

PHỐI HỢP LETROZOLE TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Nathalie Söderhamn Bülow et al., Impact of letrozole co-treatment during ovarian stimulation on oocyte yield, embryo development, and live birth rate in women with normal ovarian reserve: secondary outcomes from the RIOT trial, *Human Reproduction*, Volume 38, Issue 11, November 2023, Pages 2154–2165, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead182>

BS. Trương Hữu Duyên, BS. Nguyễn Thành Nam – Bệnh viện Mỹ Đức

Trong kích thích buồng trứng, sử dụng phối hợp letrozole và gonadotropin ngoại sinh làm giảm nồng độ estradiol, kích thích tuyến yên tăng tiết FSH nội sinh, do đó có thể làm giảm tổng liều FSH sử dụng. Ngoài ra, letrozole làm tăng nồng độ androgen, về mặt sinh lý có thể kích thích biểu hiện nhiều thụ thể FSH trên tế bào hạt, làm tăng nhạy cảm của buồng trứng với FSH. Tuy nhiên, việc làm giảm nồng độ estradiol quá mức có thể làm hại đến sự phát triển noãn. Gần đây, một phân tích thứ cấp một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng “Reducing the Impact of Ovarian stimulation – RIOT” của Nathalie Söderhamn Bülow và cộng sự đánh giá tác động của phối hợp letrozole với gonadotropin ngoại sinh lên sự chiêu mộ nang noãn, số lượng và chất lượng noãn, chất lượng phôi và tỷ lệ trẻ sinh sống.

Nghiên cứu được tiến hành tại bốn phòng khám thuộc Bệnh viện Đại học Đan Mạch từ tháng 8/2016 đến tháng 11/2018, kết cục thai kỳ được theo dõi cho đến tháng 5/2023. Dân số nghiên cứu bao gồm phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt đều (21–35 ngày), dự trữ buồng trứng bình thường (AMH 8–32 pmol/l). Tiêu chuẩn loại của nghiên cứu là những phụ nữ có hơn ba lần kích thích buồng trứng, tiền sử chọc hút ít hơn 3 noãn, BMI > 35 kg/m² hoặc

có PCOS. Tổng cộng có 159 đối tượng tham gia nghiên cứu, chia đều thành hai nhóm: phối hợp letrozole 5 mg mỗi ngày (n = 80) và giả dược (n = 79). 1268 noãn được chọc hút, tạo được 386 phôi, 129 phôi được sử dụng để chuyển phôi tươi và 158 phôi được trữ lạnh.

Kết quả nghiên cứu không tìm thấy tác động của letrozole đến việc chiêu mộ nang noãn, số lượng noãn, chất lượng phôi và tỷ lệ trẻ sinh sống. Cụ thể, so sánh nhóm phối hợp letrozole và nhóm giả dược, số lượng nang phát triển trên bệnh nhân là tương đương (11,8 so với 10,3 nang phát triển, chênh lệch trung bình 1,5, KTC 95% (–0,5; 3,1), P = 0,50) và số lượng noãn chọc hút được là tương đương (8,0 so với 7,9 noãn, chênh lệch trung bình 0,1, KTC 95% (–1,4; 1,6), P = 0,39). Tỷ lệ thu được noãn đối với nang kích thước từ 13 đến 16 mm vào ngày khởi động trưởng thành cao hơn 66% (KTC 95% (24%; 108%), P = 0,002) ở nhóm giả dược so với nhóm phối hợp letrozole. Ngược lại, khi kích thước nang ≥ 17 mm, tỷ lệ thu được noãn cao hơn 50% (KTC 95% (2%; 98%), P = 0,04) ở nhóm phối hợp letrozole so với nhóm giả dược. Tỷ lệ noãn thụ tinh trên tổng số lượng noãn chọc hút và trên số lượng noãn MII là tương đương, bất kể phương pháp thụ tinh là IVF hay ICSI, lần lượt là 0,48 so

với 0,57 (chênh lệch trung bình 0,09, KTC 95% (-0,24; 0,04), $P = 0,51$) và 0,62 so với 0,64 (chênh lệch trung bình 0,02, KTC 95% (-0,13; 0,07), $P = 0,78$). Tỷ lệ phôi nang trên bệnh nhân là tương đương, 1,5 so với 2,0 phôi, $P = 0,52$; tương tự kết cục số phôi ngày 5 trữ lạnh và số phôi ngày 6 trữ lạnh, lần lượt là với 0,8 so với 1,2 (chênh lệch trung bình -0,4, KTC 95% (-1,0; 0,2), $P = 0,52$) và 0,6 so với 0,6 (chênh lệch trung bình 0, KTC 95% (-0,3; 0,3), $P = 1,00$). Tỷ lệ thai lâm sàng trên chu kỳ chuyển phôi là tương đương, lần lượt là 31% so với 39% (chênh lệch 8%, KTC 95% (-25%; 11%), $P = 0,65$) ở nhóm phối hợp letrozole so với nhóm giả dược, ngay cả khi hiệu chỉnh cho tuổi phôi, nồng độ estradiol, nồng độ progesterone vào ngày khởi động trưởng thành noãn, nồng độ progesterone giữa pha hoàng thể và số lượng noãn chọc hút được, với tỷ số chênh hiệu chỉnh 0,8 (KTC 95% (0,4; 1,6), $P = 0,72$). Tỷ lệ trẻ sinh sống trên mỗi lần chuyển phôi là tương đương, 28% so với 37% (chênh lệch trung bình -9%, KTC 95% (-26%; 9%), $P = 0,60$), tương tự khi xét trên số phụ nữ được phân ngẫu nhiên, 24% so với 30% (chênh lệch trung bình -6%, KTC 95% (-22%; 8%), $P = 0,60$). Ngoài ra, sau 4,8 năm từ lần chọc hút cuối cùng, với 287 trên tổng số 386 phôi đã được chuyển (chuyển phôi tươi hoặc trữ lạnh), tỷ lệ thai lâm sàng cộng dồn cũng không ghi nhận sự khác biệt giữa hai nhóm, lần lượt là 38% so với 34% (KTC 95% (8%; 16%), $P = 0,70$). Như vậy, nghiên cứu kết luận việc phối hợp letrozole trong quá trình kích thích buồng trứng không gây ảnh hưởng đến quá trình chiêu mộ nang noãn, số lượng noãn, chất lượng phôi và các kết cục thai.

Như vậy, mặc dù làm tăng nồng độ androgen và LH, về mặt sinh lý có khả năng

làm tăng biểu hiện thụ thể FSH và độ nhạy của nang noãn đối với kích thích FSH, việc phối hợp letrozole không làm tăng số lượng noãn thu được. Kết quả này trái ngược với nghiên cứu của Bułlow và cộng sự năm 2022 cho thấy mức tăng 1,8 nang noãn mỗi chu kỳ ở những phụ nữ đáp ứng buồng trứng bình thường. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu, liều gonadotropin sử dụng, và tiêu chuẩn khởi động trưởng thành noãn của hai nghiên cứu khác nhau. Đặc biệt, phát hiện của nghiên cứu này cho thấy thời điểm khởi động trưởng thành noãn tối ưu khi sử dụng phối hợp letrozole là khi kích thước nang lớn hơn. Mặc dù thiết kế nghiên cứu giúp làm giảm nguy cơ sai lệch của các yếu tố gây nhiễu nhưng khi phân tích xét cả giai đoạn phân chia tế bào sau thụ tinh và chuyển phôi nang, do đó cần phải phân loại chất lượng của chúng và tổng hợp các kết quả. Việc cho điểm hình thái chủ quan của các chuyên viên phôi học và các yếu tố phòng thí nghiệm có thể gây nhiễu như sự khác biệt trong môi trường nuôi cấy có thể gây ra sai lệch trong thiết kế đa trung tâm. Ngoài ra, điểm chất lượng noãn và phôi là kết quả phụ, do đó nghiên cứu có thể không đủ mạnh để phát hiện sự khác biệt thực sự giữa các kết quả này.

Tóm lại, việc phối hợp letrozole trong quá trình kích thích buồng trứng không gây ảnh hưởng đến quá trình chiêu mộ nang noãn, số lượng noãn, chất lượng phôi và các kết cục thai. Kết quả này ủng hộ cho việc sử dụng phối hợp letrozole trong thực hành lâm sàng kích thích buồng trứng, đặc biệt trong các tình huống bảo tồn khả năng sinh sản, bệnh nhân ung thư, hoặc đáp ứng buồng trứng kém. Cần nhiều nghiên cứu lớn và các nghiên cứu tổng hợp về vấn đề này trong tương lai./.