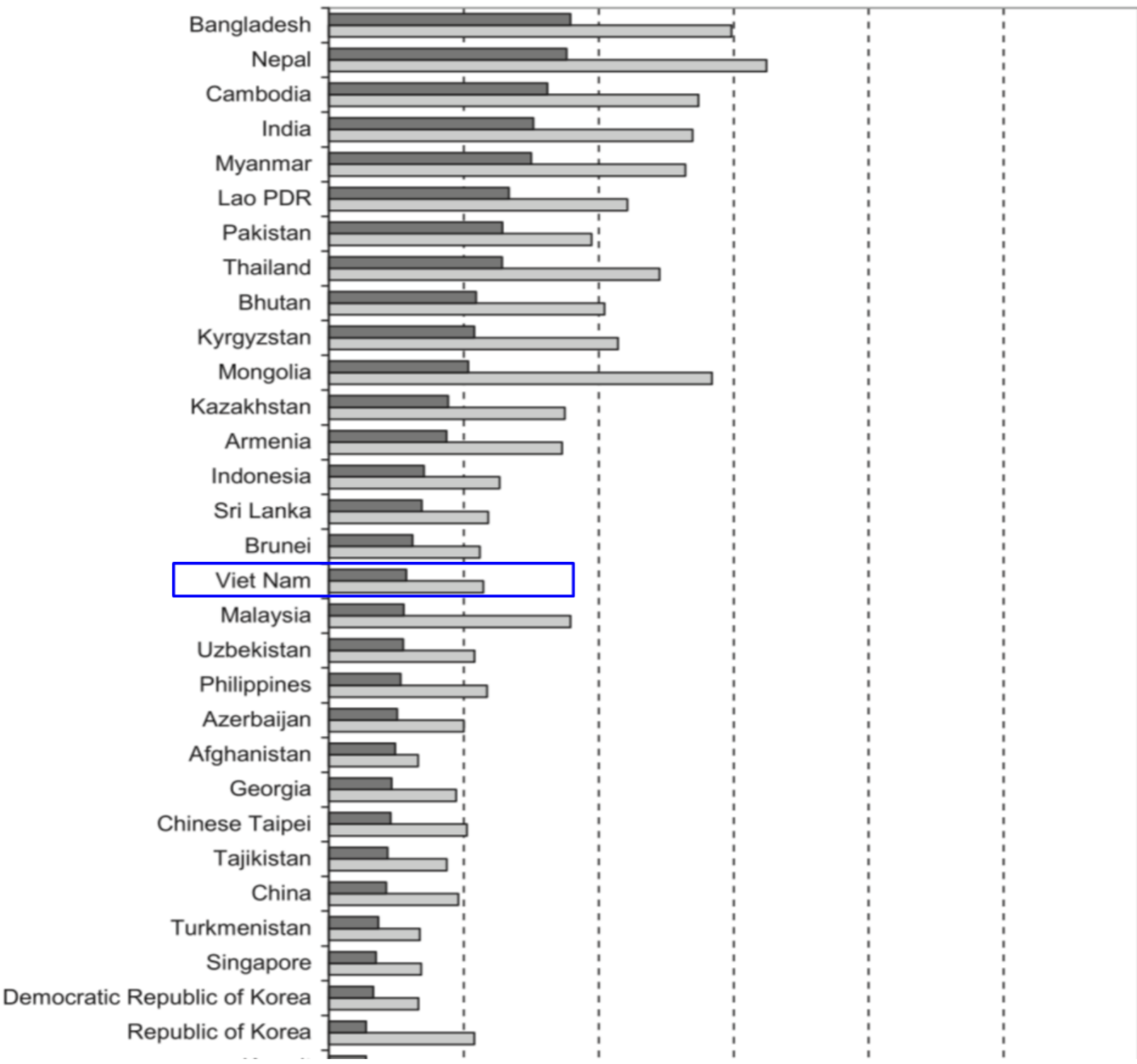
Ung thư vú ở Việt Nam

- Tăng ở độ Hà nội: 29.7/100.000
- HCM: 19.4/100.000
- tuổi 25-45
- Béo phì- Thuốc lá- Rượu:
- Tăng hơn 3 lần
- Đột biến BRCA: tương tự

Gánh nặng toàn cầu của bệnh ung thư cổ tử cung trong năm 2008

Arbyn et al. Annals of Oncology 2011

Asia



Ung thư cổ tử cung ở Việt Nam
 29 triệu phụ nữ > 15 tuổi
 Hàng năm
 6000 ca ung thư mới
 Nguyên nhân gây ung thư thứ 2 trên phụ
 Nữ 15-44 tuổi

■ Mortality
 □ Incidence

World age-standardised rates of incidence of and mortality from cervical cancer (per 100 000 women-years)

Những phụ nữ sống sót do ung thư vú và bộ phận sinh dục ở châu Âu 1997 - 2007

EUROCORE 5 study European Journal of Cancer 2015

Breast (Women) Ung thư vú (phụ nữ)

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	126,211	obs	98.1	91.3	85.6
		rel	98.2	91.6	86.1

Cervix uteri Ung thư cổ tử cung

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	39,114	obs	94.2	83.6	80.3
		rel	94.3	83.9	80.6

Ung thư thân tử cung Corpus uteri

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

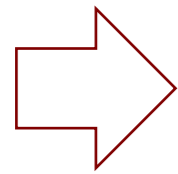
Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	6,241	obs	96.5	91.2	88.9
		rel	96.6	91.5	89.4

Ovary and uterine adnexa Ung thư buồng trứng và tử cung

European age-specific and age-standardised observed (obs, %) and relative (rel, %) survival

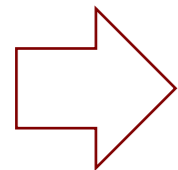
Age group	Number of cases		1-year	3-year	5-year
15-44	14,549	obs	90.9	78.2	70.5
		rel	91.0	78.4	70.9

Mong muốn có thai sau khi mắc ung thư



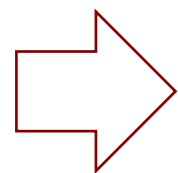
Tăng độ tuổi mang thai đầu tiên > 30 tuổi

Pison et al., Bull Cancer.2010



Những người còn sống sót quan ngại về khả năng sinh sản trong tương lai của họ hơn là dân số chung (phù hợp với độ tuổi và khả năng mang thai).

Ruddy et al., breast 2007

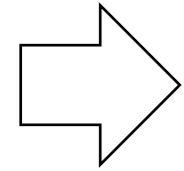


Hóa trị ít độc hại hơn ($\approx 30\%$) cho phép bảo tồn khả năng sinh sản tốt hơn.

Partridge et al., J Clin Oncol 2004

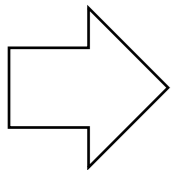
Khả năng sinh sản sau khi mắc ung thư vú: mối quan tâm

Mang thai sau khi mắc ung thư vú



Dân số chung: không có nguy cơ tái phát hoặc tử vong

Largillier et al., Cancer.2009



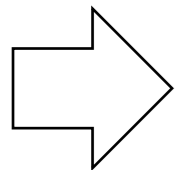
Dân số chung: cùng tác dụng bảo vệ

Rajkumar et al., PNAS 2001

Coll Study et al., Lancet 2002

Sankila et al., Cancer.2009

Pagani et al., Breast Cancer RT 2011



• Bệnh nhân bị đột biến BRCA: có nguy cơ phát triển thành ung thư

• Tác dụng bảo vệ

• Không có tác dụng bảo vệ

Coll Study et al., Lancet 2002

Andrieu et al., J Natl Cancer I 2006

Jernstrom et al., Lancet 1999

Cullinane et al., I J Cancer 2005

Kotsopoulos et al., Cancer 2008

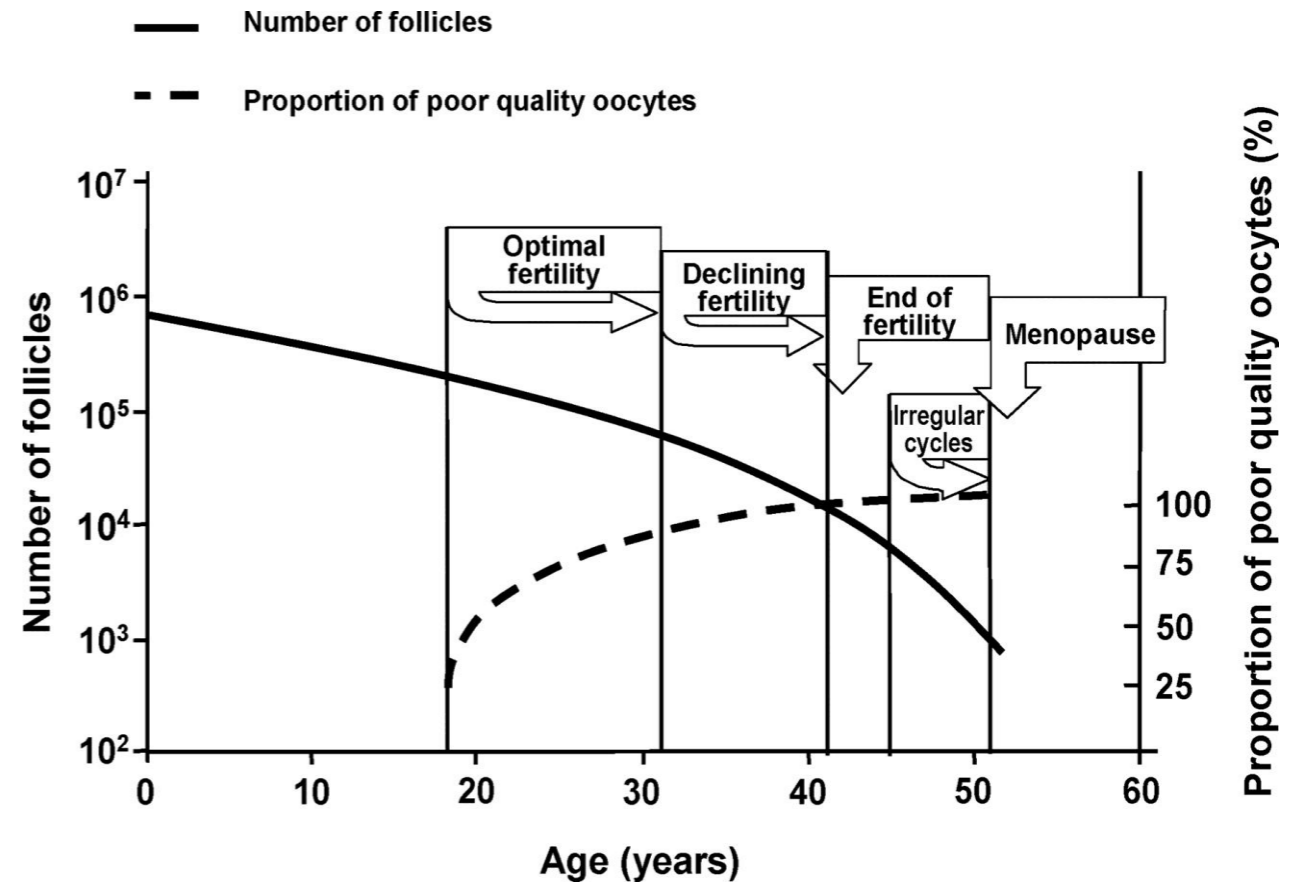
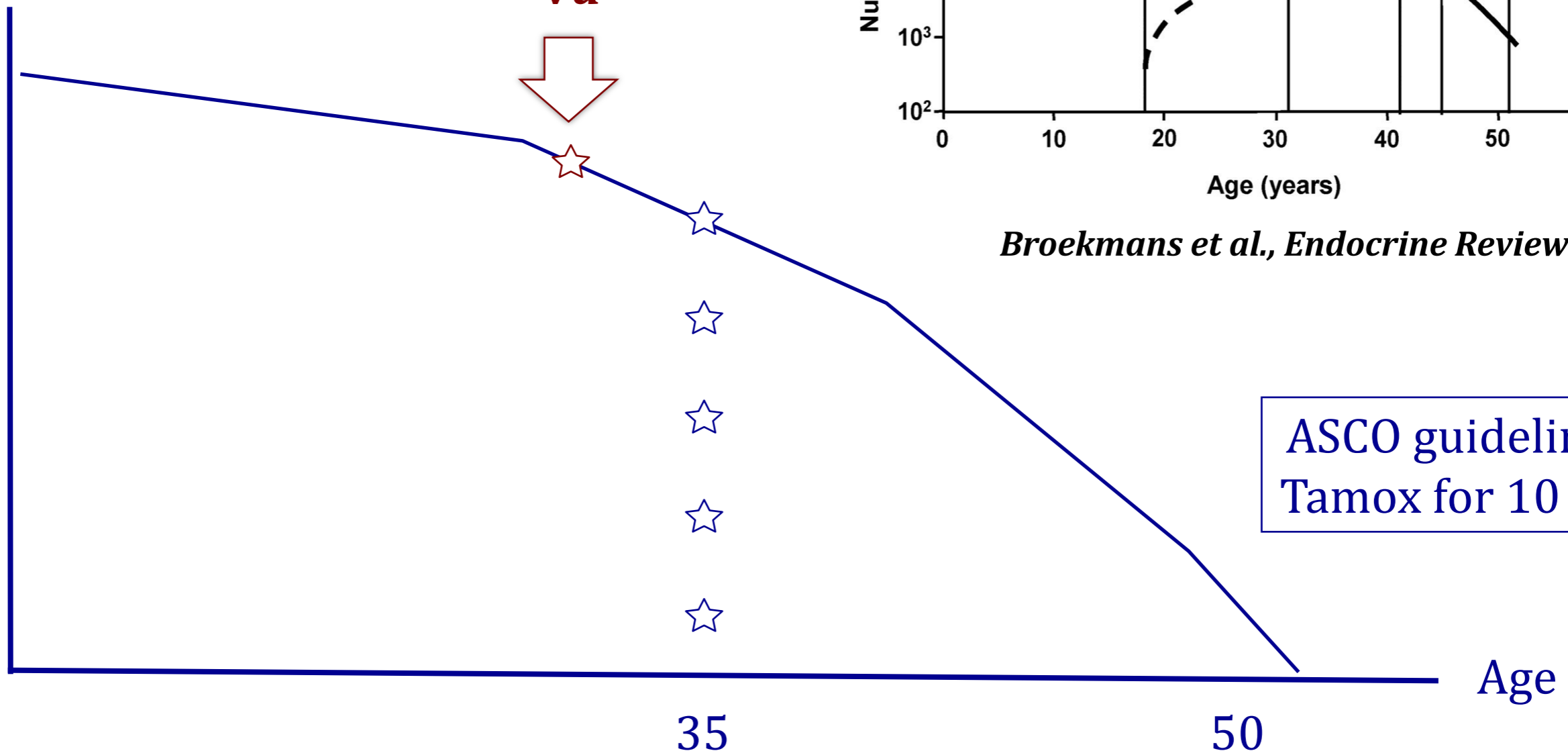
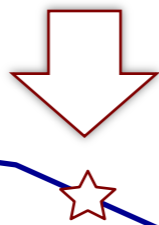
Milne et al., Breast Cancer RT 2010

Ung thư vú: phụ nữ có nguy cơ vô sinh

Suy giảm chu kỳ sinh sản sau 35 tuổi

Nang trứng nguyên thủy

Chẩn đoán ung thư vú



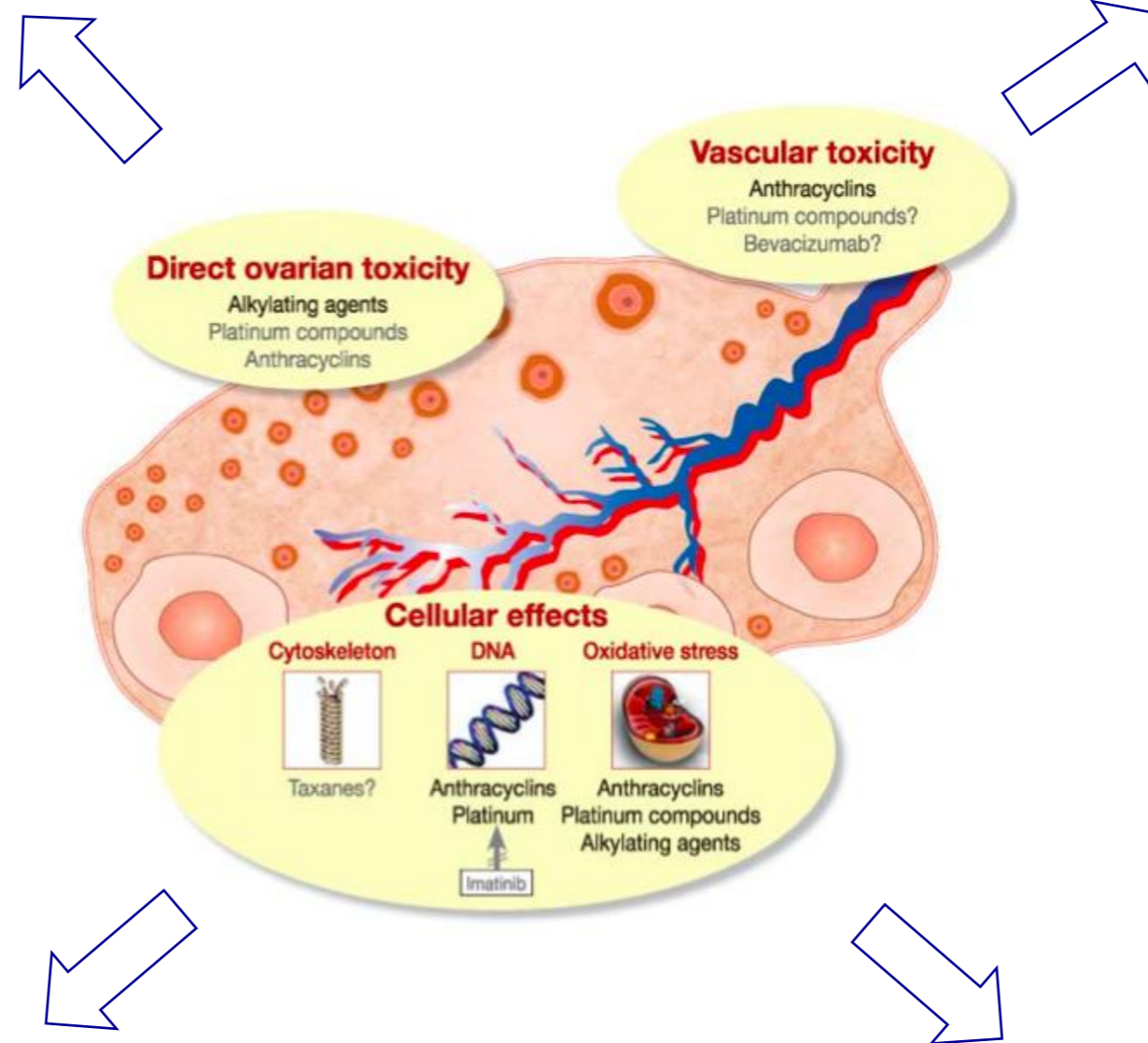
Broekmans et al., Endocrine Reviews 2009

ASCO guidelines
Tamox for 10 yrs

Độc tính của điều trị đối với hệ sinh dục

Xơ mô buồng trứng

Hại mạch máu



Chết rụng tế bào của các nang trứng non và nang trứng nguyên thủy

Hoạt động của nang trứng “đốt cháy”

Oktay et al., Cancer Treat Rev 2012

Blumenfeld et al., Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012

Chức năng buồng trứng sau khi điều trị ung thư

Độ tuổi

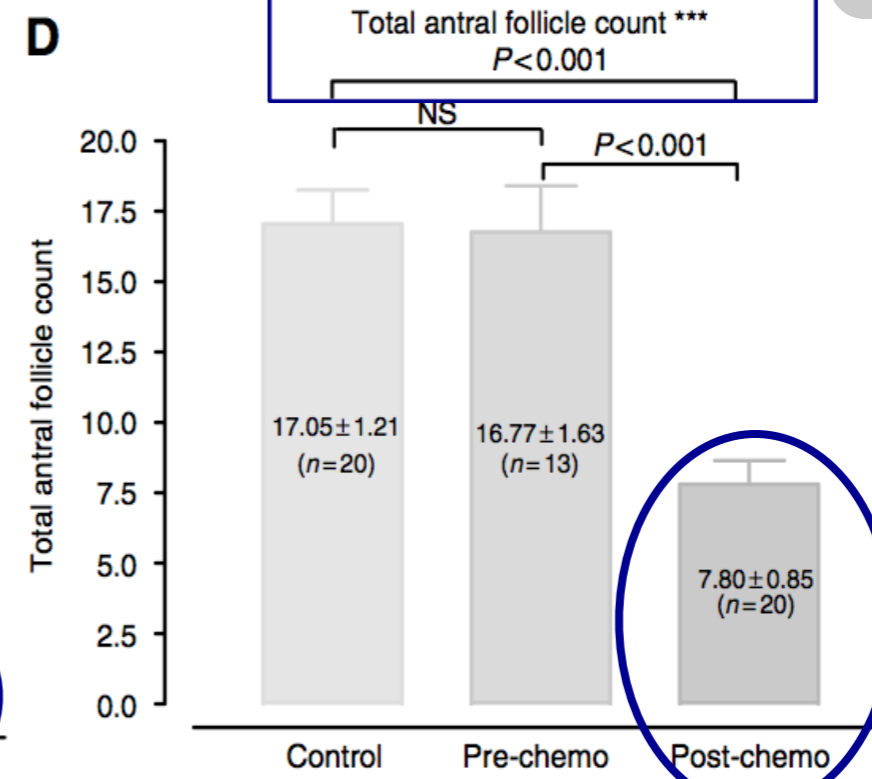
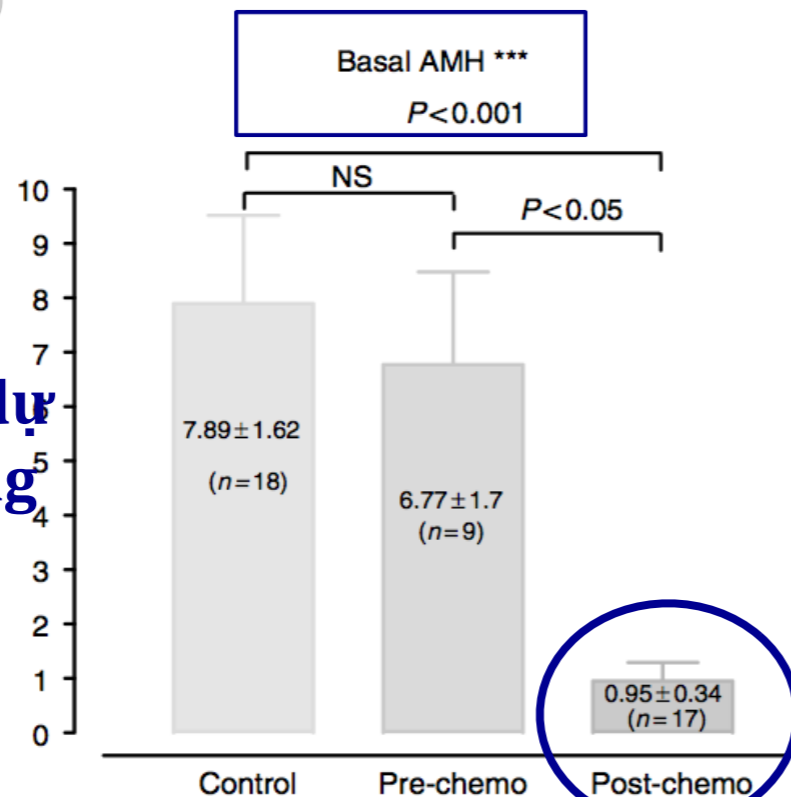
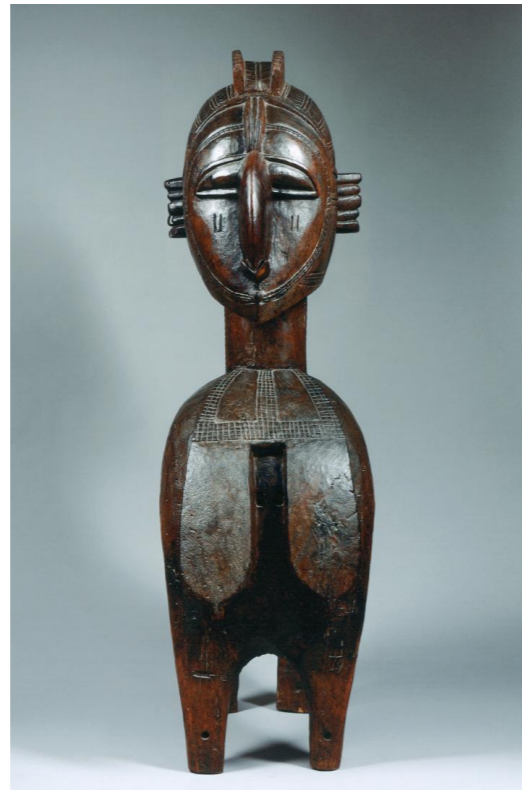
Loại ung thư

Statut
Tình trạng
nang trứng
Buồng trứng

Quy trình hóa
trị

Nhạy cảm/hóa
trị

Liều hóa trị



Giảm khả năng dự
Trữ buồng trứng

Khả năng sinh sản của những bệnh nhân sống sót Sau khi mắc ung thư vú

Tỷ lệ mang thai tự nhiên

➔ 8% trên bệnh nhân < 30 tuổi

Blakely et al., Cancer 2004

➔ 6% trên bệnh nhân < 40 tuổi

Oven Ustaalioglu et al., J BUON 2011

➔ 3% trên bệnh nhân < 45 tuổi

Mueller et al., Cancer 2004

➔ (3%)/173 tỷ lệ sinh trên 5725 phụ nữ < 45 tuổi

Kroman et al., Lancet 1997

Hooc môn phụ thuộc ung thư sinh dục

Về mặt lý thuyết: đúng đối với ung thư vú và nội mạc tử cung

Về mặt thực tiễn: ảnh hưởng của kích thích buồng trứng trên tỷ lệ mắc bệnh u

Nguy cơ của độ ác tính ở nữ giới sau khi điều trị khả năng Nghiên cứu thuần tập với 25 năm theo dõi

Kessous et al. J Canc Res Clin Oncol 2016

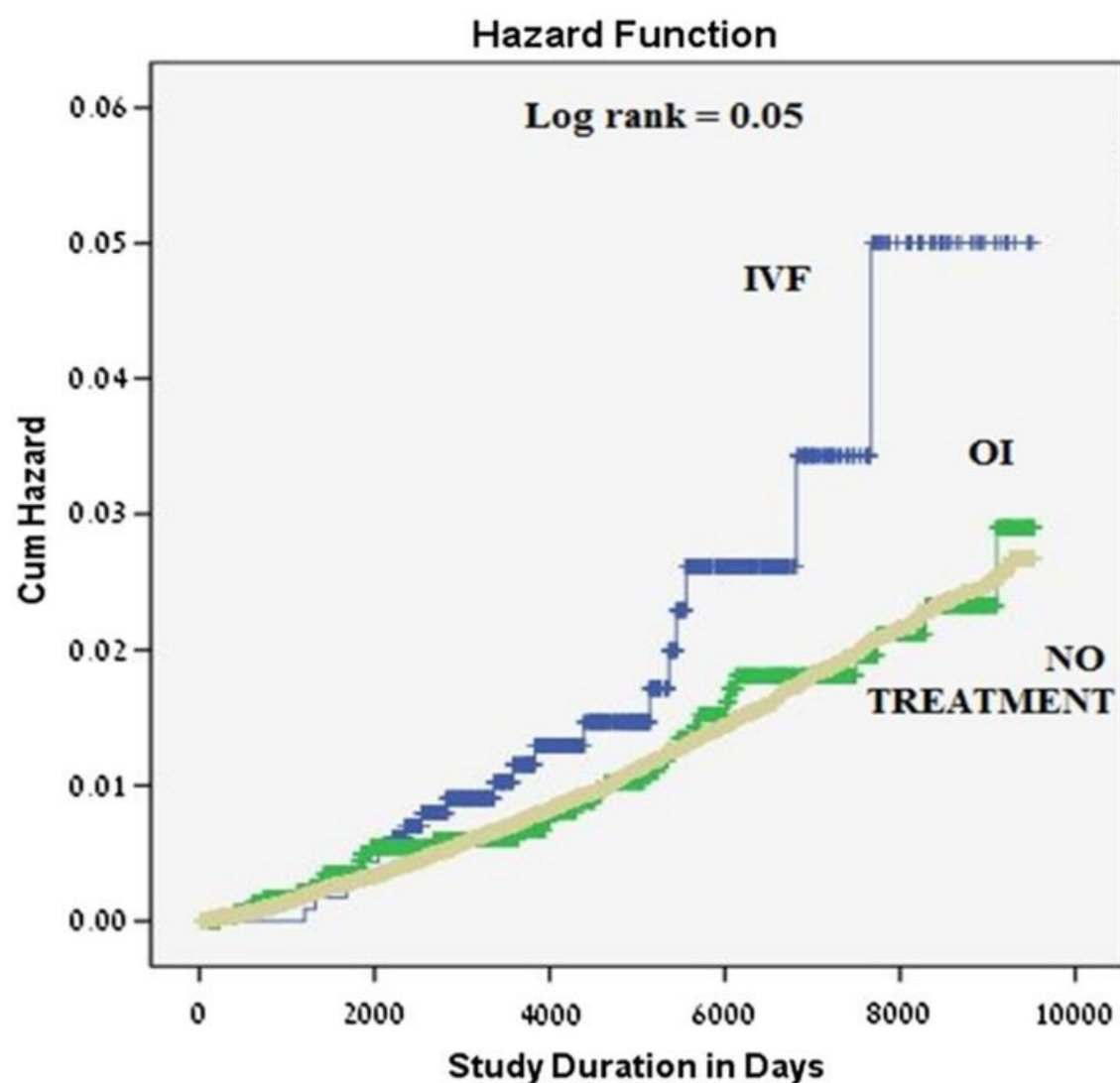


Table 2 Incidence of malignancies during the follow-up period in patients with and without a history of fertility treatment

	IVF (<i>n</i> = 1149) (%)	OI (<i>n</i> = 3214) (%)	No treatment (<i>n</i> = 101,668) (%)	<i>p</i> value
Ovary (<i>n</i> = 58)	0.26	0.03	0.05	0.009
Uterine (<i>n</i> = 61)	0.30	0.12	0.05	0.004
Cervix (<i>n</i> = 239)	0.3	0.2	0.2	0.868
Breast (<i>n</i> = 528)	0.4	0.5	0.5	0.926
Total	1.7	1.0	1.0	0.057

Phương pháp điều trị IVF nhưng không kích thích buồng trứng (không phóng noãn) là những yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự phát triển của ung thư buồng trứng và tử cung

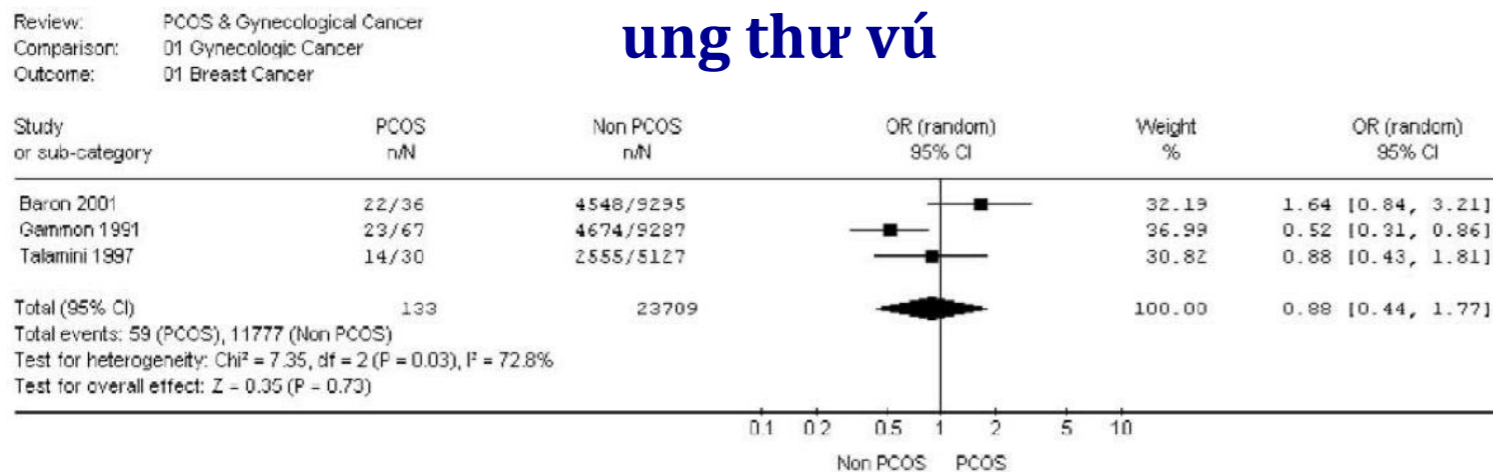
Các trường hợp đặc biệt Của PCOS

Các yếu tố nguy cơ

- Tăng đồng hoạt động của các receptor steroid trong nội mạc tử cung
- Hyper-expression de LH en cas d'adéno-carcinome utérin
- Tăng thể hiện LH trong trường hợp ung thư biểu mô tuyến của tử cung.

Chittenden et al. RBM 2009

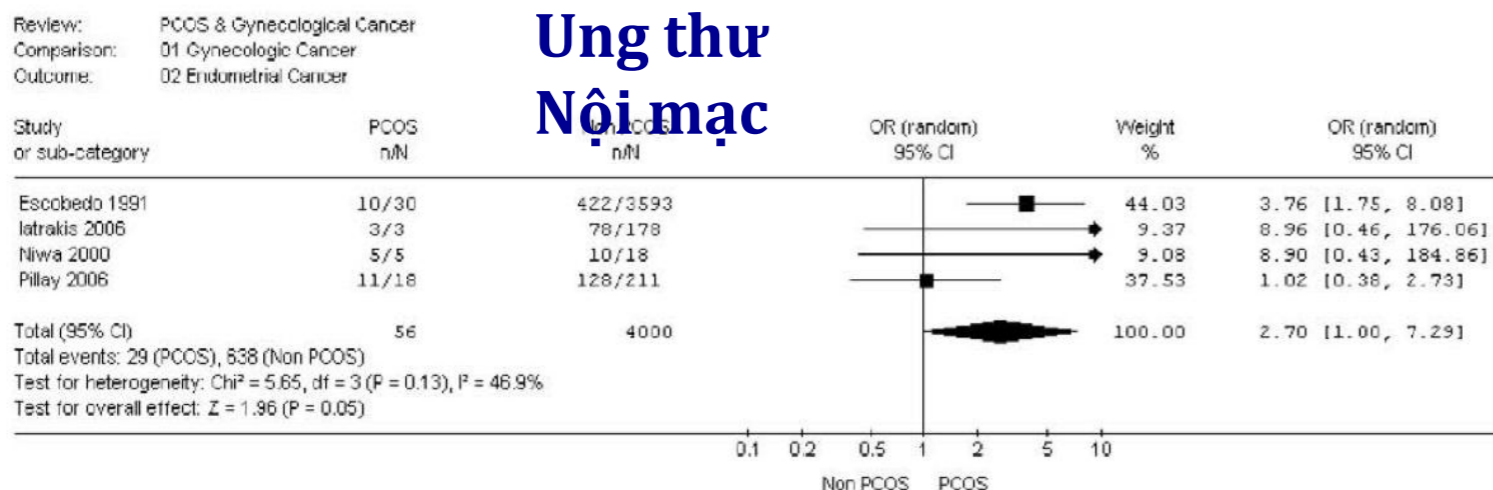
a



Kết luận

- Ít nghiên cứu
- Không đồng nhất mức độ nhiều

b



Nguy cơ ung thư nội mạc có thể do
Thiếu P

Khẳng định bởi một nghiên cứu rộng rãi
Đan Mạch (Gottschau Phụ Sản Oncol 2006)

Chiến lược phát hiện ung thư nào ở phụ nữ <40 tuổi

Lập chiến lược Bảo tồn Khả năng sinh sản trước điều trị

- Tác động độc tính của hóa trị lên tuyến sinh dục
- Tác động xạ trị lên tử cung : Bức xạ tử cung (**giảm khả năng đậu thai**)

- **Gửi “ khẩn cấp” bệnh nhân tới trung tâm Bảo tồn khả năng Sinh sản**

Đội ngũ đa ngành

- Các bác sĩ Sinh sản: Thông tin - lựa chọn kỹ thuật tùy theo dự trữ buồng trứng
- Các nhà sinh học sinh sản: thông tin về sự đông lạnh của giao tử, các phôi và mô buồng trứng
 - Bác sĩ tâm lý

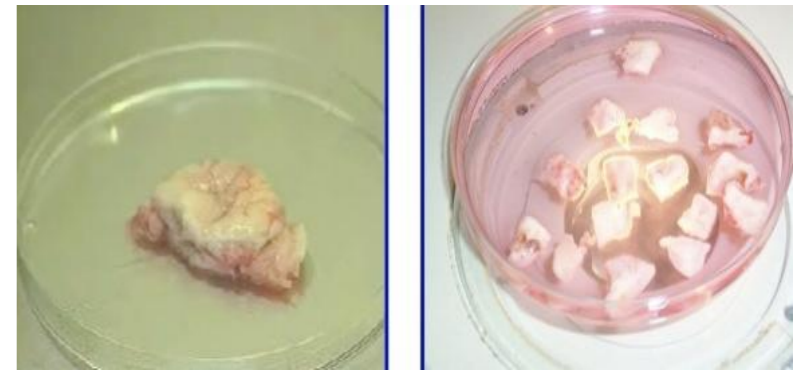
Kỹ thuật Bảo tồn khả năng Sinh sản



Ovocyte cryo-
Trữ lạnh noãn
bào

**Trưởng thành trong ống
nghiệm**

Trữ lạnh noãn

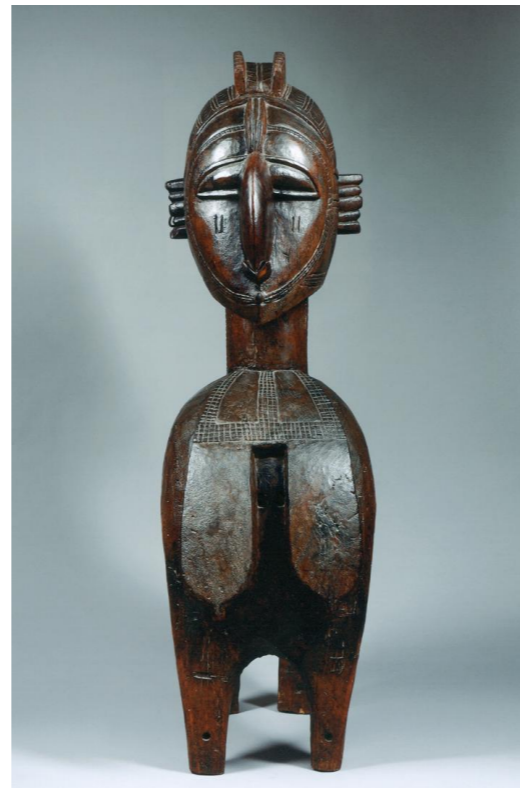
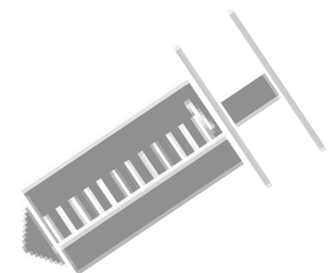


Tissu Ovarien

cryo-préservation
Trữ lạnh mô buồng

trứng
**Phẫu thuật nội soi/mổ
mỏ**

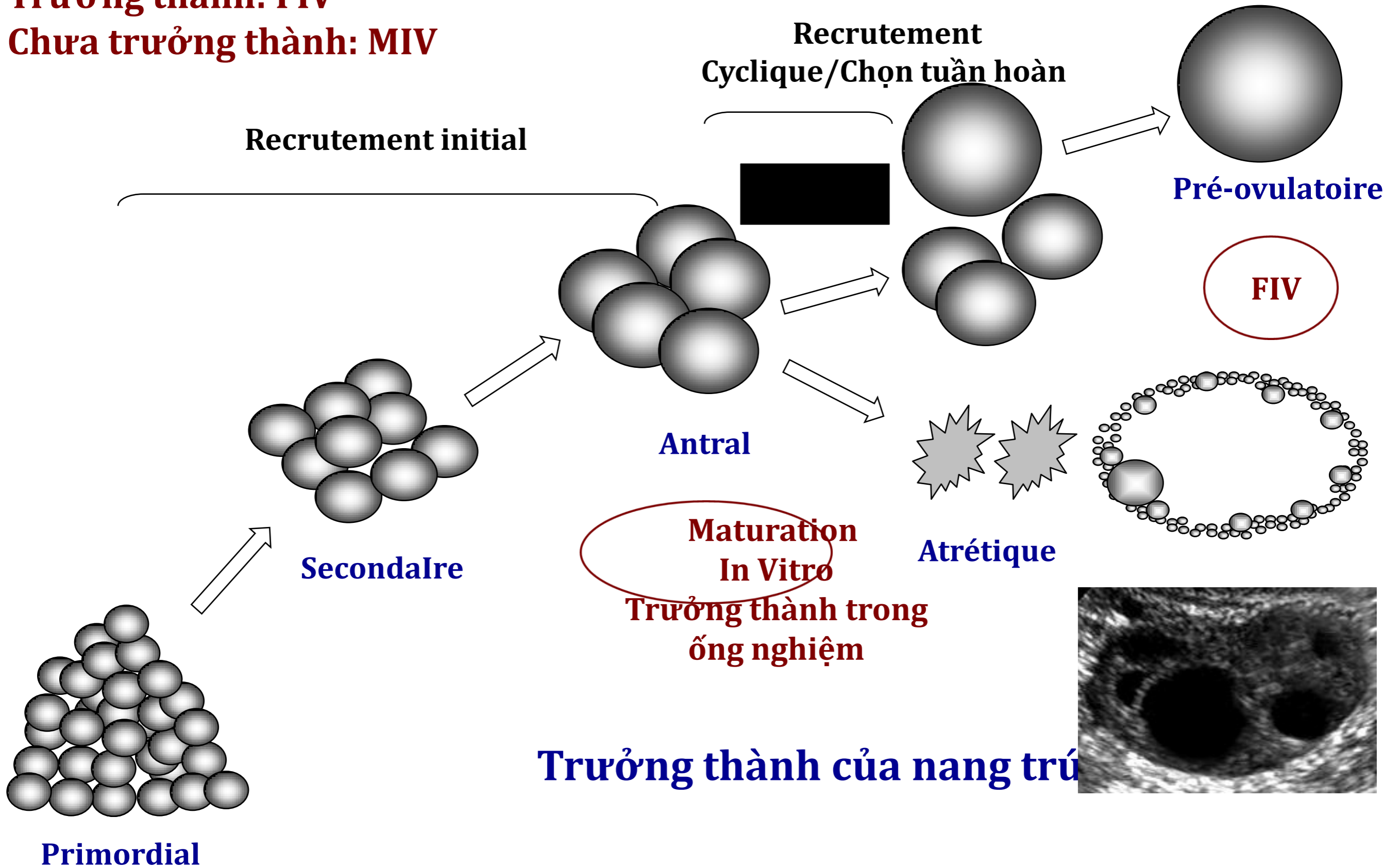
Điều trị nội
khoa



Thu hồi trứng

Trưởng thành: FIV

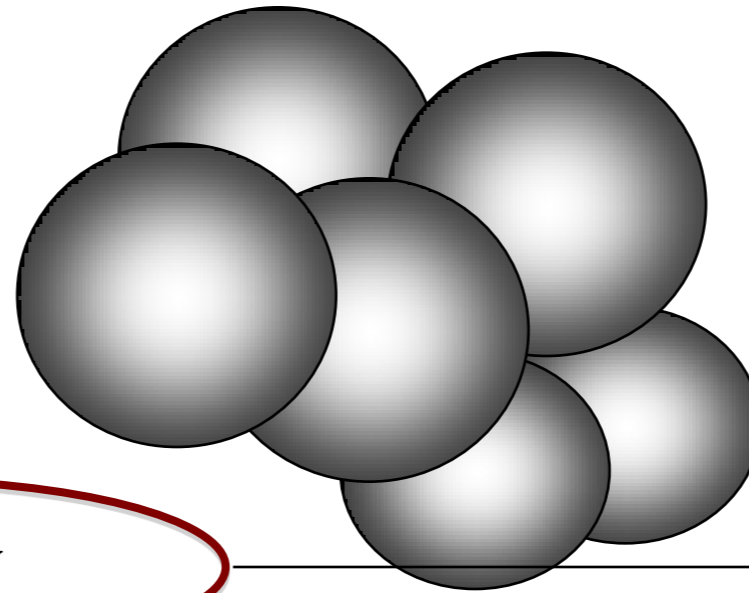
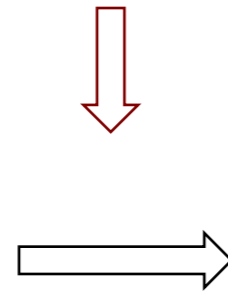
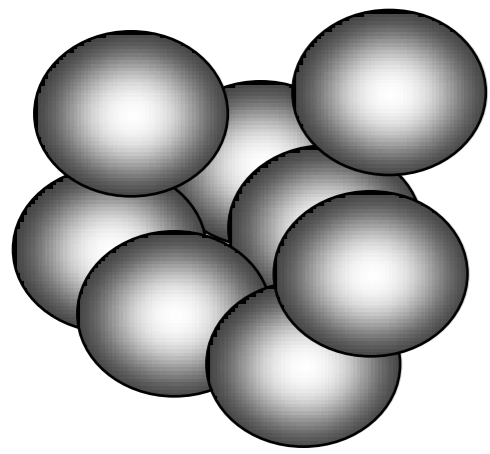
Chưa trưởng thành: MIV



FIV đối với Bảo tồn khả năng sinh sản

Điều trị “kinh điển”

Quản lý
FSH ngoại lai

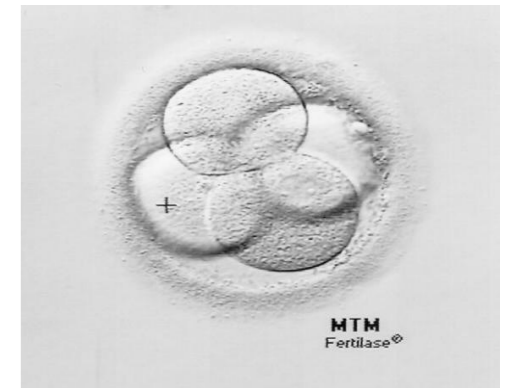


Khoảng 10 ngày

Nang trứng

Nang trứng trước khi phóng noãn

Serum E2

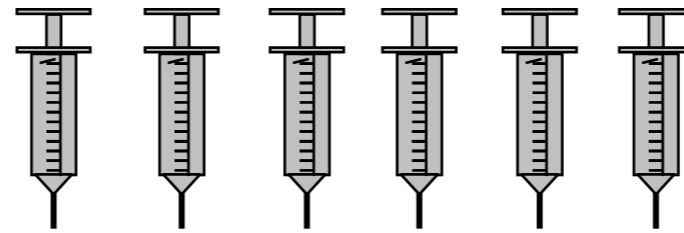


2 câu hỏi

Chúng ta có phải đợi bắt đầu của chu kỳ kích thích buồng trứng?
Chúng ta có thể sử dụng các quy trình gây tăng oestrogen?

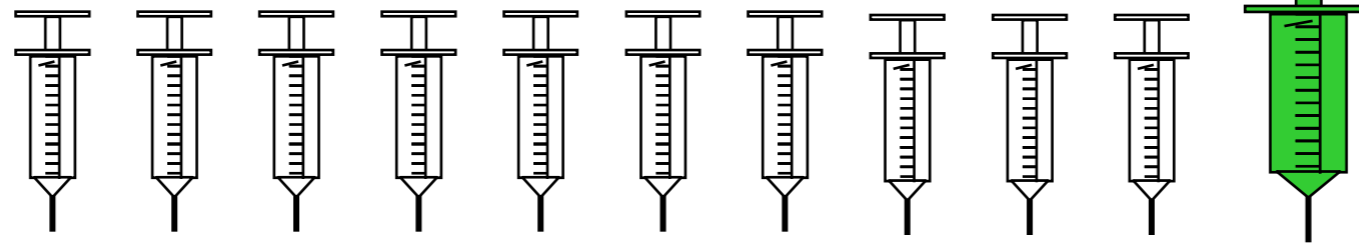
Giao thức đối vận GnRH kinh điển

GnRH antagonistes 0.25 mg/d



FSH Exogène/FSH ngoại lai

hCG



Règles

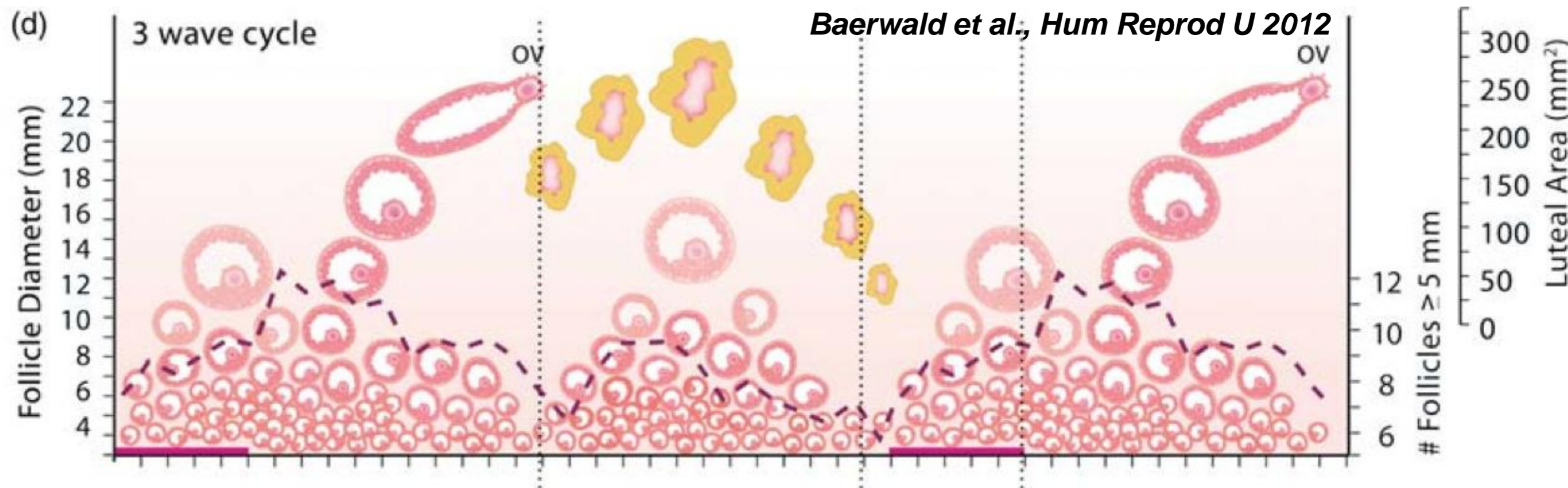
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Bắt đầu kích thích giai đoạn nang trứng sớm

Tính nhạy cảm của các giao thức đối vận GnRH

Giao thức « bắt đầu ngẫu nhiên »

Nguyên tắc: nhiều làn sóng phát triển nang

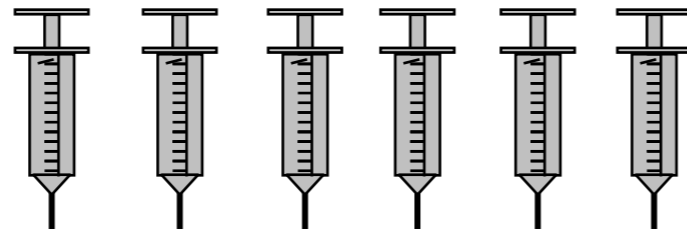


Bắt đầu kích thích buồng trứng trong giai đoạn hoàng thể

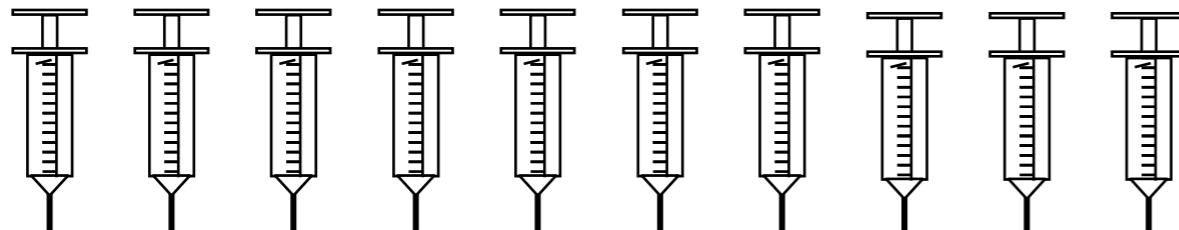
- Sau khi tiêu thể vàng bởi đối vận GnRH
- kích thích với FSH

Giao thức đối vận GnRH kinh điển

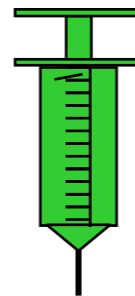
GnRH antagoniste 0.25 mg/d



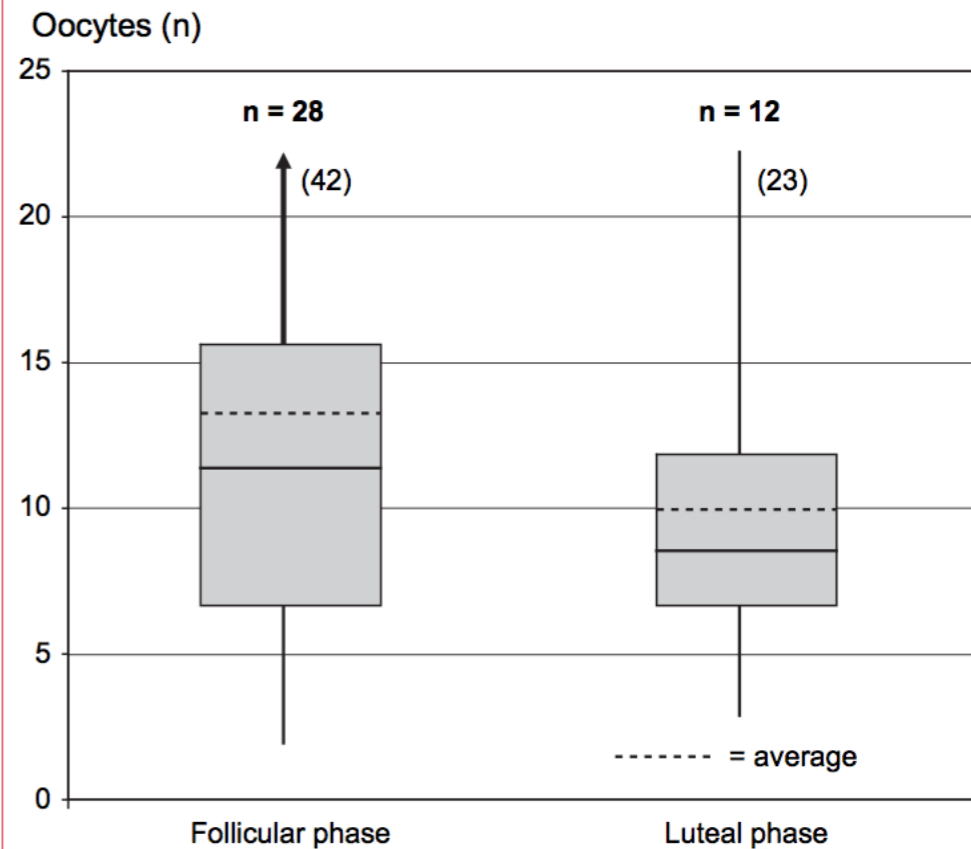
FSH Exogène/FSH ngoại lai



hCG



Number of oocytes collected after initiation of ovarian stimulation in the follicular (n = 28) versus the luteal (n = 12) phase.



von Wolff. Luteal phase stimulation. Fertil Steril 2009.

↑
Pic spontané de LH
Đỉnh LH tự nhiên

•Kích thích buồng trứng giai đoạn hoàng thể

Kiểm soát quá kích buồng trứng

Những nguy cơ của việc tiếp xúc với estrogen

Tỷ lệ E2 cao: nguy cơ phổ phát triển và phổ biến của các tế bào ung thư?

Không có bằng chứng cho thấy tiếp xúc ngắn với E2 là có hại

Tuy nhiên nên có sự đồng thuận để tránh các giao thức truyền thống của COH

Gợi ý

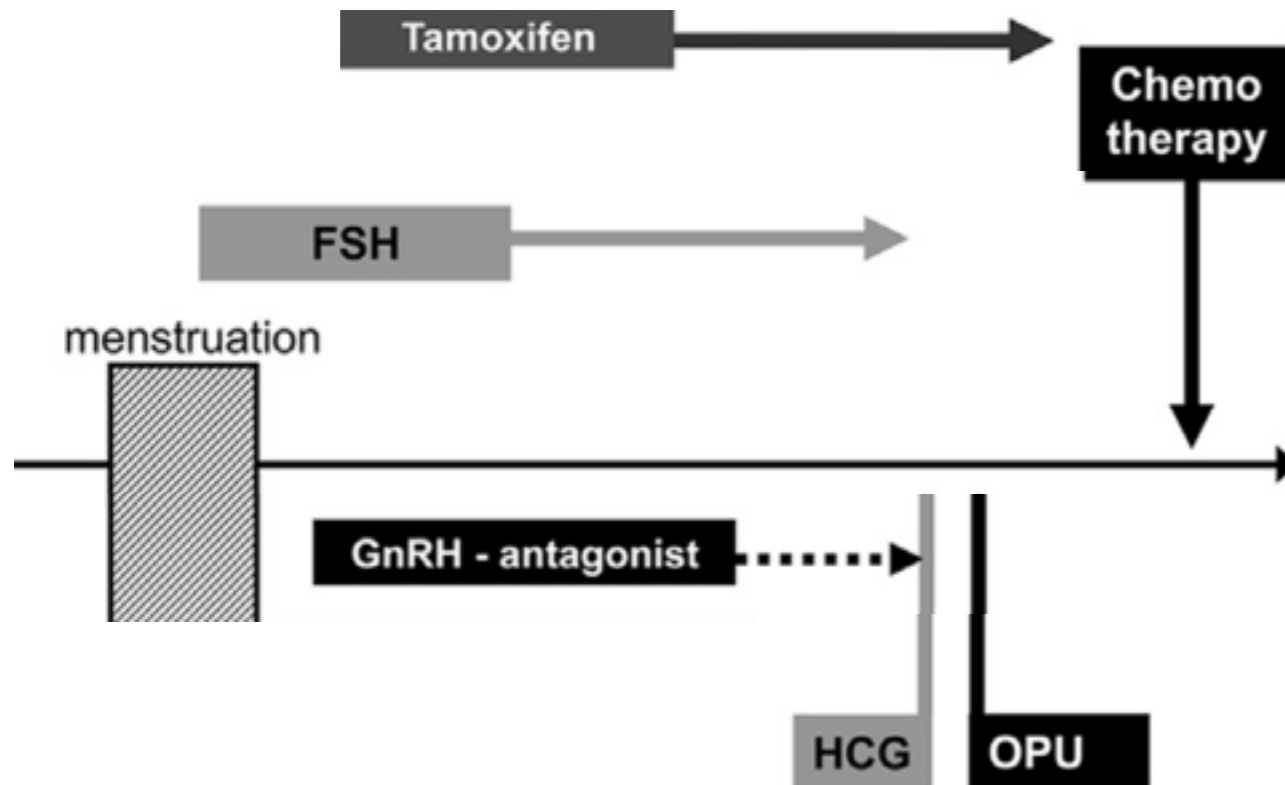
Chu kỳ tự nhiên: Thu thập noãn bào yếu

Tamoxifen:

(Estrogen chất đối kháng cạnh tranh)

Letrozole: “Ức chế cạnh tranh của các enzyme aromatase phức tạp”

Giao thức Tamoxifen

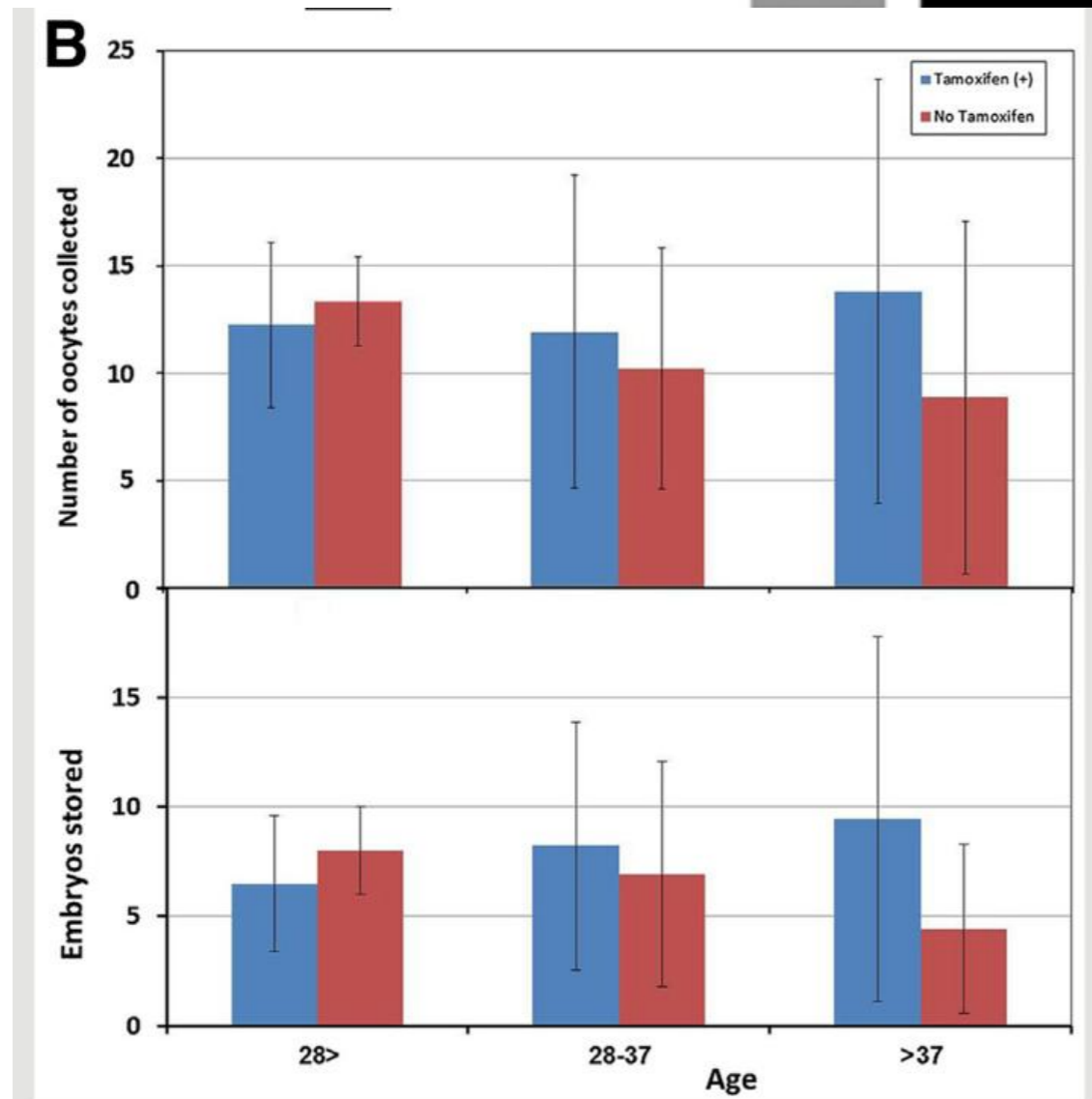


76 (1^{ers}) cycles : 76 (các chu kỳ đầu)

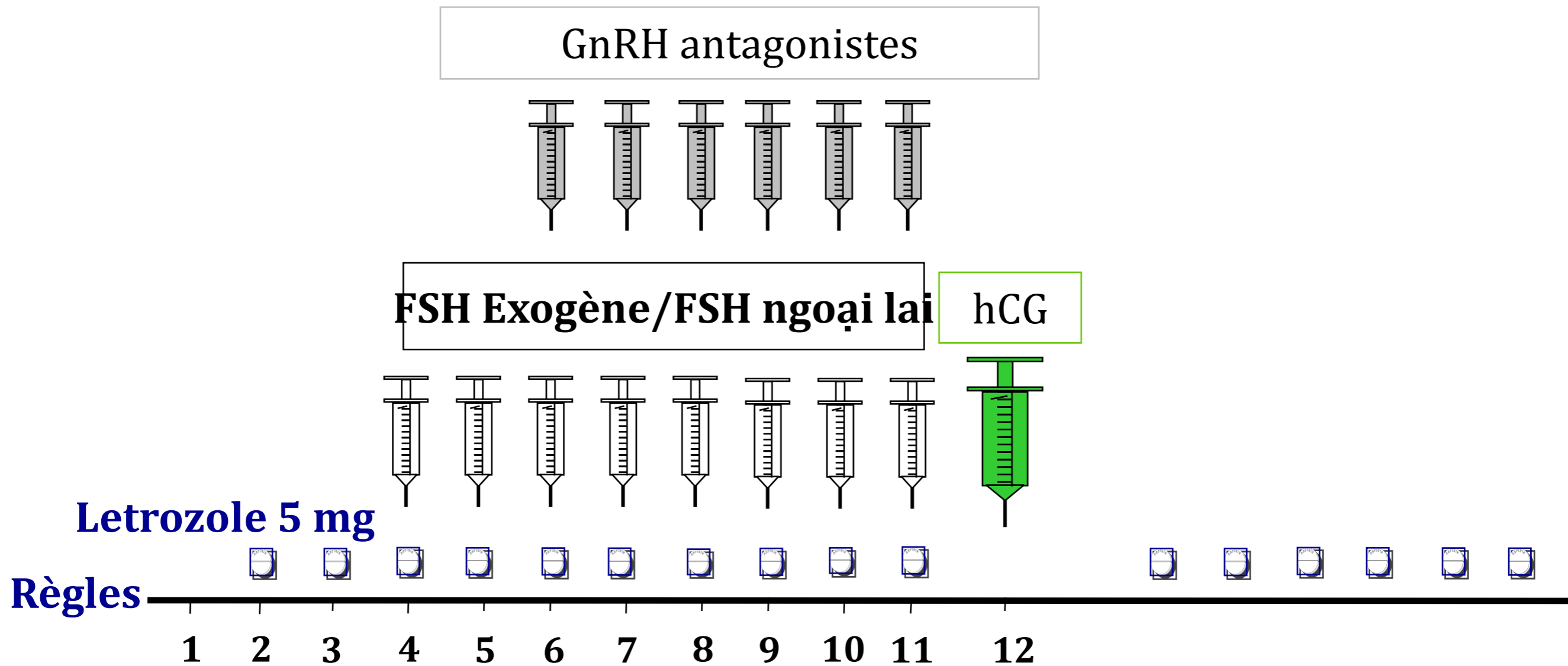
- 48 ER (+) : Tamox 20 mg/J
- 28 ER (-) : sans Tamox

Không có sự khác biệt về số lượng noãn bào và phôi

Tỷ lệ E2 tăng hơn nếu dùng Tamox (+)
Nhưng khác biệt đối với tái phát /
tỷ lệ tử vong sau 3-10 năm



Kích thích với chất ức chế Aromatase



Bắt đầu giai đoạn nang trứng

Kết quả của FIV trong trường hợp ung thư vú

Author	Number ^a	Breast cancer patients ^b (%)	Oocytes (M2 oocytes) ^c		2PN	
			Cancer	Control	Cancer	Control
Comparable oocyte yield						
Knopman et al. [36]	26	10 (38 %)	14	12	NA	NA
Michaan et al. [20]	22	12 (55 %)	8.8	8.8	5.4	5
Quintero et al. [37]	50	28 (56 %)	11.5 (9.6)	13 (9.7)	6.8	7.4
Robertson et al. [21]	38	16 (42 %)	12 (9)	14 (11)	6	7
Johnson et al. [19]	50	29 (58 %)	12.4 (9)	11.7 (8.9)	5.4	6
Cardozo et al. [22]	63	41 (65 %)	12.4	10.9	6.6	7.1
Inferior oocyte yield						
Klock et al. [38]	28	11 (39 %)	10	13.9	6.62	8.25
Domingo et al. [39]	208	142 (69 %)	10.5 (7.8)	12.4 (9.5)	NA	NA

➤ Thu noãn bào thấp hơn

Domingo et al., FS 2012

➤ Thu noãn bào tương đương

Friedler et al., FS 2012

Chung et al., FS 2013

Garcia-Velasco et al., FS 2013

Không có sự đồng thuận

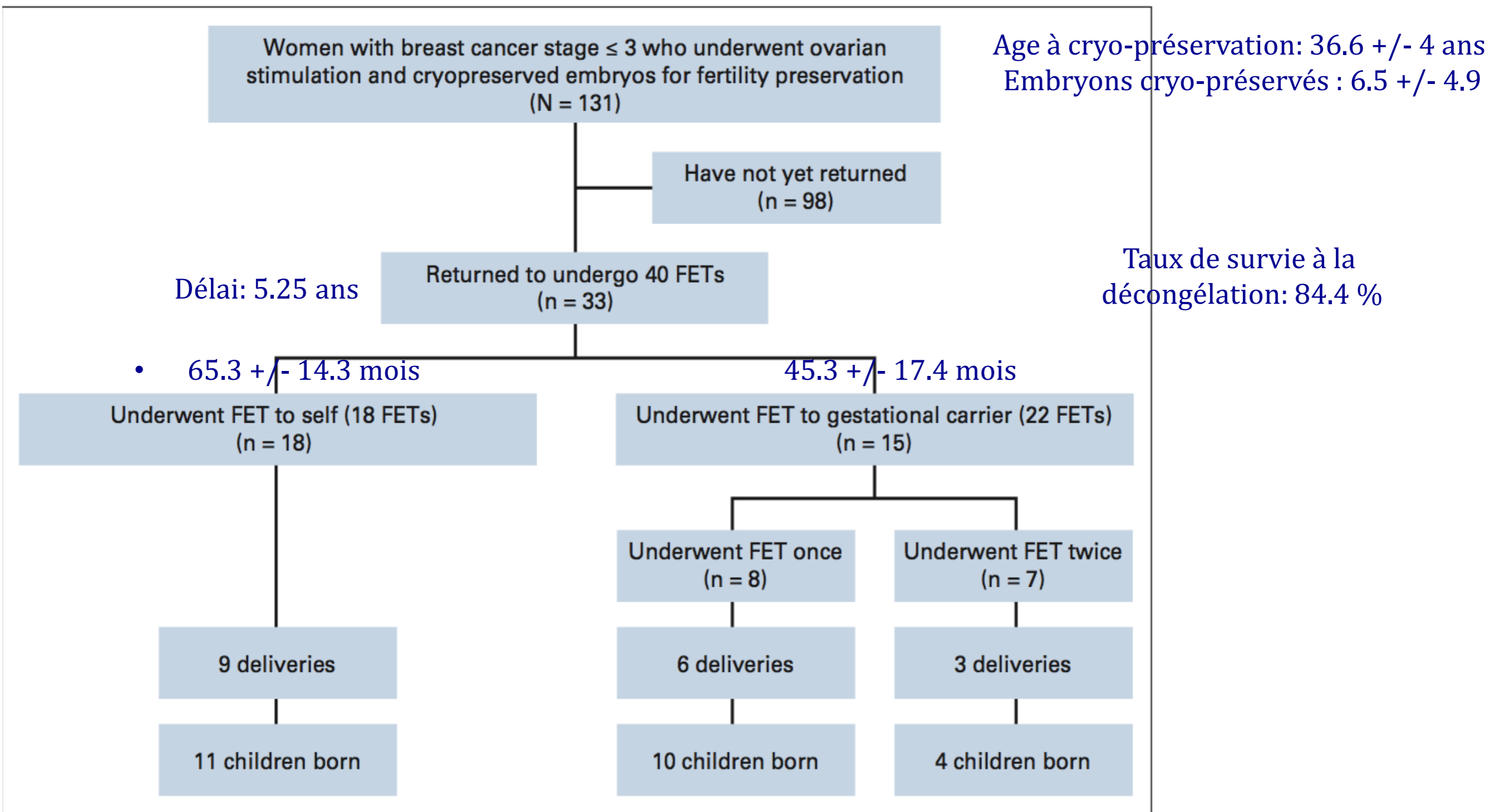
Kết quả của FIV trong trường hợp đột biến BRCA

Shapira et al., JARG 2015

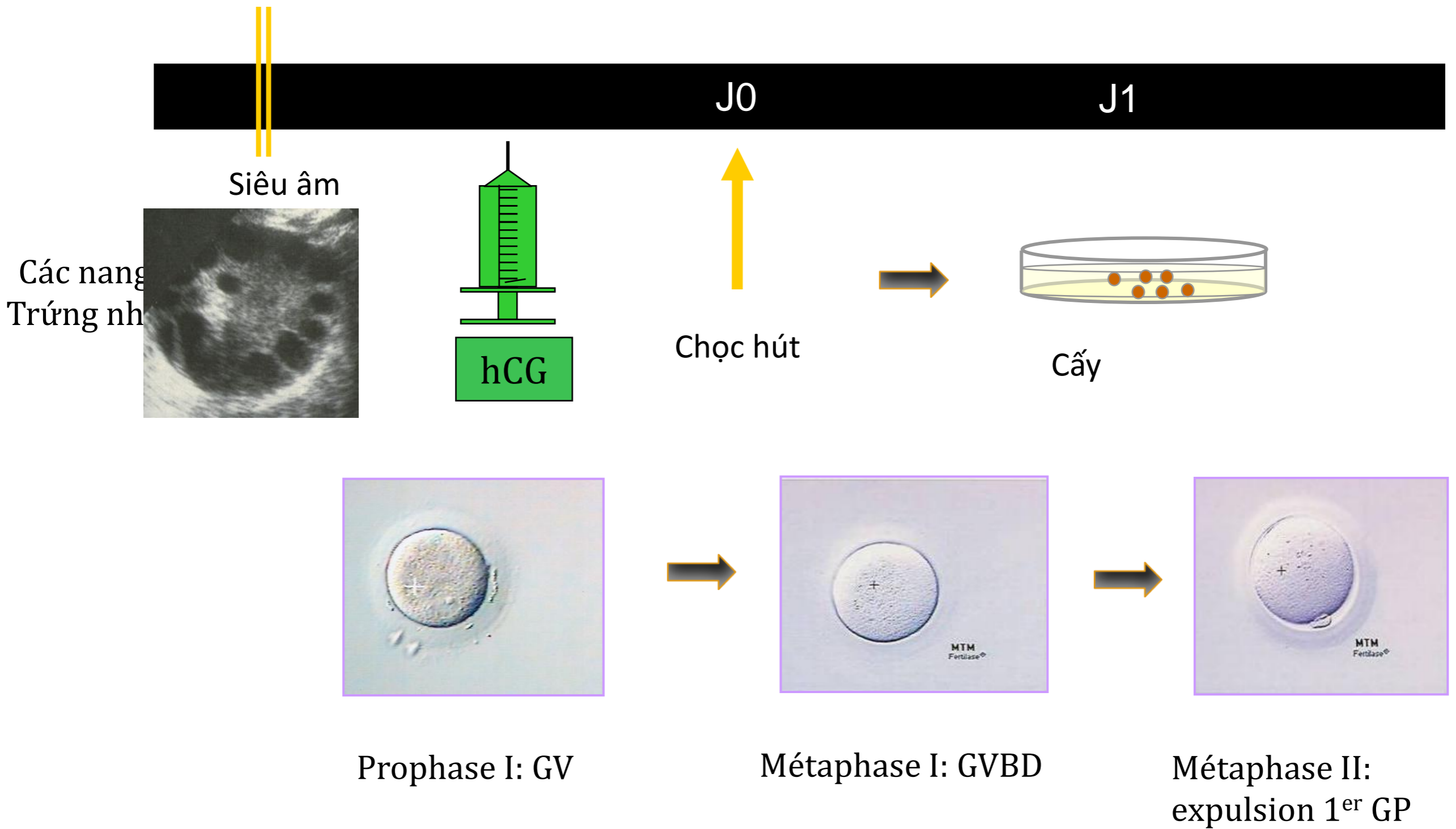
	BRCA(+) [<i>n</i> =20]	BRCA(-) [<i>n</i> =36]	<i>P</i>
Mean age	32.40±3.86	33.94±5.48	0.22
Stimulation days	10.54±2.37	9.92±1.56	0.23
Long GnRH-agonist protocol	52.94 %	61.76 %	0.56
GnRH-antagonist protocol	47.06 %	38.24 %	0.56
Max E2 (pmol/L)	6255±4875	6306±4150	0.97
Oocytes collected	11.50±6.63	11.69±7.23	0.92
Zygotes	8.4±6.39	7.19±5.21	0.57
Fertilization rate	70.6 %	59.66 %	0.11

Số noãn bào và tỷ lệ thụ thai tùy thuộc vào tình trạng của BRCA
Kết quả so sánh

Thành công của chuyển phôi đông lạnh (ung thư vú)



Trưởng thành của noãn bào trong ống nghiệm



Không có thời hạn
Không có gonadotrophin

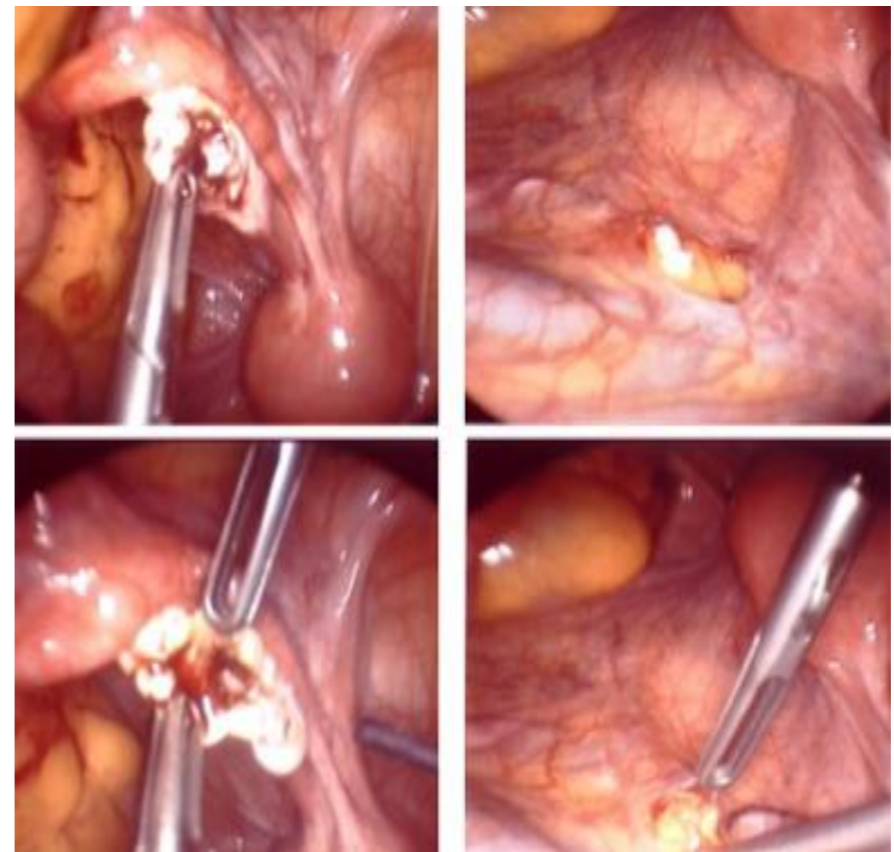
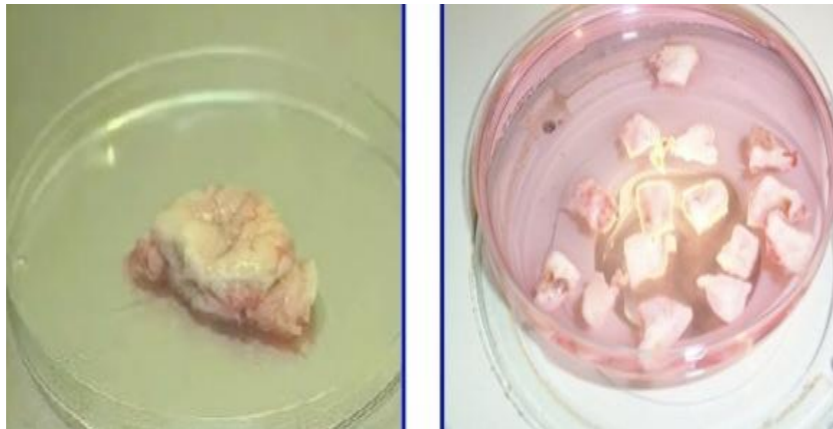
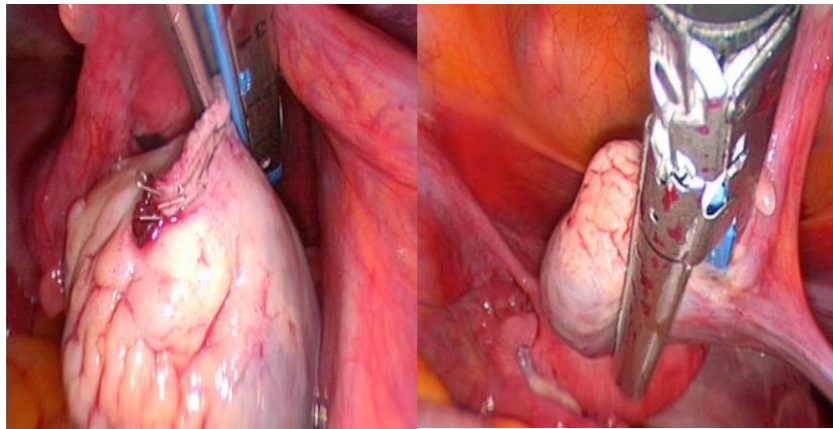
Đông lạnh noãn bào hoặc
phôi (sau bơm tinh trùng
trực tiếp vào bào tương

Trữ lạnh mô buồng trứng

Nguyên tắc

Lấy sau đó đông lạnh
vỏ buồng trứng
hoặc toàn bộ buồng trứng

Ghép mô buồng
trứng



Khoảng 40 trẻ ra đời

Kết luận

1. Ung thư vú và cổ tử cung thường gặp ở dân số trẻ
2. Bệnh nhân có tiền sử ung thư có liên quan tới khả năng sinh sản của họ trong tương lai và được yêu cầu bảo tồn khả năng sinh sản
3. Mang thai cỏ vẻ không có nguy cơ đối với trường hợp có tiền sử ung thư
4. Do độc tính đối với gonadotropin sau hóa trị, phải yêu cầu bảo tồn buồng trứng ở phụ nữ dưới 40 tuổi.
5. FIV ở bệnh nhân có tiền sử ung thư còn đang trong giai đoạn thử nghiệm và cần được thực hiện trong khuôn khổ của các giao thức đã xem xét và được thông qua
6. FIV với đông lạnh noãn bào và/hoặc phôi có hiệu quả. Các chất ức chế aromatase hứa hẹn giảm việc tăng oestrogen.
7. Bệnh nhân bị đột biến BRCA yêu cầu phân tích cụ thể.