
**GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG
CỦA ANTI-MULLERIAN HORMONE ĐỐI VỚI
ĐÁP ỨNG CỦA BUỒNG TRỨNG TRONG KÍCH
THÍCH BUỒNG TRỨNG**

**TS Nguyễn Xuân Hợi
Ths Hoàng Văn Hùng**

ĐẶT VẤN ĐỀ

- KTBT là một qui trình quan trọng TTON. Mục tiêu là thu được số lượng noãn vừa phải, chất lượng tốt.
- Tránh quá kích buồng trứng và đáp ứng kém
- Để đạt được mục tiêu trên, các bác sĩ thường sử dụng một số yếu tố như:
 - tuổi,
 - FSH
 - E2 ngày 3 chu kỳ kinh
 - AFC

ĐẶT VẤN ĐỀ

- Gần đây, AMH được tập chung nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ với số noãn và có độ chính xác cao hơn các yếu tố trên.
- Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng cho thấy giá trị ngưỡng của AMH tiên đoán đáp ứng kém hay nguy cơ quá kích buồng trứng còn rất khác

MỤC TIÊU

- 1. Xác định giá trị tiên lượng của AMH đối với đáp ứng của buồng trứng trong kích thích buồng trứng.*
- 2. So sánh giá trị tiên lượng của AMH với FSH, AFC và E2 đối với đáp ứng của buồng trứng trong kích thích buồng trứng.*

TỔNG QUAN

1. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm

- **Định nghĩa:** KTBT trong TTTON là sử dụng các thuốc để kích thích nhiều nang noãn cùng phát triển với mục đích thu được nhiều noãn, làm tăng cơ hội thụ tinh và tỉ lệ có thai trong chu kỳ điều trị.
- **Phác đồ antagonist trong KTBT:** FSH được sử dụng ngay từ đầu chu kỳ kinh. Chất đối vận sử dụng vào ngày thứ 6 hoặc dùng khi có nang noãn $\geq 14\text{mm}$, mục đích ngăn ngừa đỉnh LH sớm.

TỔNG QUAN

2.Đáp ứng của buồng trứng với KTBT

- **Đáp ứng buồng trứng tốt:** là số noãn thu được khoảng 5-15 noãn.
- **Đáp ứng quá mức:** trên 15 noãn không làm tăng cơ hội thành công, trên 18 noãn làm tăng nguy cơ quá kích buồng trứng.
- **Đáp ứng kém:** dưới 4 noãn liên quan tỷ lệ thai lâm sàng thấp, tăng tỷ lệ hủy chu kỳ do không đủ noãn, tăng chi phí cho bệnh nhân.

TỔNG QUAN

3. Dự trữ buồng trứng

- Là số lượng noãn và chất lượng noãn còn lại trong buồng trứng người phụ nữ ở một thời điểm bất kỳ.
- Dự trữ buồng trứng giảm dần theo tuổi.
- Dự trữ buồng trứng giảm thường dẫn đến đáp ứng kém buồng trứng.

TỔNG QUAN

4. Các yếu tố đánh giá dự trữ buồng trứng

- Tuổi vợ
- Nồng độ FSH
- Đếm số nang noãn thứ cấp
- Nồng độ E2
- AMH

Tuổi người phụ nữ

Tuổi	Tỷ lệ có thai (%)
< 30 years	13.6
30 – 34 years	13.5
35 – 39 years	12.6
≥ 40 years	5.0

Embryo implantation rates as a function of female age (42).

Age	Implantation rate
25–29	18.2%
30–34	16.1%
35–39	15.3%
40–44	6.1%

Reprinted with permission (Fertil Steril 1996;65:783–790) (42).

- Có ý nghĩa thống kê, tuổi- liên quan giảm tỷ lệ có thai ($P < 0.05$) rất thấp ở phụ nữ > 40 tuổi (Wainer R et al, 2004)
- Tỷ lệ có thai (PR) 24.9% (66/265) (< 30 tuổi) s/v. 12.9% (11/85) (≥ 30 tuổi) mỗi chu kỳ (Zadehmodarres S et al, 2009)
- Tỷ lệ làm tổ giảm theo tuổi (ASRM Practice Committee. Aging and Infertility in women. Fertil Steril 2006)

FSH KHÔNG chính xác để đánh giá dự trữ buồng trứng và khả năng có thai trong ART

FSH

- Cut-off point of 11.4 IU/L*:
 - **Độ đặc hiệu cao** (83%-100%) tiên lượng ≤ 4 noãn
 - **Độ nhạy thấp** (10%-30%) tiên lượng giảm dự trữ buồng trứng trong IVF
- Không xác định được đáp ứng cao



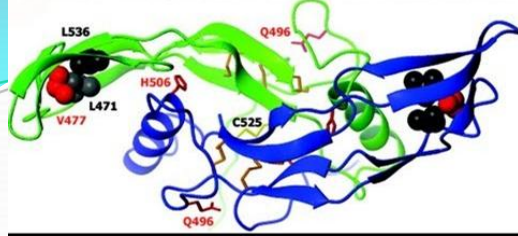
AFC

AFC là yếu tố trực tiếp của dự trữ buồng trứng:

- Đếm số nang thứ cấp hai bên BT (D2-D4):
 - 2-10 mm
 - Phóng đại 75%
- AFC giảm theo tuổi
- Dựa vào AFC và AMH để KTBT bằng gonadotropins
- Đòi hỏi BS có kinh nghiệm siêu âm

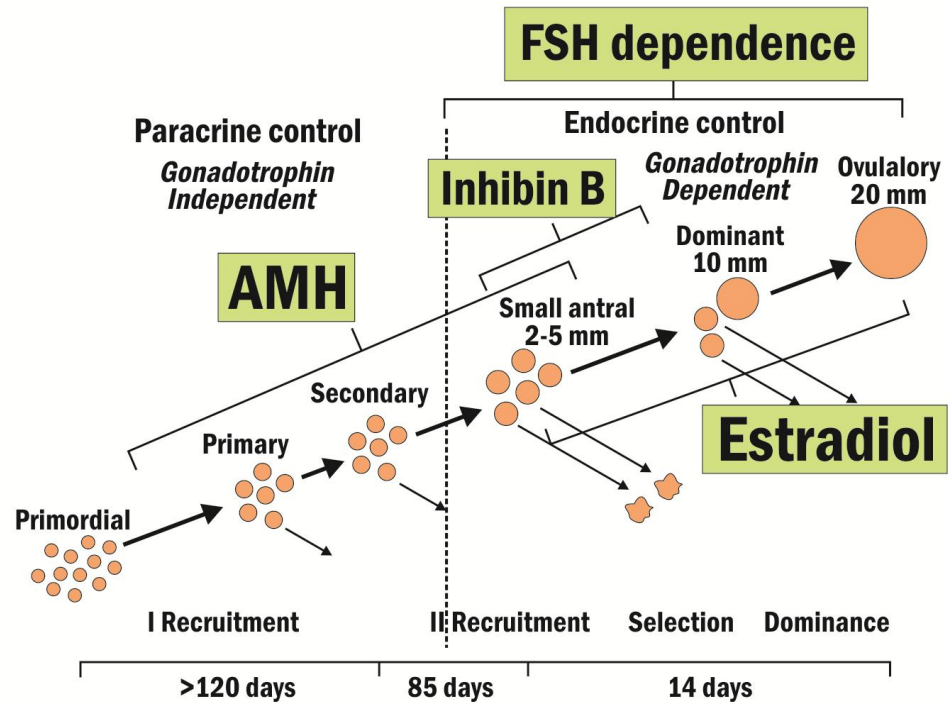


Anti-Müllerian Hormone



Yếu tố trực tiếp về dự trữ buồng trứng

AMH



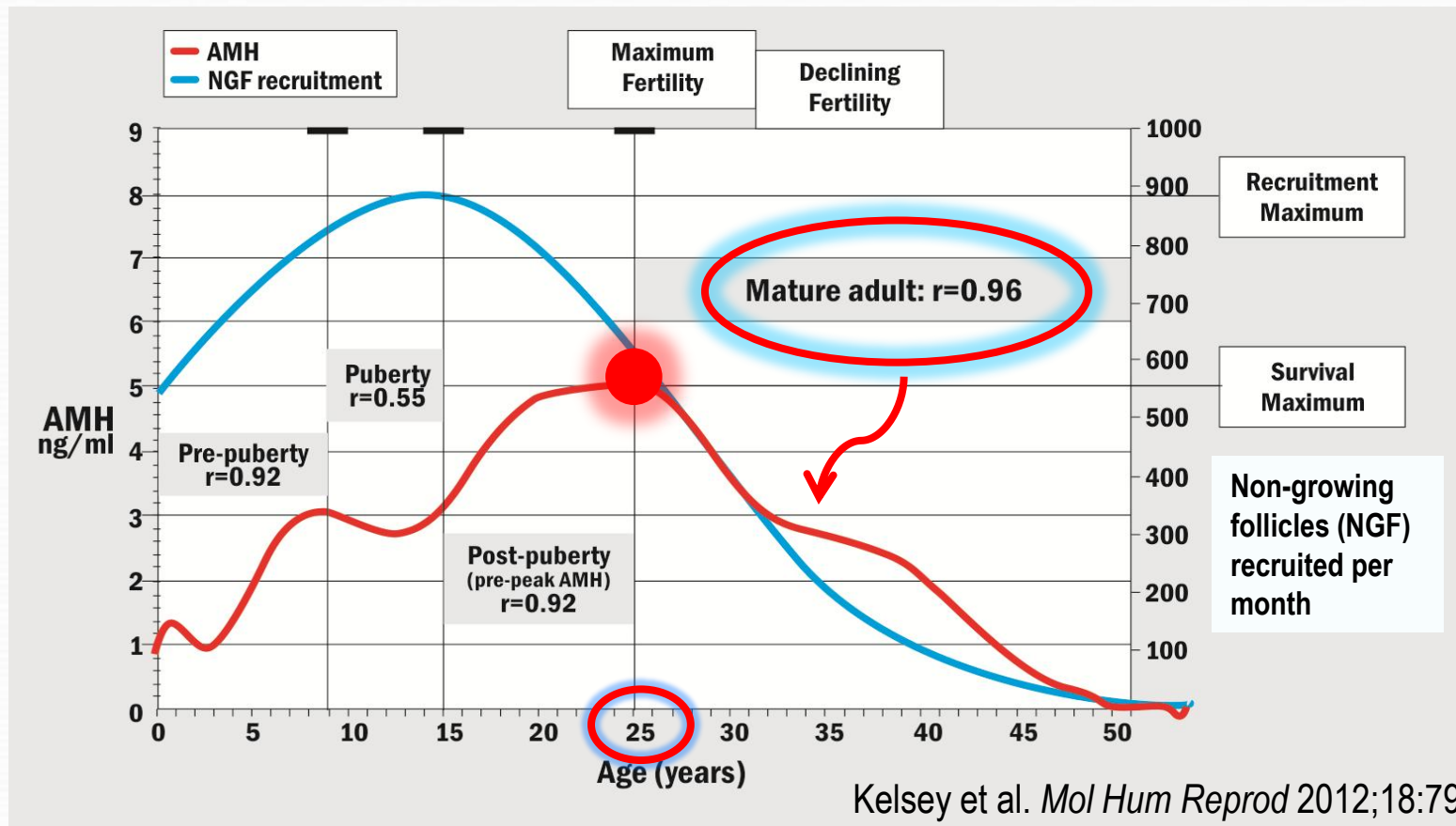
- phản ánh cả số lượng nang noãn nhỏ phát triển và quần thể nang nguyên thủy



AMH

- Cao nhất lúc 25 tuổi và giảm dần theo tuổi Peak at age 25 and decrease with aging
- là yếu tố dự trữ BT sớm
- Không bị dao động trong chu kỳ kinh nguyệt

AMH



Evidence Level
2a

AMH CHÍNH XÁC để đánh giá dự trữ BT

AMH

- Cut-off point of **3.5 ng/mL*** (Nardo et al, *Fertil Steril* 2009;92:1586)
 - High sensitivity (88%), specificity (70%) and accuracy (0.81) tiên lượng đáp ứng cao
- Cut-off point of **1.4 ng/mL*** (Kwee et al, *Fertil Steril* 2008;90:737)
 - High sensitivity (76%) and specificity (86%) tiên lượng đáp ứng kém



TỔNG QUAN

5. Các yếu tố ảnh hưởng đến AMH

- Tuổi
- Chứng tộc
- Tình trạng hút thuốc ,uống rượu
- Tình trạng béo phì
- Buồng trứng đa nang
- Sử dụng thuốc tránh thai
- Hóa trị, xạ trị
- Phẫu thuật một hoặc cả hai BT

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm các bệnh nhân làm TTON tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản BVPSTU' từ tháng 10/2014 đến tháng 6/2015.
- **Thiết kế nghiên cứu**
 - Mô tả tiến cứu.
- **Cỡ mẫu nghiên cứu**
 - Theo công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu dựa vào độ nhạy

$$TP + FN = Z^2 \frac{SN \times (1 - SN)}{W^2}$$

$$N = \frac{TP + FN}{P}$$

Cỡ mẫu cần cho nghiên cứu là: 576 bệnh nhân.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm về đối tượng nghiên cứu

Phân bố về tuổi bệnh nhân

Độ tuổi	n	%
18-24	31	5,2
25-29	179	29,8
30-34	252	42,0
35-39	86	14,3
40-45	52	8,7
Tổng	600	100,0
Trung bình (min – max)	31,7 ± 5,2 (18 – 45)	

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm về loại vô sinh

Loại vô sinh	n	Tỷ lệ %
Vô sinh I	328	54,7
Vô sinh II	272	45,3
Tổng	600	100,0

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm về thời gian vô sinh

Thời gian vô sinh	n	Tỷ lệ %
< 5	313	52,2
5-10 năm	254	42,3
> 10 năm	33	5,5
Tổng	600	100,0
Trung bình	5,0 ± 3,2 (1,5 – 26,0)	

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm về nguyên nhân vô sinh

Nguyên nhân vô sinh	n	%
Do nữ	232	38,6
Do nam	59	9,8
Do cả nam và nữ	44	7,4
Chưa rõ nguyên nhân	265	44,2
Tổng	600	100,0

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

2. Xác định giá trị tiên lượng của AMH đối với đáp ứng buồng trứng trong KTBT

Giá trị trung bình của AMH đối với đáp ứng buồng trứng

Mức đáp ứng	n	Tỷ lệ %	AMH trung bình	Min – Max	p
Kém	28	4,7	$1,04 \pm 0,52$	0,22 – 3,5	<0,001
Tốt	374	62,3	$3,52 \pm 2,17$	0,4 – 22,0	
Quá mức	198	33	$7,02 \pm 3,73$	2,0 – 23,6	
Tổng	600	100%	$4,57 \pm 3,25$	0,22 – 23,6	

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

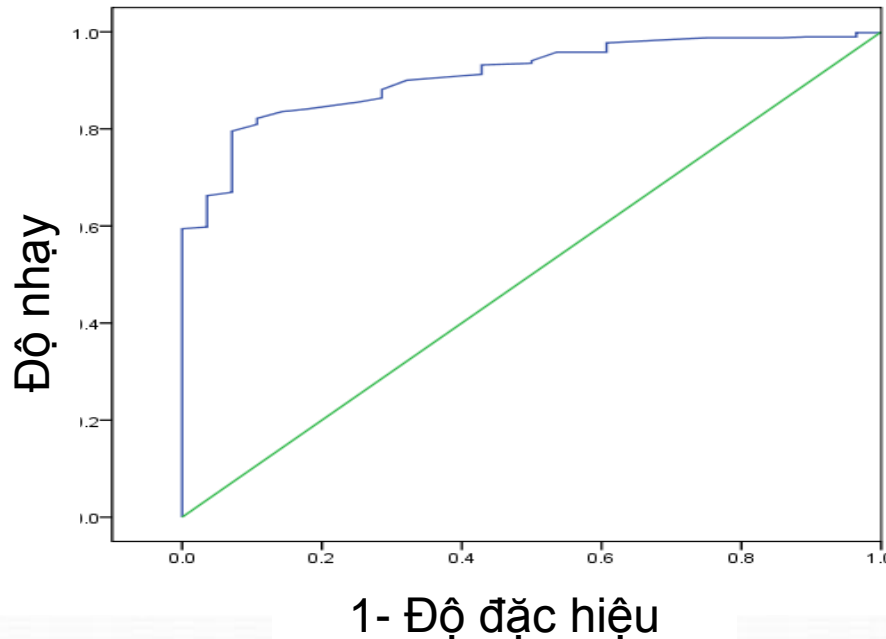
Giá trị tiên lượng của AMH với đáp ứng kém buồng trứng

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng kém (< 4 noãn)		
	Giá trị	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AMH ng/ml	1,13	88%	71%
	1,25	85%	75%
	1,36	84%	85%
	1,47	81%	89%
	1,52	80%	93%
	1,58	79%	92%
	1,63	73%	92%
	1,69	74%	92%

Vương Thị Ngọc Lan, ngưỡng 1,25 ng/ml độ nhạy 87%; độ đặc hiệu 85%
Ebner, ngưỡng 1,66 ng/ml với độ nhạy 69%; độ đặc hiệu 86%.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC trong đáp ứng kém



Diện tích dưới đường cong của AMH là 91%, $p < 0,01$.
Vương Thị Ngọc Lan, AUC là 92%, $p < 0,01$.

Tương quan giữa nồng độ AMH và số noãn

CHỈ SỐ	HỆ SỐ r	PHƯƠNG TRÌNH TƯƠNG QUAN	p
Đáp ứng kém	0,512	Số noãn = $0,534 \times \text{AMH} + 1,904$	$< 0,01$

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

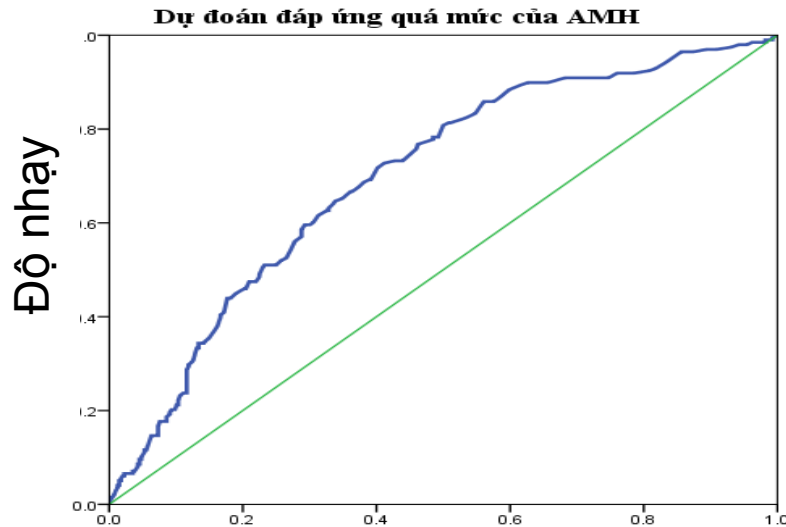
Giá trị tiên lượng của AMH với đáp ứng quá mức

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng quá mức (>15 noãn)		
	Giá trị	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AMH ng/ml	3,62	78%	54%
	3,87	73%	58%
	3,95	73%	59%
	4,04	73%	61%
	4,12	72%	61%
	4,21	71%	61%
	4,25	69%	62%

Vương Thị Ngọc Lan, ngưỡng 3,97 ng/ml với độ nhạy 82%; độ đặc hiệu 81%.
Ebner, ngưỡng 4,52 ng/ml với độ nhạy 67%; độ đặc hiệu 78%.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của AMH trong đáp ứng quá mức



1- Độ đặc hiệu

Diện tích dưới đường cong của AMH trong đáp ứng quá mức là 71%, $p < 0,01$.

Tương quan giữa nồng độ AMH và số noãn

CHỈ SỐ	HỆ SỐ r	PHƯƠNG TRÌNH TƯƠNG QUAN	p
Đáp ứng quá mức	0,338	Số noãn = $0,382 \times \text{AMH} + 17,336$	$< 0,01$

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3. So sánh giá trị tiên lượng của AMH với AFC, FSH, E2

Đặc điểm về AFC trung bình giữa các nhóm đáp ứng

Mức đáp ứng	n	AFC trung bình	Min – Max	p
Kém	28	5,29 ± 3,92	3– 7	< 0,001
Tốt	374	11,91 ± 5,86	1 – 30	
Quá mức	198	14,25 ± 5,65	1 – 30	
Tổng	600	12,71 ± 6,23	1 – 30	

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

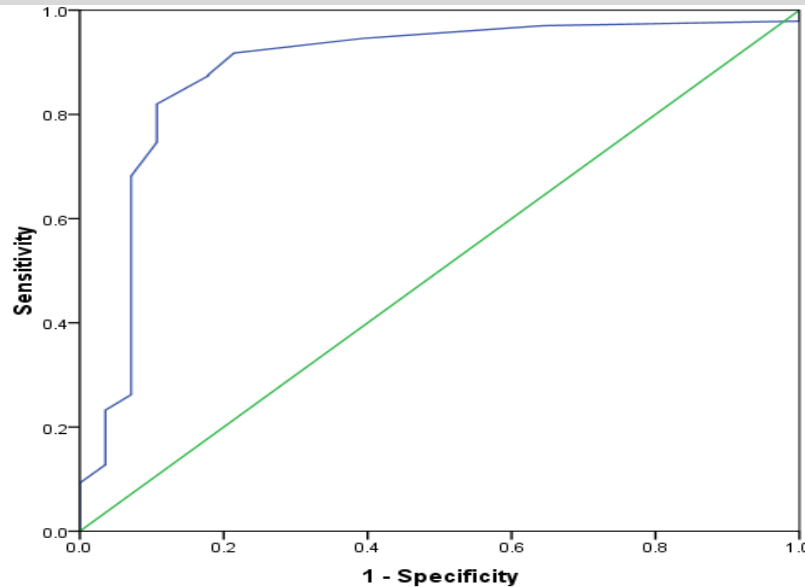
Giá trị tiên lượng của AFC đối với đáp ứng kém

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng kém (<4 noãn)		
	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AFC	3,5	97%	35%
	4,5	94%	60%
	5,5	91%	78%
	6,5	87%	84%
	7,5	81%	89%
	8,5	74%	89%
	9,5	68%	92%
	10,5	60%	92%
	11,5	54%	92%

Vương Thị Ngọc Lan, ngưỡng ≤ 5 nang với độ nhạy 78,7% và độ đặc hiệu 85,9%.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của AFC đối với đáp ứng kém



Diện tích dưới đường cong của AFC trong đáp ứng kém là 88,5%, $p < 0,01$.
Vương Thị Ngọc Lan, AUC là 88%, $p < 0,01$.

Tương quan giữa AFC đối với số noãn

Chỉ số	Hệ số r	Phương trình tương quan	p
Đáp ứng kém	0,492	Số noãn = $0,90 \times \text{AFC} + 1,701$	$< 0,05$

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm về FSH trung bình giữa các nhóm đáp ứng

Mức đáp ứng	n	FSH trung bình	Min – Max	p
Kém	28	8,76 ± 3,39	3,00 – 15,00	<0,001
Tốt	374	6,39 ± 1,96	0,30 – 15,00	
Quá mức	198	5,60 ± 1,66	0,09 – 14,55	
Tổng	600	6,21 ± 2,03	0,09 – 15,00	

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

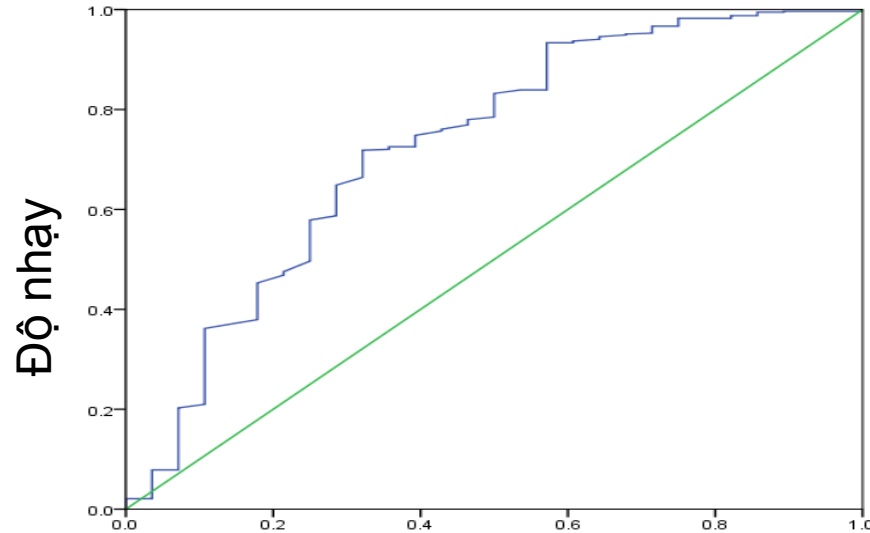
Giá trị tiên lượng của FSH đối với đáp ứng kém

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng kém (< 4 noãn)		
	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
FSH (IU/L)	6,79	67,8%	70,2%
	6,80	67,8%	71,3%
	6,81	67,8%	71,5%
	6,82	67,8%	71,6%
	6,83	67,8%	71,9%
	6,85	64,2%	72,0%
	6,87	64,2%	72,2%
	6,88	64,2%	72,5%
	6,89	60,7%	72,5%

Vương Thị Ngọc Lan, ngưỡng > 8,94; độ nhạy 57,5% và độ đặc hiệu 85,4%

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của FSH đối với đáp ứng kém



1- Độ đặc hiệu

Diện tích dưới đường cong của FSH là 72,6% với $p < 0,01$.

Vương Thị Ngọc Lan, AUC là 75% với $p < 0,01$.

Tương quan giữa FSH với số noãn đối với đáp ứng kém

Chỉ số

Hệ số r

Phương trình tương quan

p

Đáp ứng kém

-0,315

Số noãn = $-0,033 \times \text{FSH} + 2,519$

$< 0,05$

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm nồng độ trung bình E2 giữa các nhóm đáp ứng

Mức đáp ứng	n	E2 trung bình	Min – Max	p
Kém	22	34,83 ± 12,35	19,28 – 69,00	P>0,05 (0,464)
Tốt	374	35,59 ± 18,72	4,10 – 174,00	
Quá mức	198	37,57 ± 20,11	1,54 – 119,40	
Tổng	594	36,22 ± 19,00	1,54 – 174,00	

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh giá trị của AMH, FSH, AFC đối với đáp ứng kém buồng trứng

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng kém (<4 noãn)			
	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC
AMH(ng/mL)	1,52	80%	93%	91%
AFC	6,5	87%	84%	88,5%
FSH(IU/L)	6,83	67,8%	71,9%	72,6%

Theo phương pháp Hanley và McNeil thì AMH có giá trị chẩn đoán tốt nhất, tiếp theo là AFC cuối cùng là FSH.E2 không có giá trị tiên lượng.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

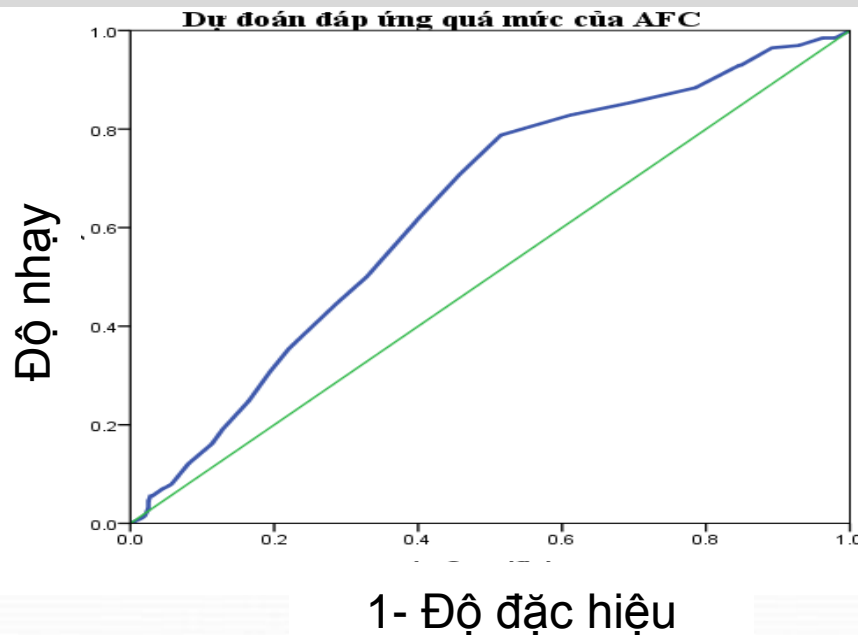
Giá trị của AMH, FSH, AFC đối với đáp ứng quá mức buồng trứng

❖ Giá trị tiên lượng của AFC với đáp ứng quá mức

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng quá mức (>15 noãn)		
	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
AFC	7,5	88,3%	25%
	8,5	85,3%	34,1%
	9,5	82,8%	42,4%
	10,5	78,7%	52,0%
	11,5	70,7%	56,3%
	12,5	61,6%	61,6%
	13,5	50,0%	68,6%
	14,5	44,4%	72,9%

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của AFC đối với đáp ứng quá mức buồng trứng



Diện tích dưới đường cong của AFC trong đáp ứng quá mức là 65%, $p < 0,01$.

Tương quan của AFC đối với đáp ứng quá mức buồng trứng

Chỉ số	Hệ số r	Phương trình tương quan	p
Đáp ứng quá mức	0,167	Số noãn = $0,108 \times \text{AFC} + 19,281$	$< 0,05$

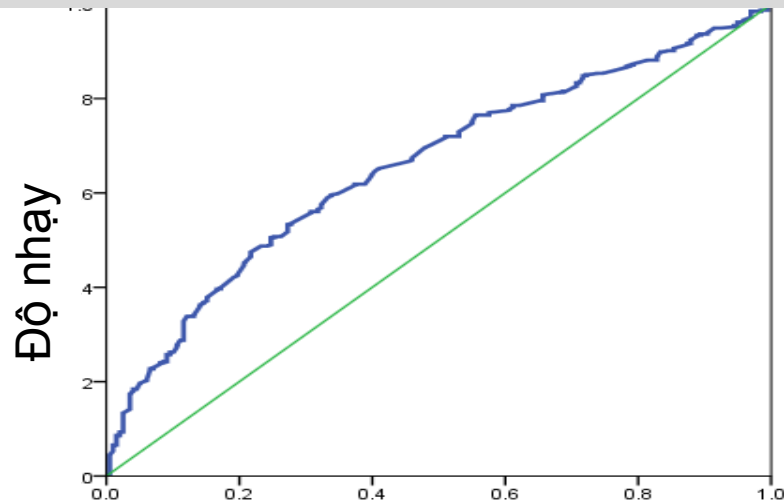
KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Giá trị tiên lượng của FSH với đáp ứng quá mức

Xét nghiệm	Đáp ứng quá mức (> 15 noãn)		
	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
FSH (IU/L)	6,07	56,0%	69,1%
	6,09	55,8%	69,2%
	6,10	53,5%	72,2%
	6,12	53,2%	72,2%
	6,14	53,2%	72,7%
	6,15	53,0%	72,7%
	6,17	52,7%	72,7%
	6,18	52,0%	72,7%

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đường cong ROC của FSH đối với đáp ứng quá mức buồng trứng



1- Độ đặc hiệu

Diện tích dưới đường cong của FSH là 62,7%, $p < 0,01$.

Tương quan giữa FSH với số noãn trong đáp ứng quá mức

Chỉ số	Hệ số r	Phương trình tương quan	p
Đáp ứng quá mức	-0,10	Số noãn = $-0,271 \times \text{FSH} + 22,344$	$> 0,05$

FSH và số noãn không có tương quan với $p > 0,05$

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

So sánh giá trị của AMH, FSH, AFC đối với đáp ứng quá mức buồng trứng

Xét nghiệm	Dự đoán đáp ứng quá mức (>15 noãn)			
	Giá trị ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC
AMH (ng/mL)	4,04	73%	61%	71%
AFC	10,5	78,7%	52,0%	65%
FSH (IU/L)	6,145	53,2%	72,7%	62,7%

Theo Hanley và McNeil thì AMH có giá trị chẩn đoán tốt nhất kể đến là AFC và cuối cùng là FSH.

Clinical Utility in Ovarian Stimulation

Biomarkers

		FSH	AMH	AFC
Excessive Ovarian Response	Avoid over-aggressive stimulation in 'true' high responders (↑Sensit.)	-	+++	+++
	Avoid over-conservative stimulation in 'false' high responders (↑Specif.)	-	+++	+++
Diminished Ovarian Reserve (DOR)	Avoid over-conservative stimulation in 'true' DOR (↑Sensit.)	+	+++	+++
	Avoid over-aggressive stimulation in 'false' DOR (↑Specif.)	+++	+++	+++



KẾT LUẬN

1. Xác định giá trị tiên lượng của AMH đối với đáp ứng của buồng trứng trong kích thích buồng trứng.
 - Cut-off AMH trong đáp ứng kém:
 - 1,52 ng/ml; độ nhạy 80%; độ đặc hiệu 93%.
 - $\leq 1,52$ ng/ml: đáp ứng kém cao hơn 7,4 lần
 - Cut-off AMH trong đáp ứng quá mức:
 - 4,04 ng/ml; độ nhạy 73%; độ đặc hiệu 61%.
 - $\geq 4,04$ ng/ml: đáp ứng quá mức cao gấp 2,69 lần

KẾT LUẬN

2. So sánh giá trị tiên lượng của AMH với FSH, AFC, tuổi và E2 đối với đáp ứng của buồng trứng trong kích thích buồng trứng.

2.1. Đối với đáp ứng kém:

- giá trị tiên lượng: AMH (Sen: 80%, Spec: 93%) >> AFC (Sen: 87%, Spec: 84%) >> FSH (Sen: 67,8%, Spec: 71,9%).
- E2 ngày 3: không có giá trị

2.2. Đối với đáp ứng quá mức:

- Giá trị tiên lượng: AMH (Sen: 73%; Spec: 61%) >> AFC (Sen: 78,7%; Spec: 52,0%).
- FSH: không có giá trị tiên lượng
- E2 ngày 3: không có giá trị tiên lượng

Take home messages

- AMH và AFC là test dự trữ BT có giá trị cao nhất hiện nay trong kích thích buồng trứng
- Cá thể hóa phác đồ KTBT dựa vào dự trữ BT để đạt kết quả tối ưu và giảm thiểu những biến chứng không mong muốn



TRẦN TRỌNG CẨM Oⁿ

15/05/2017 2:55