

# **CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TRONG THAI KỲ**

**BSCK II VÕ THANH NHÂN  
Khoa Ung bướu Phụ khoa  
Bệnh viện Từ Dũ**

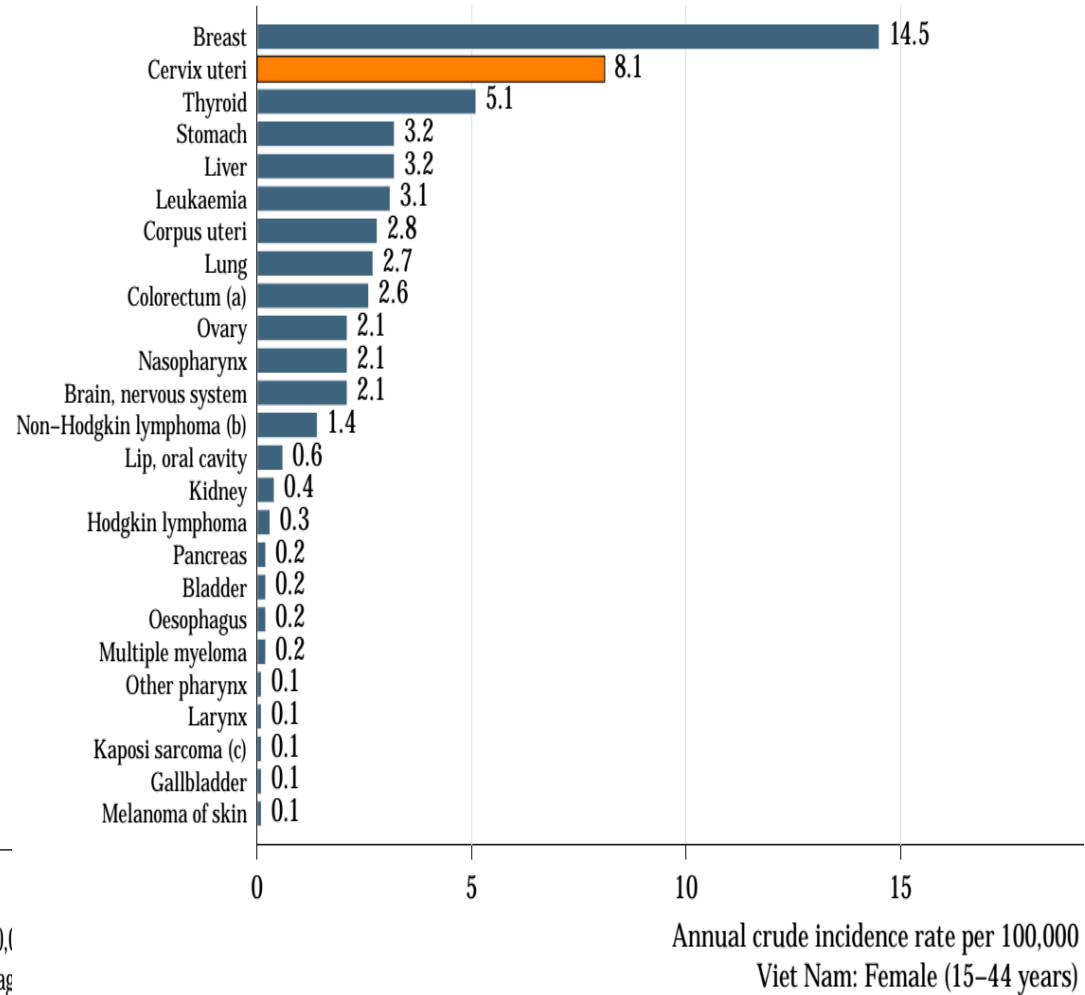
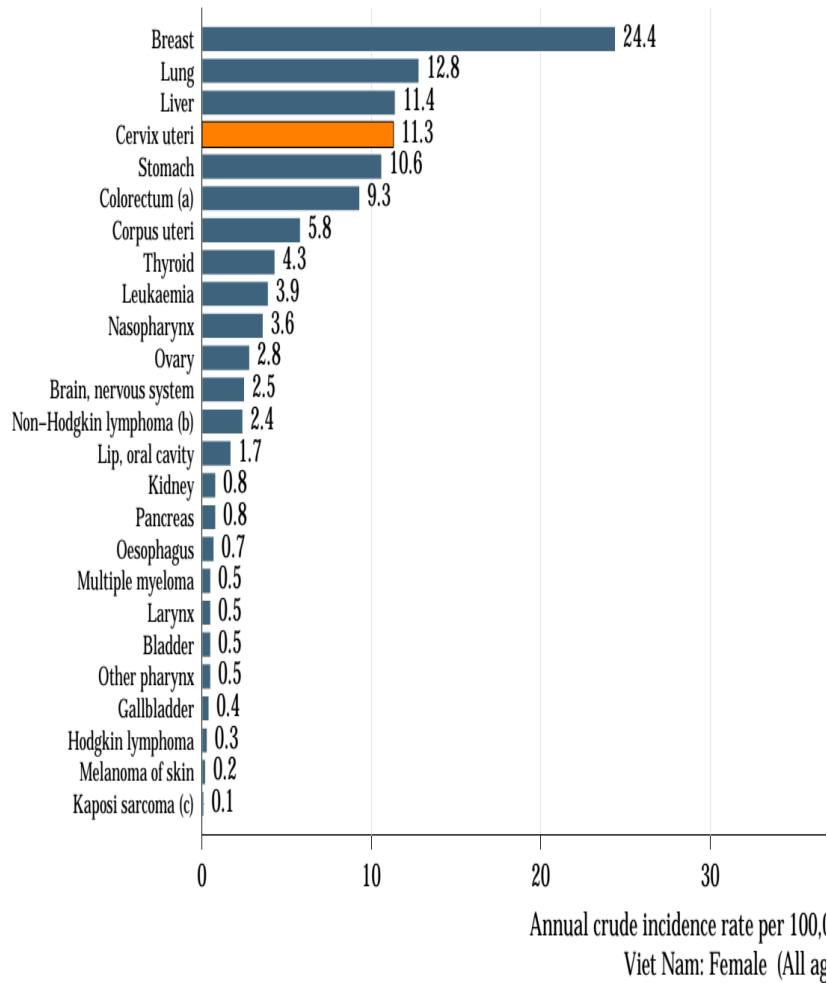
# TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ CTC TRONG THAI KỲ

## Dịch tễ

- Theo Globocan năm 2012, ung thư CTC là ung thư phổ biến đứng hàng thứ ba ở phụ nữ toàn thế giới. Tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ tư trong số ung thư ở nữ giới.
- Tại Mỹ, ước tính trong năm 2017 :
  - + Số ca mới mắc : 12.820
  - + Tử vong : 4.210
- Trên thế giới ước tính khoảng 500.000 ca mới mỗi năm và khoảng 75% xảy ra ở các nước đang phát triển.

■ Tại Việt Nam

5,146 Ca mới



Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

- Ung thư CTC là một trong những bệnh lý ác tính thường gặp nhất trong thai kỳ, ước tính từ 1-10/10.000 thai kỳ.
- Khoảng 30% phụ nữ được chẩn đoán ung thư CTC trong giai đoạn sinh sản, trong đó có 3% được chẩn đoán ung thư CTC trong thai kỳ.
- Sự khác biệt về tỉ lệ phụ thuộc mỗi quốc gia, vùng lãnh thổ và nền kinh tế xã hội.

- Giai đoạn bệnh, diễn tiến và tiên lượng của bệnh nhân ung thư cổ tử cung trong thai kỳ tương tự như những bệnh nhân không mang thai.
- Thai kỳ sẽ ảnh hưởng đến điều trị ung thư và ngược lại ung thư cũng sẽ tác động lên xử trí thai kỳ.

*Halaska M, Robova H RL. Cervical Cancer in Pregnancy. In: Textbook of Gynaecological Oncology- ESGO. 3<sup>rd</sup> edition. 2016*

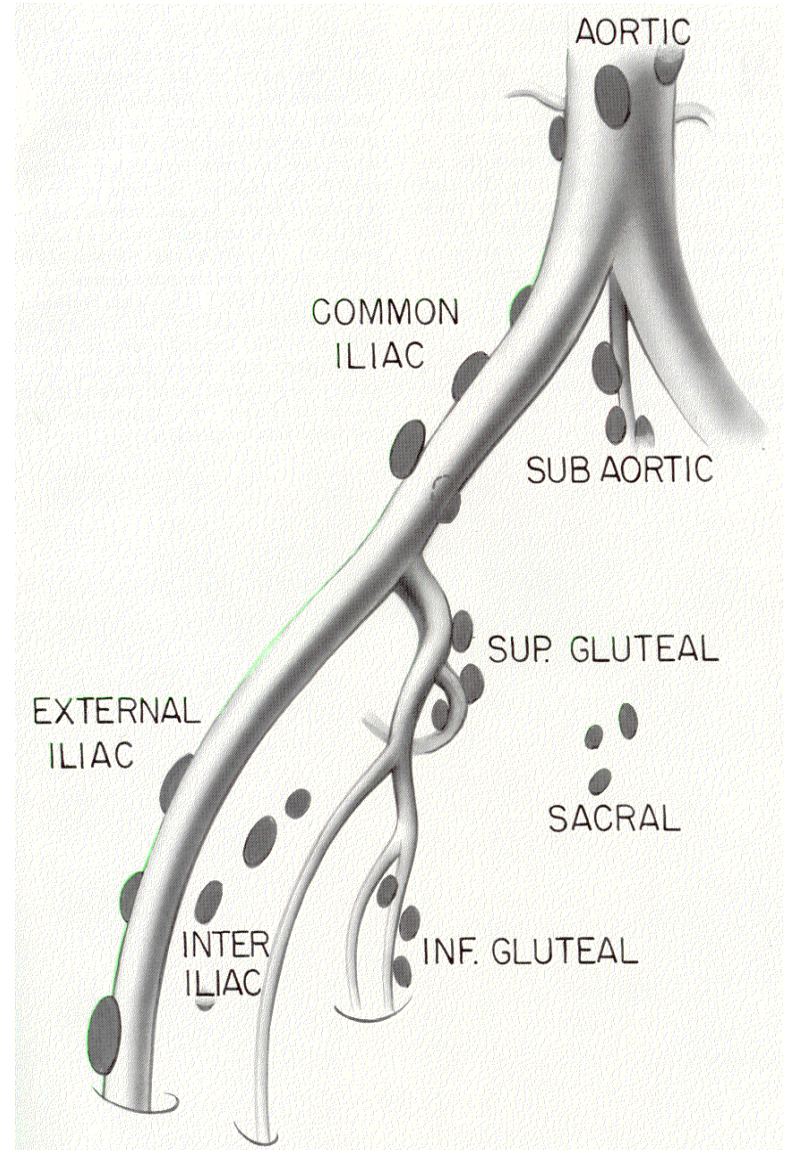
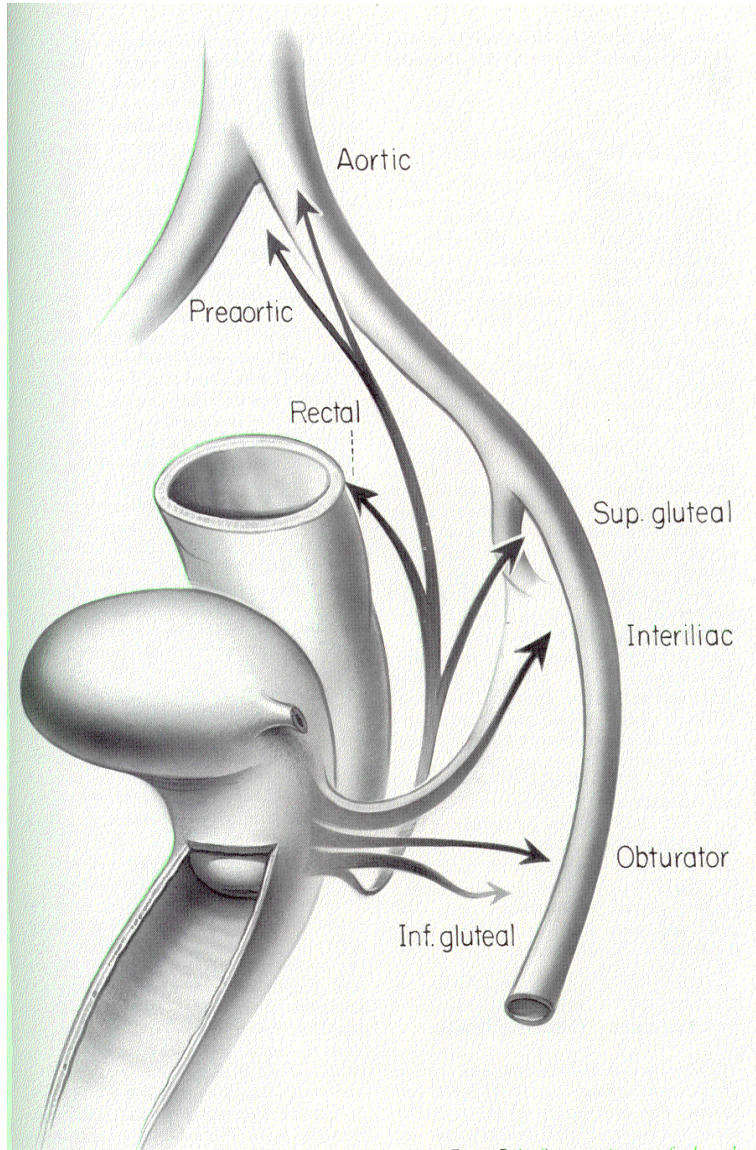
- Khi mong muốn bảo tồn thai, điều trị tối ưu là một thách thức lớn cho tất cả mọi người.
- Hiểu biết và kinh nghiệm điều trị ung thư CTC trong thai kỳ gia tăng rõ rệt trong những năm qua.

*Hopkins MP, Morley GW. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. ObstetGynecol 1992;80:9–13*

## Diễn tiến ung thư CTC

- Xâm lấn tại chỗ
- Hạch bạch huyết
  - + Liên quan đến độ xâm lấn sâu
  - + Hạch chậu ---> hạch cạnh MMCB ---> hạch trên đòn
- Đường máu :
  - + thường ở carcinôm tuyến
  - + Bướu tế bào TK nội tiết hay tế bào nhỏ
- Trong ổ bụng : tiên lượng xấu

# Đường lan truyền



# Biểu hiện lâm sàng

## Giai đoạn sớm

- Không có triệu chứng
- Khí hư âm đạo
- Xuất huyết âm đạo bất thường :

Sau giao hợp

## Giai đoạn muộn

- Đau vùng chậu, lưng
- Đau thần kinh tọa
- Sụt cân
- Dò ruột hay dò BQ-ÂĐ



# Chẩn đoán

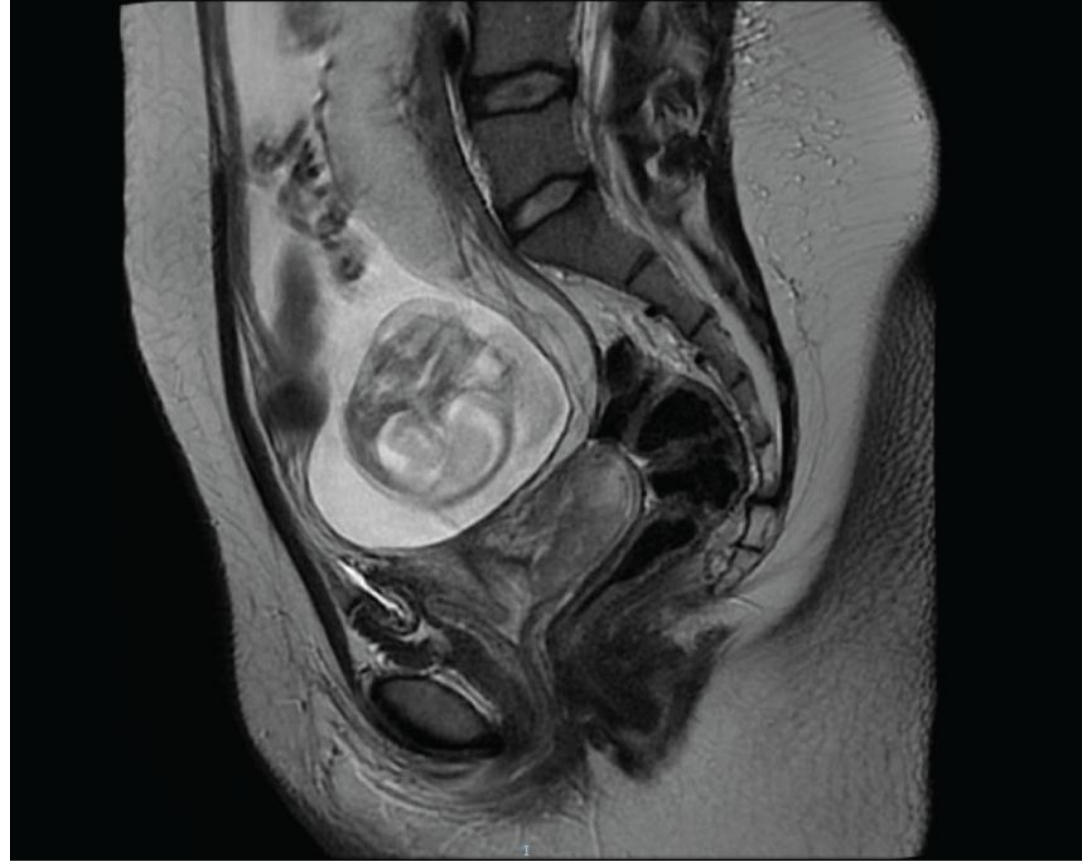
Dựa vào :

- Bệnh sử và khám lâm sàng
- Thăm khám vùng chậu
- Tế bào học CTC
- HPV test
- Soi CTC
- Sinh thiết



# Các phương tiện để đánh giá sự lan rộng của bệnh

- CT Scan
- MRI
- PET - Scan
- Soi BQ
- Nội soi ổ bụng
- X quang phổi
- Siêu âm



Thai 19 tuần, cộng hưởng từ phát hiện sang thương CTC 65 mm, xâm lấn đến cổ trong, tương ứng với giai đoạn FIGO IB2

# Giải phẫu bệnh

- Carcinôm tế bào gai chiếm khoảng gần 90%
- Carcinôm tuyến xấp xỉ 10%
- Carcinôm gai tuyến : hiếm gặp

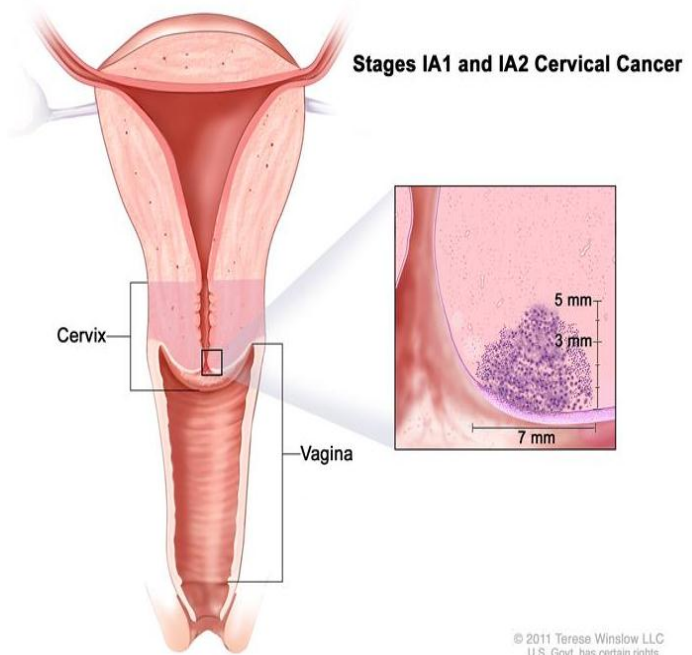
- Squamous-Cell Carcinoma
  - Keratinizing or Nonkeratinizing
  - Verrucous
  - Papillary transitional
  - Lymphoepithelioma-like
- Adenocarcinoma
  - Mucinous
  - Endometrioid
  - Clear Cell
  - Serous
  - Mesonephric
  - Well differentiated villoglandular
  - Minimal deviation (adenoma malignum)

- Other epithelial
  - Adenosquamous
  - Glassy Cell
  - Carcinoid Tumor
  - Neuroendocrine
  - Small-cell
  - Undifferentiated

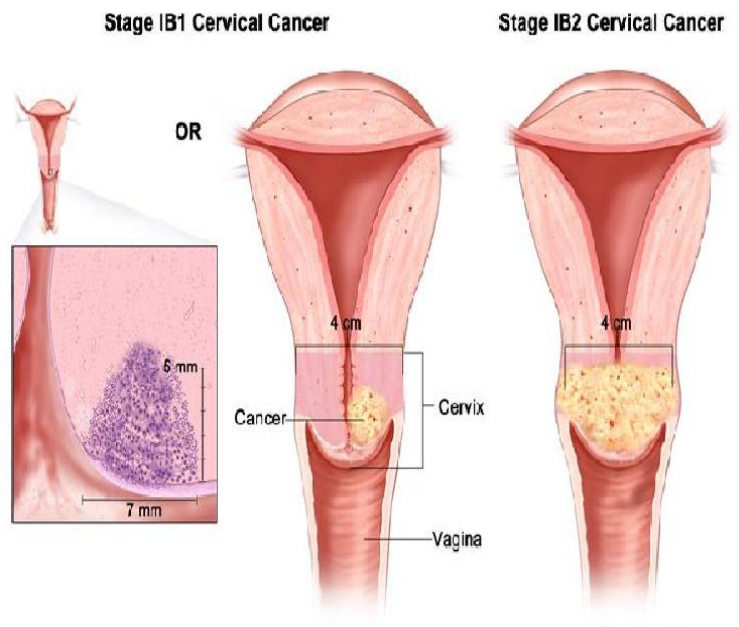
# Giai đoạn lâm sàng FIGO

Carcinoma of the cervix uteri.

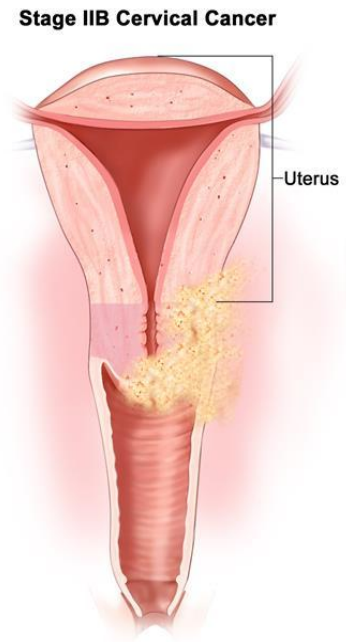
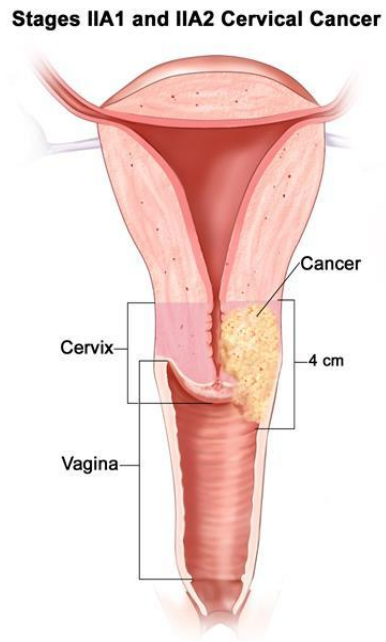
Stage I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus would be disregarded)
IA	Invasive carcinoma which can be diagnosed only by microscopy, with deepest invasion $\leq 5$ mm and largest extension $\geq 7$ mm
IA1	Measured stromal invasion of $\leq 3.0$ mm in depth and extension of $\leq 7.0$ mm
IA2	Measured stromal invasion of $> 3.0$ mm and not $> 5.0$ mm with an extension of not $> 7.0$ mm
IB	Clinically visible lesions limited to the cervix uteri or pre-clinical cancers greater than stage IA *
IB1	Clinically visible lesion $\leq 4.0$ cm in greatest dimension
IB2	Clinically visible lesion $> 4.0$ cm in greatest dimension
Stage II	Cervical carcinoma invades beyond the uterus, but not to the pelvic wall or to the lower third of the vagina
IIA	Without parametrial invasion
IIA1	Clinically visible lesion $\leq 4.0$ cm in greatest dimension
IIA2	Clinically visible lesion $> 4$ cm in greatest dimension
IIB	With obvious parametrial invasion
Stage III	The tumor extends to the pelvic wall and/or involves lower third of the vagina and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney **
IIIA	Tumor involves lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney
Stage IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV
IVA	Spread of the growth to adjacent organs
IVB	Spread to distant organs



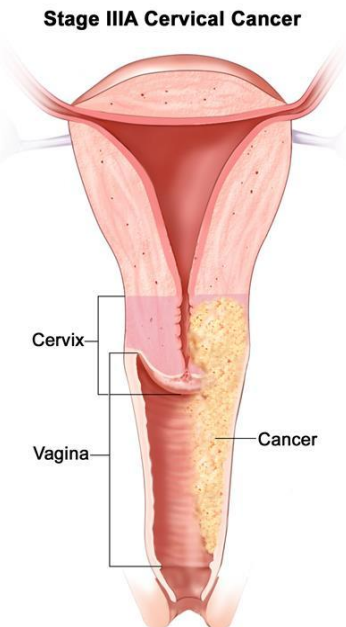
© 2011 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights



© 2012 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

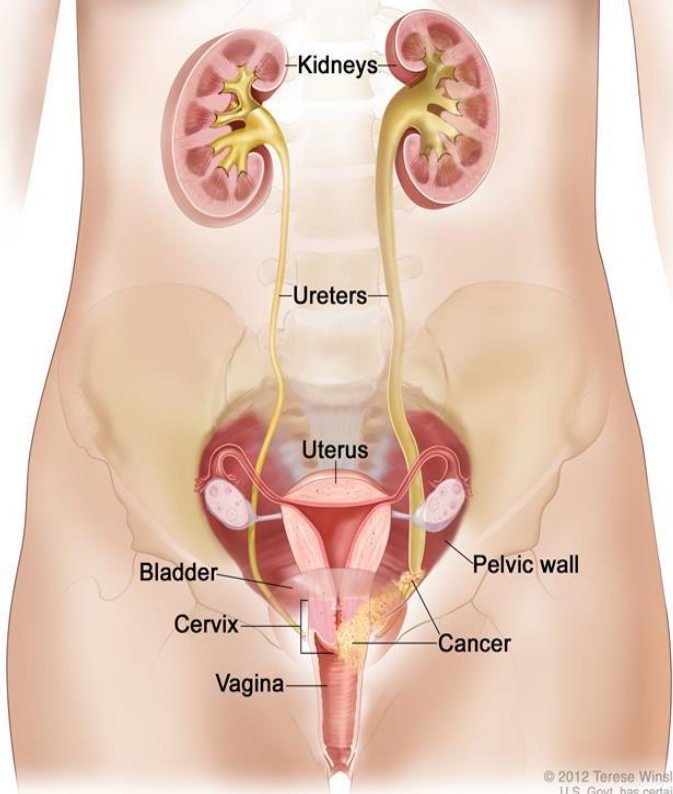


© 2012 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights



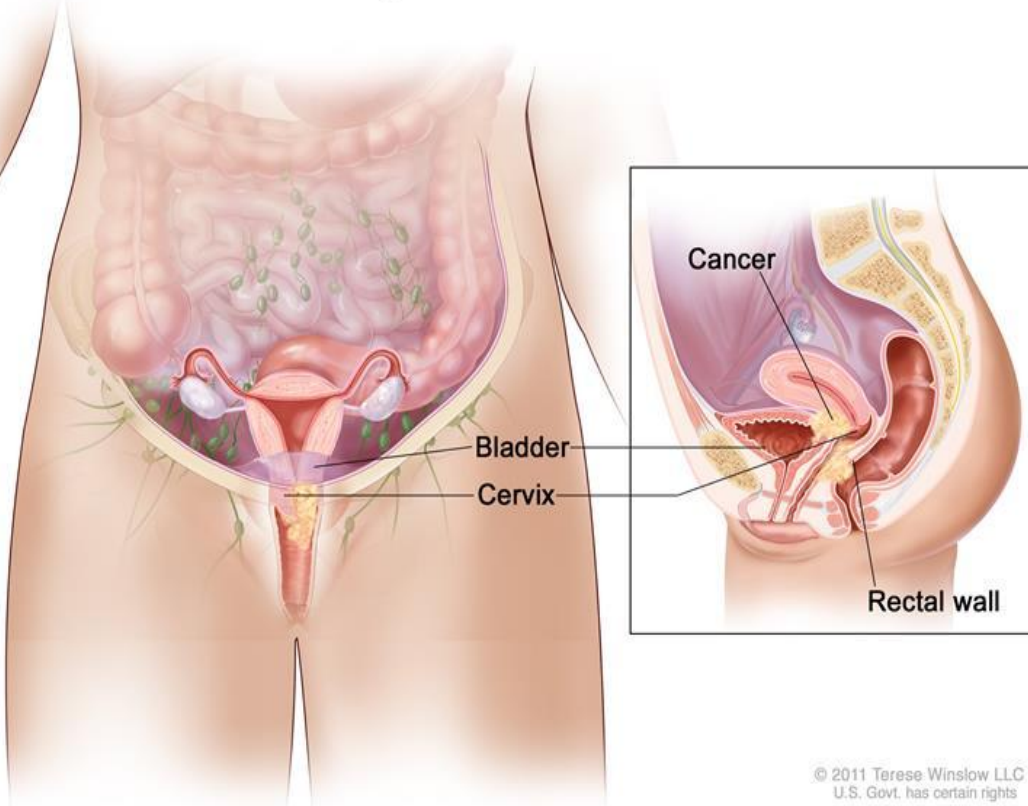
© 2011 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

### Stage IIIB Cervical Cancer



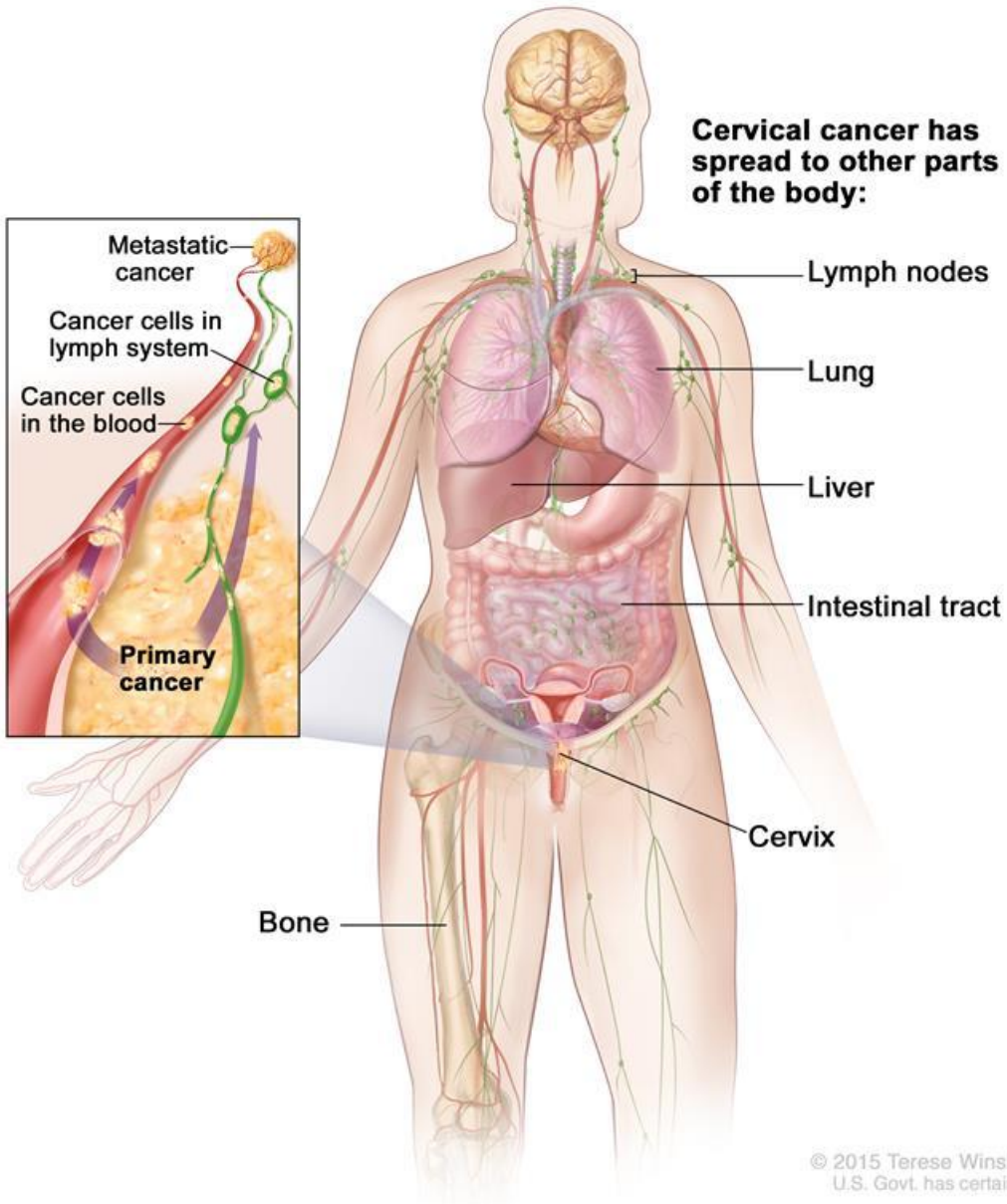
© 2012 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

### Stage IVA Cervical Cancer



© 2011 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

## Stage IVB Cervical Cancer



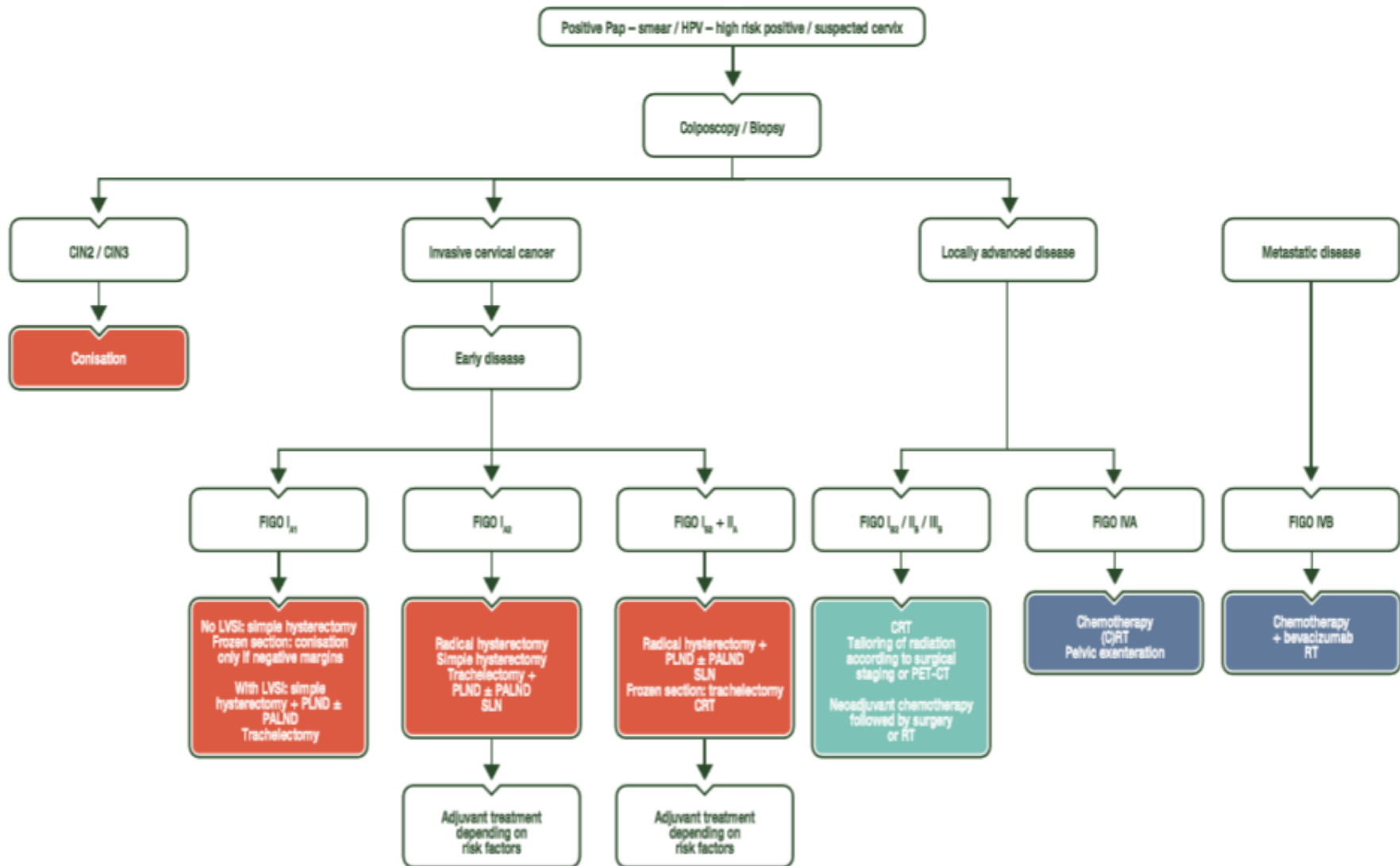
# Điều trị ung thư CTC – Standard treatment Theo NCI

GIAI ĐOẠN	CHỌN LỰA ĐIỀU TRỊ CHUẨN
UTCT TẠI CHỖ	Khoét chóp CTC Cắt TC bệnh nhân đã đủ con Xạ trị trong nếu bệnh nhân không thể PT
Giai đoạn IA	Khoét chóp CTC Cắt TC toàn phần Cắt TC tận gốc biến đổi kèm nạo hạch chậu Cắt CTC tận gốc Xạ trị trong hốc



GIAI ĐOẠN	CHỌN LỰA ĐIỀU TRỊ CHUẨN
Giai đoạn IB, IIA	Xạ trị kèm hoá trị đồng thời Cắt TC tận gốc kèm nạo hạch chậu hai bên +/- xạ trị vùng chậu +/- Hoá trị Cắt CTC tận gốc Hoá trị tân hỗ trợ Xạ trị đơn thuần IMRT (Intensity Modulated Radiation therapy)
Giai đoạn IIB, III và IVA	Xạ trị kèm hoá trị đồng thời Xạ trị trong Hoá trị tân hỗ trợ

GIAI ĐOẠN	CHỌN LỰA ĐIỀU TRỊ CHUẨN
Giai đoạn IVB	Xạ trị tạm bợ Hoá trị triệu chứng
Ung thư CTC tái phát	Xạ trị + Hoá trị Hoá trị triệu chứng Đoạn chậu



**Figure 1.** Treatment algorithm for cervical cancer.

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CRT, chemoradiotherapy; FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; HPV, human papillomavirus; LVSI, lymphovascular space invasion; PALND, para-aortic lymph node dissection; Pap, Papanicolaou; PET-CT, positron emission tomography/computed tomography; PLND, pelvic lymph node dissection; RT, radiotherapy; SLN, sentinel lymph node.

†Approved by the ESMO Guidelines Committee: January 2008, last update May 2017. This publication supersedes the previously published version—Ann Oncol 2012; 23(Suppl 7): vii27–vii32.

# Chọn lựa phẫu thuật trong điều trị ung thư CTC giai đoạn sớm

GIAI ĐOẠN IA1	GIAI ĐOẠN IA2-IB1 (bảo tồn sinh sản)
Khoét chóp CTC (bảo tồn sinh sản)	Cắt CTC tận gốc + Nạo hạch chậu (ngả bụng)
Cắt TC đơn giản	Cắt CTC tận gốc ngả âm đạo + Nạo hạch chậu qua nội soi
	Cắt CTC tận gốc + Nạo hạch chậu bằng PT Robot

## GIAI ĐOẠN IA2-IB1 và IIA1

Cắt TC tận gốc + Nạo hạch chậu

Cắt TC tận gốc ngả âm đạo + Nạo hạch chậu qua nội soi ổ bụng hoặc ngoài PM

Cắt TC tận gốc ngả âm đạo + Nạo hạch chậu có hỗ trợ nội soi

PTNS hoặc PT Robot cắt TC tận gốc + Nạo hạch chậu

# Điều trị hỗ trợ sau PT

Nguy cơ cao tái phát : một trong các yếu tố

- Bờ PT (+)
- Hạch di căn
- Xâm lấn chu cung

## Xạ trị sau PT nguy cơ trung bình - cao

LVSI	XÂM LẤN MÔ ĐỆM CTC	KÍCH THƯỚC BƯỚU
(+)	Sâu 1/3	Bất kỳ
(+)	Giữa 1/3	≥ 2 cm
(+)	Nông 1/3	≥ 5 cm
(-)	Sâu hay Giữa 1/3	≥ 4 cm

- Khi chỉ có yếu tố nguy cơ đơn lẻ ---> không tăng có ý nghĩa tái phát
- Khi kết hợp nhiều yếu tố ---> nguy cơ tái phát 15-20%, tương đương với yếu tố nguy cơ cao

## ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CTC GIAI ĐOẠN IIB-IVA (TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ)

- Xạ trị triệt để
- Xạ trị kết hợp hóa trị giảm nguy cơ tử vong 30-50%
- Hóa trị tân hỗ trợ - xạ trị
- Khuyến cáo :
  - + Xạ trị ngoài
  - + Cisplatin đồng thời (40 mg/m<sup>2</sup> mỗi tuần)
  - + Xạ trị trong hốc



# ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CTC TRONG THAI KỲ

Xử trí ung thư cổ tử cung trong suốt thai kỳ phụ thuộc 5 yếu tố:

- ❖ Giai đoạn bệnh (và kích thước bướu)
- ❖ Tình trạng hạch
- ❖ Loại mô học bướu
- ❖ Giai đoạn thai kỳ
- ❖ Bệnh nhân mong muốn tiếp tục mang thai hay không.

# Xử trí không bảo tồn thai

## Giai đoạn bệnh sớm

Phẫu thuật là phương pháp lựa chọn

- Cắt TC tận gốc kèm thai trong TC (< tam cá nguyệt thứ nhất)
- Cắt tử cung tận gốc sau mở TC lấy thai (< tam cá nguyệt thứ hai)

## Giai đoạn bệnh tiến xa

Hóa xạ trị

- Mở TC lấy thai sau đó hóa xạ trị
- Xạ trị trực tiếp vào TC có thai và gây sảy thai do xạ trị.

# Xử trí bảo tồn thai

DIAGNOSIS (Biopsy, Cone biopsy)													
EXAMINATION (colposcopy, vaginal ultrasonography, MRI)													
IA2 – IB1 (<2cm)			IB1 (2-4 cm)			IB2 – IIA							
<22 w		>22 w		<22 w		>22 w		<22 w		>22 w			
P-LND			NAC	DTAD	P-LND			NAC	DTAD	TOP + T		NAC	DTAD
POS	NEG		POS			NEG							
TOP + T	ST	DTAD	TOP + T			NAC							

PLND: Pelvic Lymph Node Dissection, NAC: Neoadjuvant Chemotherapy, TOP+T: termination of pregnancy and standard treatment, ST: Simple Trachelectomy, DTAD: delayed treatment after delivery

## Giai đoạn IA1 không xâm lấn khoang mạch máu bạch huyết :

Khoét chóp CTC có thể áp dụng trong suốt thai kỳ

## Giai đoạn IA2 và IB1 bướu nhỏ hơn 2 cm :

Bước đầu nên thực hiện nạo hạch

Author	Number	Stage	Surgery	Gestational Age (week)	Number of LNs	Positive LNs %	Follow-up	Follow-up (month)
Stan, 2005 <sup>11</sup>	1	IB2	LS-TP	16	72	0	NED	48
Alouini, 2008 <sup>12</sup>	8	IB1-III A	3xLS-TP, 5xLS-RP	12-32	11-28	37.5	5xNED, 3x DOD	8-103
Sioutas, 2011 <sup>13</sup>	1	IB1	Abdominal	13	18	0	NED	30
Sioutas, 2011 <sup>13</sup>	1	IA2	LS-TP	12	28	0	NED	27
Ferrioli, 2012 <sup>14</sup>	1	IA2	LS-TP	7	13	0	NED	120
Ferrioli, 2012 <sup>14</sup>	1	IA2	LS-TP	13	30	0	NED	240
Carillon, 2011 <sup>15</sup>	1	IB1	LS-TP	13	NA	0	NED	12
Vercellino, 2014 <sup>16</sup>	32	IA1-IIA	32xLS-TP	6-25	8-57	16.7	NED	17-164
Papadia, 2015 <sup>17</sup>	1	IB1	LS-TP	14	38	0	NED	24
Papadia, 2015 <sup>17</sup>	1	IB1	LS-TP	21	39	0	NA	NA

LS-TP: laparoscopic transperitoneal lymphadenectomy, LS-RP: laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy, LN: lymph nodes, NED: no evidence of disease, DOD: dead of disease, NA: not available

- Kích thước bướu và tình trạng di căn hạch bạch huyết là những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất.
- Nạo hạch chậu tiêu chuẩn (P-LND) trong tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai với tuổi thai < 22 tuần là an toàn với kết quả ung thư và sản khoa tốt.

Vercellino GF, Koehler C, Erdemoglu E, Mangler M, Lanowska M, Malak A-H, et al. Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy in 32 Pregnant Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(2):364-71

- Sinh thiết hạch lymphatic : chống chỉ định sử dụng với
  - patent blue (nguy cơ phản ứng phản vệ)
  - technetium (liều phóng xạ cao)
  - nhưng có thể sử dụng indocyanine green

## Hạch di căn :

- Không trì hoãn điều trị
- Hóa xạ trị đầu tiên

## Hạch không di căn :

- Cắt CTC đơn giản/ Khoét chóp rộng
- Cắt CTC tận gốc trong thai kỳ : không khuyến khích
- Trì hoãn điều trị cho tới sau sanh

## **Giai đoạn IB1 bấu lớn hơn 2 cm :**

- Nạo hạch chậu là bước đầu  
tiếp theo là hóa trị hay theo dõi
- Hóa trị tân hỗ trợ sau đó phẫu thuật đánh giá giai đoạn  
sau khi xuống giai đoạn bấu

## **Giai đoạn IB2, IIA và hơn IIA :**

- Hóa trị tân hỗ trợ, hãy còn nghiên cứu
- Chấm dứt thai kỳ và điều trị chuẩn

# ESMO Hướng dẫn thực hành lâm sàng ung thư CTC trong thai kỳ

Thời điểm chẩn đoán	Khuyến cáo	
Tam cá nguyệt thứ nhất	Thảo luận chấm dứt thai kỳ và điều trị chuẩn như không có thai Nếu bệnh nhân mong muốn giữ thai, thảo luận theo dõi sát đến tam cá nguyệt thứ hai	
Tam cá nguyệt thứ hai	Giai đoạn IB1	Nạo hạch : + Hạch âm tính : theo dõi, chờ đợi hay hóa trị trong suốt thai kỳ sau đó cắt TC hay khoét chóp rộng sau sanh + Hạch dương tính : hóa trị trong suốt thai kỳ sau đó cắt TC tận gốc lúc sanh hay hóa xạ trị sau sanh Thảo luận chấm dứt thai kỳ và điều trị chuẩn như không có thai
	Giai đoạn IB2-IVA	Hóa trị trong suốt thai kỳ Xử trí theo từng trường hợp bằng phẫu thuật và hoặc hóa xạ trị theo giai đoạn và mức độ liên quan đến hạch sau khi sanh Thảo luận chấm dứt thai kỳ và điều trị chuẩn như không có thai
	Di căn xa	Hóa trị trong suốt thai kỳ Thảo luận chấm dứt thai kỳ và điều trị chuẩn như không có thai
Tam cá nguyệt thứ ba	Trì hoãn điều trị cho tới sanh và xem xét gây chuyển dạ sớm	

Hóa trị : Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần) hay phác đồ có carboplatin ± paclitaxel mỗi 3 tuần hay mỗi tuần



## Quan niệm chung về hóa trị trong thai kỳ

- Hóa trị không nên áp dụng trong suốt tam cá nguyệt thứ nhất của thai kỳ
  - Nguy cơ cao di dạng bẩm sinh tới 20%
- Sử dụng hóa trị trong suốt tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba không có liên quan đến khuyết tật thai nhi có ý nghĩa trong giai đoạn ngắn hay dài.
  - Nên được xem là “an toàn như nhau”
- Dược động học của một số thuốc gây độc tế bào có thể thay đổi trong suốt thai kỳ
- Liệu cuối của hóa trị nên được cho trước 3 tuần trước ngày dự sanh để tránh sanh trong giai đoạn xấu do tác động của hóa trị
  - Không nên hóa trị sau tuần 33 của thai kỳ

Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2010;36: 101–109.

Van Calsteren K, Verbesselt R, Ottevanger N et al. Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 1338–1345.

## Hóa trị tân hỗ trợ (NACT)

- NACT là khuynh hướng mới trong điều trị
- Giúp kiểm soát bệnh và ngăn ngừa khối u tiến triển cho tới khi sanh
- Ảnh hưởng đến kết quả điều trị và gây độc cho cả mẹ và thai nhi
- Ảnh hưởng thai : chậm tăng trưởng trong tử cung, sanh non và cân nặng lúc sanh thấp  
giảm thính lực và suy tử

# Hướng dẫn từ Hội nghị đồng thuận quốc tế về ung thư phụ khoa trong thai kỳ

## NACT trong các trường hợp sau :

- Giai đoạn IB1 hạch âm tính , kích thước bướu <2 cm: bảo tồn thai trong suốt tam cá nguyệt thứ hai
- Giai đoạn IB1 (kt bướu 2 - 4 cm), hoặc hạch âm tính trước hay sau đánh giá hạch bằng xạ hạch
- Giai đoạn IB2 - IIB, NACT được sử dụng cho tới thai trưởng thành và sanh

## Thuốc thường sử dụng nhất :

- Phác đồ có platinum với chủ yếu cisplatin (50 -100 mg/m<sup>2</sup>), đơn chất hay kết hợp với paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) một lần mỗi 3 tuần
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> với Ifosfamide 2g/m<sup>2</sup> mỗi 2 tuần

## Phương pháp sanh

- Được quyết định dựa trên bướu còn hiện diện hay không
- CTC không còn bướu (IA1-2 sau khoét chóp với bờ an toàn ):  
sanh ngã âm đạo
- Còn hiện diện bướu : phẫu thuật lấy thai
  - Để tránh tái phát trên sẹo cắt tầng sinh môn
  - Kết hợp với cắt CTC đơn giản hay tận gốc, cắt TC đơn giản hay cắt TC tận gốc dựa trên tình trạng ung thư lâm sàng.
  - Chiến lược bảo tồn sinh sản sau này

# Theo dõi sau điều trị

- Đánh giá lâm sàng :
  - Triệu chứng
  - Thăm khám :
    - Lưu ý hạch bẹn, hạch trên đòn
    - Khám âm đạo, trực tràng
    - Khám bụng
    - +/- tế bào học
    - Ghi nhận các biến chứng
  - Mỗi 3 tháng trong một năm đầu
  - Mỗi 4 tháng trong năm kế tiếp
  - Mỗi 6 tháng trong 3 năm
  - Hàng năm
- X quang phổi hàng năm

# KẾT LUẬN

- Ung thư CTC là bệnh lý ác tính thường gặp ở phụ nữ mang thai.
- Tầm soát tốt giúp điều trị sớm các tổn thương tiền ung thư, hạn chế bệnh tiến triển đến ung thư xâm lấn.
- Khuyến hướng đa mô thức là cần thiết để tối ưu hóa điều trị.
- Hiện tại chưa có thiết lập điều trị chuẩn trong xử trí ung thư CTC trong thai kỳ.

- Nạo hạch chậu được xem xét trước tuần 22 của thai kỳ.
- NACT nên được xem xét trong thai kỳ như là chiến lược có ích lợi trong khi chờ đợi thai trưởng thành.
- Điều trị ung thư CTC nên được thực hiện ở đơn vị chuyên biệt.
- Cần thiết cá thể hóa điều trị và phối hợp đa mô thức với các chuyên gia : ung thư phụ khoa, phẫu thuật vùng chậu, các nhà sản phụ khoa, sơ sinh, giải phẫu bệnh...

**Xin chân thành cảm ơn !**

