

## Sự thay đổi nồng độ AMH của bệnh nhân u nguyên bào nuôi có bảo tồn tử cung trong quá trình điều trị Methotrexate tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Đỗ Tuấn Đạt<sup>1</sup>, Nguyễn Tài Đức<sup>2</sup>, Đặng Hồng Hải<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup> Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

doi: 10.46755/vjog.2023.2.1564

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Đặng Hồng Hải, email: honghai2212@gmail.com

Nhận bài (received): 20/4/2023 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/5/2023.

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Sự thay đổi nồng độ AMH của bệnh nhân u nguyên bào nuôi có bảo tồn tử cung trong quá trình điều trị Methotrexate tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi nồng độ AMH.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 35 bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào nuôi có bảo tồn tử cung điều trị đơn trị liệu Methotrexate tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 08/2021 đến tháng 08/2022.

**Kết quả:** Nồng độ AMH giảm sau từng đợt điều trị hóa chất thứ nhất, thứ hai và thứ ba (2,87 xuống 1,16; 0,91 và 0,41 ng/ml) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Mức độ giảm AMH sau từng đợt điều trị 1,2,3 lần lượt là  $47,4 \pm 24,98\%$ ,  $65,9 \pm 26,75\%$  và  $74,7 \pm 25,3\%$ . Một số yếu tố được xem xét liên quan đến sự thay đổi AMH như tuổi, nồng độ AMH ban đầu.

**Kết luận:** Nồng độ AMH giảm nhanh và giảm mạnh sau từng đợt điều trị hóa chất. Sự thay đổi nồng độ AMH trong quá trình điều trị hóa chất có liên quan với nồng độ AMH trước điều trị nhưng chưa thấy mối liên quan với tuổi, điểm FIGO, nồng độ  $\beta$ hCG trước điều trị.

**Từ khóa:** u nguyên bào nuôi, AMH, Methotrexate.

## Changes of serum Anti-Mullerian hormone level of the patients with gestational trophoblastic neoplasia with uterine preservation during treating with Methotrexate regimen at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital

Do Tuan Dat<sup>1</sup>, Nguyen Tai Duc<sup>2</sup>, Dang Hong Hai<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Hanoi Medical University

<sup>2</sup> Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital

### Abstract

**Objectives:** Monitoring changes in serum anti-Mullerian hormone (AMH) level of the patients with gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with uterine preservation during treating with Methotrexate (MTX) at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital and associations with AMH variation.

**Materials and methods:** This prospective study included 35 patients with GTN from August 2021 to August 2022.

**Results:** The serum AMH levels decreased significantly after each chemotherapy cycle (2.87 vs. 1.16; 0.91; 0.41 ng/ml). The magnitude of the AMH levels decline after 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> were  $47.4 \pm 24.98\%$ ;  $65.9 \pm 26.75\%$  and  $74.7 \pm 25.3\%$  ( $p < 0.001$ ), respectively. Associations were assessed with age, the basal AMH levels.

**Conclusion:** The serum AMH levels declined rapidly and steadily in all patients during chemotherapy. AMH decrease was significantly associated with the basal AMH level, but not with age, FIGO scores and  $\beta$ hCG at diagnosis.

**Keywords:** gestational trophoblastic neoplasia, AMH (Anti-Mullerian Hormone), MTX (Methotrexate).

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào nuôi (UNBN) là một tập hợp các hình thái bệnh lý do tổn thương tân sản ác tính hoặc có tiềm năng ác tính của thành phần nguyên bào nuôi. Các hình thái bệnh lý này đều thứ phát sau thai nghén, trong đó thường gặp nhất là sau thai trứng. UNBN là một chẩn đoán lâm sàng dựa trên theo dõi nồng độ hCG sau một thai nghén bất kỳ và loại trừ những nguyên nhân khác liên quan đến tăng hCG (thai bình thường, sau sẩy thai, thai ngoài tử cung, các khối u không phải mô nguyên

bào nuôi tăng tiết hCG) [1].

U nguyên bào nuôi đáp ứng tốt với hóa trị ngay cả khi ở giai đoạn di căn xa. Hiện nay, với sự tiến bộ của các phương tiện chẩn đoán và sự phát triển của hóa chất, UNBN được phát hiện sớm hơn, tỷ lệ khỏi cũng lên tới 98% và tỷ lệ bảo tồn chức năng sinh sản cũng ngày càng tăng cao. Khả năng sinh sản là thiên chức của người phụ nữ và là một trong những yếu tố quyết định khả năng sinh sản là số lượng và chất lượng của các nang noãn ở buồng trứng - hay còn gọi là dự trữ buồng trứng. Tuy

nhiên, trong quá trình điều trị hóa trị liệu UNBN, các loại hóa chất có thể tác động lên buồng trứng, làm giảm dự trữ buồng trứng [2]. Hormon kháng ống Muller (Anti - Mullerian Hormone - AMH) là một hormone được sản xuất bởi tế bào hạt của nang noãn ở buồng trứng bắt đầu từ khi còn là thai nhi và đã được chứng minh là một marker giúp phản ánh mức độ dự trữ buồng trứng của người phụ nữ do không phụ thuộc vào chu kỳ kinh nguyệt cũng như không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như FSH. Đồng thời cũng giúp dự đoán khả năng sinh sản của người phụ nữ sau điều trị UNBN [3]. Theo những nghiên cứu gần đây, mức độ giảm AMH khác nhau phụ thuộc vào từng loại hóa chất, thời gian điều trị, liều lượng thuốc và cá thể mỗi người phụ nữ [4]. Những kết quả này giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cơ chế gây độc buồng trứng của hóa chất và rất hữu ích giúp tư vấn khả năng sinh sản trong tương lai và xây dựng chiến lược bảo tồn buồng trứng phù hợp. Trong đó, phác đồ đơn hóa trị liệu được cho là ít ảnh hưởng đến sự thay đổi nồng độ AMH so với phác đồ đa hóa trị liệu. Trên thế giới cũng như trong nước, đã có những nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của AMH sau điều trị hóa chất trên bệnh nhân ung thư vú, u lympho hay u buồng trứng, nhưng nghiên cứu trên bệnh nhân UNBN vẫn còn hạn chế.

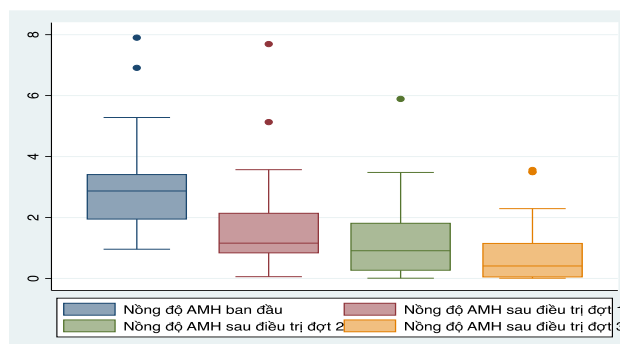
Vi vậy, chúng tôi làm nghiên cứu “*Sự thay đổi nồng độ AMH của bệnh nhân u nguyên bào nuôi có bảo tồn tử cung điều trị Methotrexate tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội*” với mục tiêu khảo sát sự thay đổi AMH sau điều trị bằng Methotrexate ở các bệnh nhân u nguyên bào nuôi và các yếu tố liên quan.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Nồng độ AMH sau từng đợt điều trị hóa chất

**Bảng 3.1.** AMH trước và sau từng đợt điều trị hóa chất

Nồng độ AMH	Median (ng/ml)	Min-Max	p
Tại thời điểm chẩn đoán S0	2,87	0,96 - 7,9	-
S1	1,16	0,06 - 7,69	p1/0 = 0,000
S2	0,91	0,01 - 5,89	p2/0 = 0,000
S3	0,41	0,01 - 3,56	p3/0 = 0,000
p2/1 = 0,000    p3/1 = 0,000    p3/2 = 0,0001			



**Biểu đồ 3.1.** Nồng độ AMH trước và sau từng đợt điều trị hoá chất

### 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả các trường hợp được chẩn đoán UNBN có bảo tồn tử cung điều trị đơn hoá trị liệu Methotrexate tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 08/2021 đến tháng 08/2022.

**2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:** Các trường hợp trong độ tuổi < 35 có chẩn đoán xác định u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp và có chỉ định điều trị đơn hoá trị liệu Methotrexate, không có tiền sử điều trị ung thư trước đó, không có tiền sử rối loạn nội tiết.

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:** có tiền sử phẫu thuật buồng trứng hoặc tuyến yên trước đó.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 35 trường hợp u nguyên bào nuôi có bảo tồn tử cung điều trị đơn trị liệu Methotrexate tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và không nằm trong nhóm tiêu chuẩn loại trừ, đồng ý tham gia nghiên cứu.

**2.2.2. Phương pháp thu thập thông tin:** tất cả các trường hợp đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được tư vấn, giải thích về nghiên cứu, tự nguyện tham gia nghiên cứu, được khám lâm sàng, lấy máu xét nghiệm AMH tại 4 thời điểm: khi chẩn đoán (S0), sau các đợt điều trị hóa chất 1,2,3 (S1, S2, S3). AMH được phân tích theo Access 2.

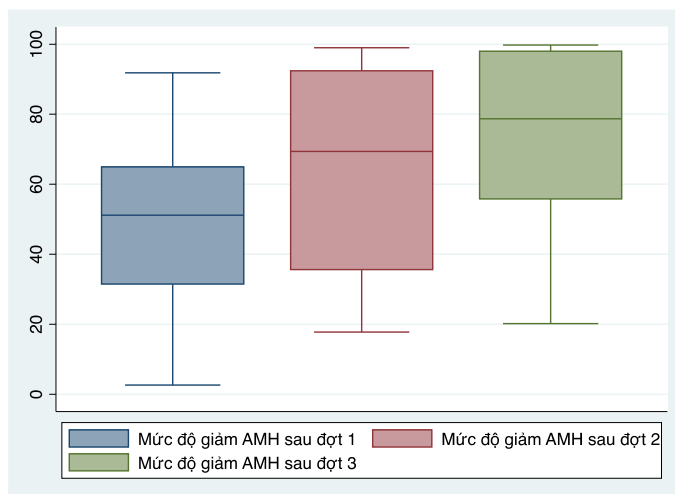
**2.3. Xử lý và phân tích số liệu:** các số liệu thu thập được sẽ được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

**2.4. Đạo đức nghiên cứu:** đề tài được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

### 3.2. Mức độ giảm AMH trước và sau từng đợt điều trị hóa chất

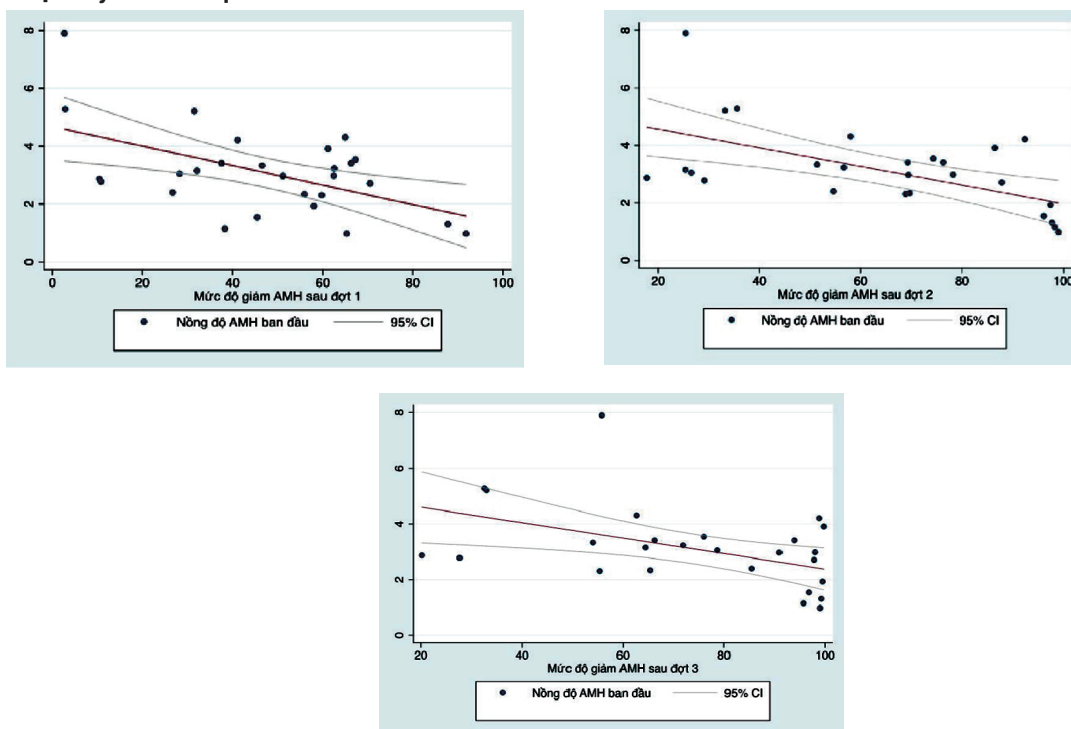
**Bảng 3.2.** Mức độ giảm AMH sau điều trị hóa chất ở phác đồ MTX

	dAMH (%)	X±SD	Min - Max	P
Sau 1 đợt	dAMH1	47,4 ± 24,98	2,7 - 91,8	-
Sau 2 đợt	dAMH2	65,9 ± 26,75	17,8 - 99,0	p2/1= 0,000
Sau 3 đợt	dAMH3	74,7 ± 25,3	20,2 - 99,7	p3/1= 0,000
		p3/2 = 0,007		

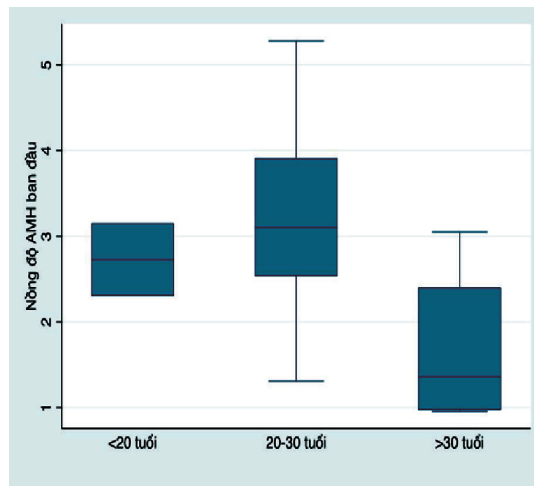
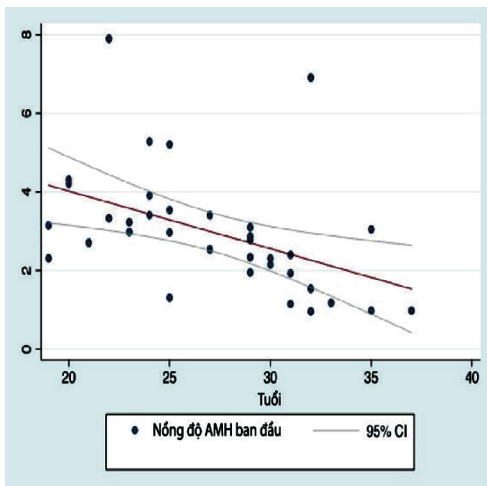


**Biểu đồ 3.2.** Mức độ giảm AMH sau điều trị hoá chất

### 3.3. Một số yếu tố liên quan



**Biểu đồ 3.3.** Mỗi tương quan giữa mức độ giảm AMH sau từng đợt điều trị hóa chất với nồng độ AMH ban đầu



**Biểu đồ 3.4.** Mối tương quan giữa nồng độ AMH và tuổi của bệnh nhân

**Bảng 3.3.** Tình trạng kinh nguyệt trong và sau từng đợt điều trị hóa chất

	Phác đồ MTX		
	S0	Sau 1 đợt	Sau 3 đợt
Mất kinh	0/0,0	0/0,0	2/5,7
Kinh ít	0/0,0	3/8,6	6/17,2
Rong kinh	8/22,8	16/45,7	13/37,1
Kinh không đều	3/8,6	2/5,7	0/0,0
Kinh bình thường	24/68,6	14/40,0	14/40,0

#### 4. BÀN LUẬN

##### 4.1. Nồng độ AMH sau từng đợt điều trị hóa chất

Theo kết quả bảng 3.1, giá trị trung vị của nồng độ AMH sau từng đợt điều trị hóa chất 1,2,3 trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 1,16; 0,91 và 0,41 ng/ml. Nồng độ AMH sau từng đợt điều trị hoá chất thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ AMH trước điều trị (với  $p < 0,0001$ ). Xiaoning Bi nhận thấy nồng độ AMH sau 3 đợt điều trị hoá chất giảm (3,27 so với 1,70 ng/ml) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Tác giả Dezellus cũng nhận thấy nồng độ AMH giảm sau điều trị hóa chất ( $4,19 \pm 4,84$  ng/ml xuống  $0,68 \pm 3,01$  ng/ml sau 5 đợt) [5], [6]. Tác giả lwase khi so sánh nồng độ AMH ở bệnh nhân điều trị hoá chất so với bệnh nhân không điều trị hoá chất nhận thấy nồng độ AMH giảm sau điều trị ( $0,32 - 3,94$  ng/ml so với  $0,77 - 6,53$  ng/ml) với  $p = 0,002$  [7]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh các hoá chất điều trị ung thư thường chỉ có tác dụng trên các tế bào đang phân chia (giai đoạn G, S, G2 và M). Trong đó một hoá chất chống ung thư chỉ có tác dụng trên một giai đoạn nhất định như MTX chỉ có tác dụng với các tế bào đang ở giai đoạn S. Chính vì thế các thuốc điều trị ung thư không chỉ tiêu diệt các tế bào ác tính mà còn tiêu diệt cả những tế bào lành của cơ thể, đặc biệt là các tế bào có tốc độ sinh sản nhanh (tế bào tuỷ xương, niêm mạc đường tiêu hoá,...). Do đó, các hoá chất ung thư cũng gây độc đối với các tế bào hạt và tế bào vỏ của buồng trứng, đặc biệt là các tế bào đang trong giai

đoạn phân chia. Tuy nhiên, mức độ giảm phụ thuộc vào loại hoá chất, liều lượng và thời gian tác dụng [8]. Điều này dẫn đến nồng độ AMH giảm dần theo liều lượng hoá chất tích lũy như các nghiên cứu trên.

##### 4.2. Mức độ giảm AMH sau từng đợt điều trị hóa chất

Cả nồng độ AMH và mức độ giảm AMH sau điều trị hoá chất đều thể hiện sự biến đổi nồng độ AMH của bệnh nhân UNBN bảo tồn tử cung điều trị hoá trị liệu nhưng giá trị tuyệt đối của nồng độ AMH các nghiên cứu khác nhau do loại máy và kỹ thuật xét nghiệm không giống nhau và do yếu tố chủng tộc. Vì vậy, chỉ số mức độ giảm AMH phản ánh sự thay đổi nồng độ AMH và dễ so sánh hơn giữa các nghiên cứu. Theo kết quả bảng 3.2, mức độ giảm AMH trung bình sau từng điều trị hoá chất 1,2,3 lần lượt là  $47,4 \pm 24,98\%$ ;  $65,9 \pm 26,75\%$  và  $74,7 \pm 25,3\%$  và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . So sánh với các nghiên cứu về mức độ giảm của AMH sau điều trị hoá chất, nghiên cứu của Xiaoning Bi cho thấy mức độ giảm AMH ở nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ đơn hoá trị liệu và đa hoá trị liệu sau 3 đợt hoá chất lần lượt là 27,57% và 61,80%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0004$ . Dezellus nghiên cứu trên 250 bệnh nhân ung thư vú nhận thấy mức độ giảm AMH là 50,9% (95% CI 45,4 - 56,4%) sau điều trị hoá chất đợt 1 và 97,3% (95% CI 95,9 - 98,7%) sau 5 đợt điều trị hoá chất [5], [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ giảm AMH lớn hơn so với nghiên cứu của Bi khi cùng đánh giá trên nhóm đơn trị liệu và thấp hơn nhóm điều trị đa hoá

trị liệu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn mức độ giảm ở nhóm bệnh nhân điều trị hoá chất ung thư vú. Điều này có thể chứng tỏ giả thuyết mức độ giảm AMH mạnh hơn và sâu hơn ở nhóm điều trị đa hoá chất đã được chứng minh ở nhiều nghiên cứu trước đó. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ dừng lại ở phác đồ đơn hoá trị liệu MTX nên chúng tôi kiến nghị có những nghiên cứu trên cả nhóm MTX và đa hoá trị liệu để làm rõ giả thuyết trên. Biểu đồ 3.2 cho thấy mức độ giảm AMH tăng dần sau mỗi đợt điều trị thể hiện tính gây độc tích lũy theo liều hoá chất.

#### 4.3. Một số yếu tố liên quan

Khi xét mức độ giảm AMH với nồng độ AMH ban đầu, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan với nhau. Biểu đồ 3.3 cho thấy mối tương quan giữa mức độ giảm AMH sau từng đợt điều trị hoá chất 1,2,3 với nồng độ AMH ban đầu. Trong đó, mức độ giảm sau đợt 1 có mối tương quan ngược chiều với nồng độ AMH ban đầu. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu Dezellus (2012). Điều đó cho thấy mức độ giảm AMH còn phụ thuộc vào nồng độ AMH ban đầu. Nồng độ AMH ban đầu càng thấp, mức độ giảm AMH càng nhanh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy nồng độ AMH trước điều trị tương quan ngược chiều với tuổi của bệnh nhân và nồng độ AMH cao nhất thuộc nhóm tuổi 20 - 30. Nồng độ AMH tại thời điểm chẩn đoán thấp hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân > 30 tuổi so với nhóm < 30 tuổi. Tuy nhiên, khi xem xét mối tương quan giữa sự thay đổi nồng độ AMH trong quá trình điều trị hóa chất với tuổi của bệnh nhân, điểm tiên lượng FIGO và nồng độ  $\beta$ HCG trước điều trị, chúng tôi cũng chưa tìm thấy được mối liên quan.

Sau một đợt điều trị hoá chất tỷ lệ rong huyết trong nghiên cứu của chúng tôi tăng lên gấp 2 lần (16/35 trường hợp tương đương 45,7%) và sau 3 đợt có 13 trường hợp (37,1%). Có 3 bệnh nhân sau đợt 1 bị rong huyết thì sau thêm 2 đợt bệnh nhân thấy kinh ít. Sau 3 đợt điều trị hoá chất, tỷ lệ mất kinh là 2/35 trường hợp (5,7%); tỷ lệ kinh ít là 6/35 trường hợp (17,2%); 13/35 trường hợp rong huyết (37,1%) và có 14/35 trường hợp kinh nguyệt vẫn bình thường (40%). Điều này cho thấy MTX cũng ảnh hưởng đến tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân, do MTX cũng tác động lên quá trình phân chia của tế bào noãn nên cũng là một tác nhân gây suy buồng trứng. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ AMH với tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân cũng như giữa mức độ giảm AMH với tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân. Vì vậy, không thể dựa vào tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân để tiên đoán sự thay đổi của dự trữ buồng trứng sau điều trị hoá chất.

## 5. KẾT LUẬN

Nồng độ AMH giảm nhanh và giảm mạnh sau điều

trị hóa chất. Methotrexate là một tác nhân gây độc với buồng trứng, làm giảm dự trữ buồng trứng và mức độ giảm cộng gộp tăng dần theo liều lượng hóa chất tích lũy.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kohorn E.I. (2002). Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med*, **47**(6), 445–450.
2. Waterland R.A. và Jirtle R.L. (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*, **20**(1), 63–68.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*, **103**(3), e9–e17.
4. Anderson R.A., Themmen A.P.N., -Qahtani A.A. và cộng sự. (2006). The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod*, **21**(10), 2583–2592.
5. Dezellus A., Barriere P, Campone M. và cộng sự. (2017). Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*, **79**, 72–80.
6. Bi X., Zhang J., Cao D. và cộng sự. (2017). Anti-Müllerian hormone levels in patients with gestational trophoblastic neoplasia treated with different chemotherapy regimens: a prospective cohort study. *Oncotarget*, **8**(69), 113920–113927.
7. Iwase A., Sugita A., Hirokawa W. và cộng sự. (2013). Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve following chemotherapy in patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **167**(2), 194–198.
8. Rosendahl M., Andersen C.Y., la Cour Freiesleben N. và cộng sự. (2010). Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril*, **94**(1), 156–166.