

## CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG

BS CK II ĐỖ THỊ LỆ CHI

## DỊCH TỄ HỌC

### Ung thư cổ tử cung:

- Là 1 trong 5 loại ung thư phổ biến nhất, và là nguyên nhân gây chết hàng thứ 5 trong các ung thư ở nữ giới
- 80% ở các nước đang phát triển, đứng hàng thứ 2 với khoảng 300000 bệnh nhân tử vong hàng năm
- Trung Mỹ, Nam Phi, vùng Caribian, Nam Mỹ và Đông Nam Á có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất
- 2008 : 473 000 trường hợp mắc mới, 253500 trường hợp tử vong mỗi năm
- 2010: Tại Mỹ: 12710 cases chẩn đoán mới, 4290 cases tử vong
- Papsmear (1941) : Số lượng tử vong do ung thư CTC giảm 2% mỗi năm, xấp xỉ 74% kể từ khi thực hiện test thử lần đầu tiên
- Tại Mỹ: 50 triệu Pap smear / năm.

\*National Institutes of Health. Cervical Cancer. *NIH Consensus Statement*. 2009;14(1):1-38.

National Institutes of Health. Cervical Cancer: *NIH Consensus Statement*. 2011;14(1):1-38.

©CCC National Cervical Cancer Coalition. Archived from the original on 2008-08-22.

## DỊCH TỄ HỌC

- Tỷ lệ sống 5 năm theo giai đoạn

Giai đoạn	Tỷ lệ sống 5 năm
0	93%
IA	93%
IB	80%
IIA	63%
IIB	58%
IIIA	35%
IIIB	32%
IVA	16%
IVB	15%

## DỊCH TỄ HỌC

Diễn tiến của CIN thành ung thư cổ tử cung

	Thoái triển	Tồn tại	Ung thư tại chỗ	Ung thư xâm lấn
CIN I	57%	32%	11%	1%
CIN II	43%	35%	22%	5%
CIN III	32%	>56%		>12%

Östör AG, *Int J Gynec Pathol* 1993;12:186-192

## DỊCH TỄ HỌC

Cervical Intraepithelial Neoplasia = Dysplasia of the cervical :  
những thay đổi của NMCTC có tiềm năng ác tính nhưng chưa  
xâm nhập vào mô đệm

Đa số xuất hiện ở vùng chuyển tiếp giữa biểu mô lát và biểu  
mô trụ

Tuổi 15 – 65, đỉnh cao 20 – 40

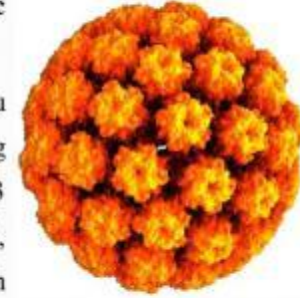
Sang thương tiền K nhưng tiến triển chậm, dễ chẩn đoán và điều  
trị hữu hiệu, ít tổn kém

3

## DỊCH TỄ HỌC

**Vai trò của HPV đối với CIN được xác  
nhận**

- HPV được coi là nguyên nhân hàng đầu  
của ung thư CTC. Có hơn 100 chủng  
HPV được mô tả, nhưng chỉ có 13  
chủng nguy cơ cao (16, 18, 31, 33, 35,  
39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) liên quan  
với 99,7% các trường hợp ung thư CTC



6

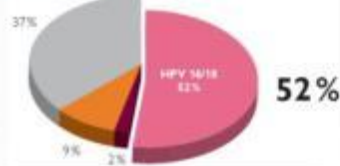
## DỊCH TỄ HỌC



CIN 2+



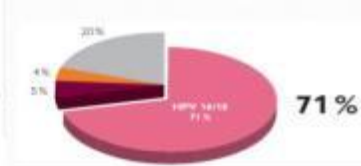
Ung thư CTC



52%

■ HPV 16/18  
■ HPV 45  
■ HPV 31  
■ others

Khoảng 52% tổn  
thương CIN 2+ gây ra  
do HPV 16 & HPV 18

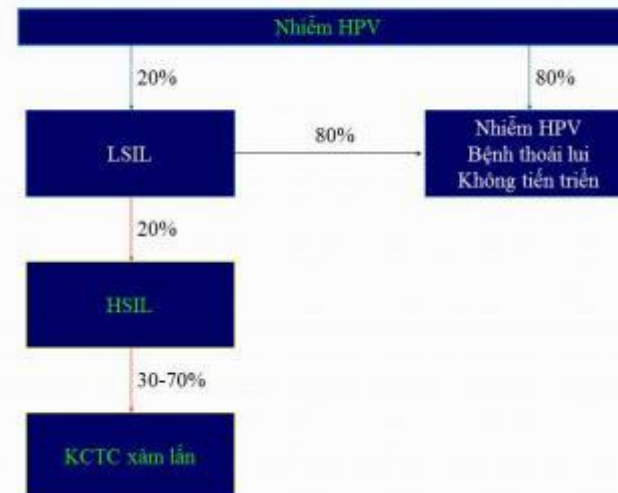


71%

Hơn 2/3 các ca ung thư CTC  
gây ra do HPV 16 và HPV 18

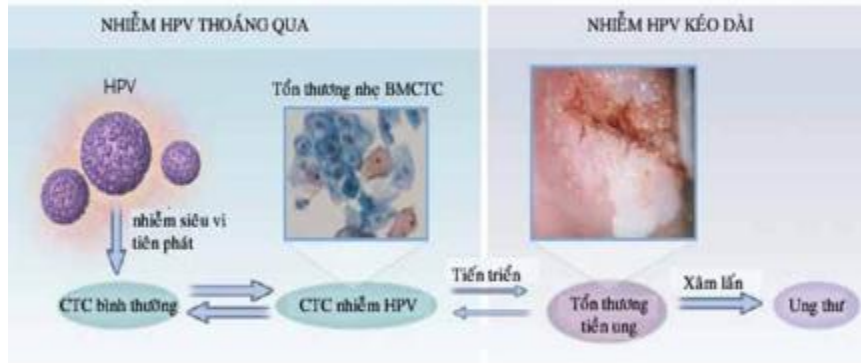
7

## DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA NHIỄM HPV



8

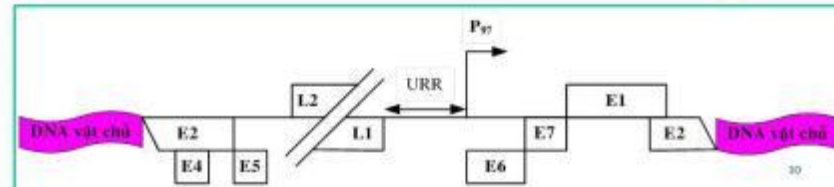
## DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA NHIỄM HPV



9

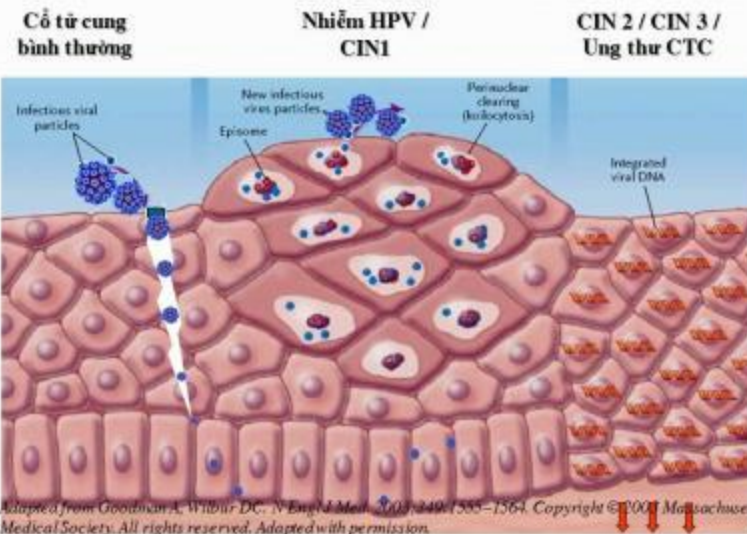
## DỊCH TẾ HỌC

- ở **tồn thưng lảnh tính**
  - DNA HPV ở dạng **bồ thể** trong nhân tế bào
- Ở **khởi u ác tính**
  - DNA HPV gắn vào bộ gen tế bào vật chủ làm **vỡ gen HPV** → hỏng gen E1 & E2 → mất ức chế gen E6 & E7 → gia tăng chuyển sản bất thường tế bào



10

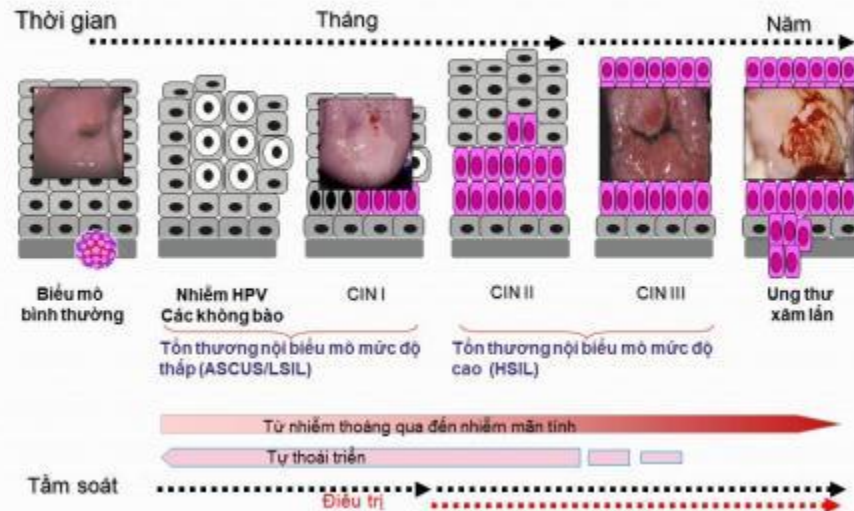
## THAY ĐỔI TRẦN BIỂU MỠ CTC KHI NHIỄM HPV



Adapted from Goodman A, Wilbur DC. *N Engl J Med*. 2003;349:1565-1564. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adapted with permission.

11

## DIỄN TIẾN TỪ NHIỄM HPV ĐẾN UNG THƯ CTC

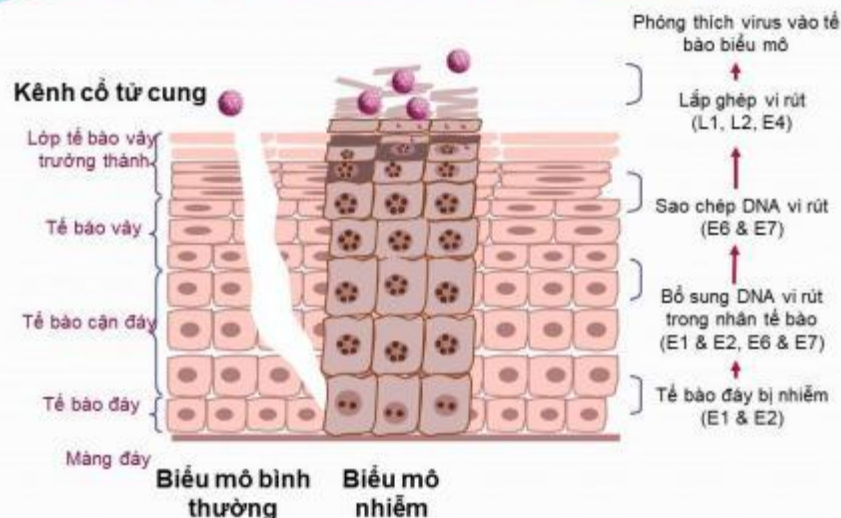


1. Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:1-17. 2. Solomon D, et al. *JAMA* 2002; 287:2114-2119.

12



## CHU KỶ SỐNG CỦA HPV TẠI CTC



Fraser I.H. Nat Rev Immunol 2004; 4:46-54<sup>13</sup>

## PHÂN LOẠI

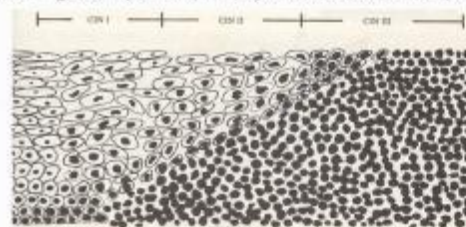
### Phân loại theo Richard

- CIN 1: tương ứng loạn sản nhẹ
- CIN 2: tương ứng loạn sản trung bình
- CIN 3: gồm loạn sản nặng và ung thư tại chỗ

Năm 1988, một hệ thống phân loại mới ra đời: Hệ thống phân loại theo Bethesda và chỉ gồm hai mức độ:

### Phân loại theo Bethesda

- Tổn thương trong biểu mô mức độ thấp (LSIL): loạn sản nhẹ (WHO) và CIN 1 (Richard).
- Tổn thương trong biểu mô mức độ cao (HSIL): loạn sản trung bình, loạn sản nặng và ung thư tại chỗ (WHO) và CIN 2, CIN 3 (Richard)



14

## TẦM SÓAT - CHẨN ĐOÁN

### Dựa vào:

- Pap's smear
- HPV
- Soi cổ tử cung
- Sinh thiết
- Khoét chóp CTC → GPBL

15

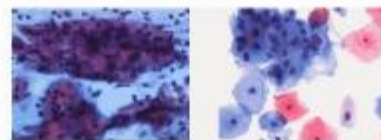
## TẦM SÓAT

### PAPS MEAR:

Những tiến bộ mới nhất của kỹ thuật Pap smear:(FDA)

- ThinPrep system
- MediSpectra: LUMA Cervical Imaging system

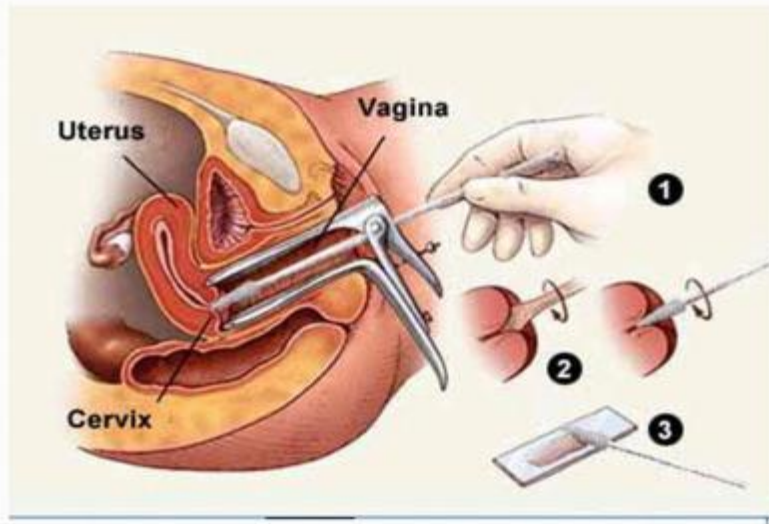
1991:Nghiên cứu 600 phòng xét nghiệm: 20% mẫu không đạt chuẩn , 40% chuẩn giới hạn. Nguyên nhân: Quá ít tế bào, nhiều máu và chất nhầy



Conventional Pap Smear

ThinPrep Pap Test Slide

16



## PAPS LIQUID-BASED

Approved as replacement for conventional Pap (1996)



18

## TẦM SOÁT

Berek & Novak's Gynecology, William Gynecology

Phác đồ	American Cancer Society(ACS)	American College of OB&GYN (ACOG)
Tuổi bắt đầu tầm soát	21 tuổi hay 3 năm sau lần giao hợp đầu tiên	21 tuổi hay 3 năm sau lần giao hợp đầu tiên
Khoảng cách: Paps thông thường	Mỗi năm, mỗi 2-3 năm với $\geq 30t$ , có 3 lần phết TB (-)	Mỗi năm, mỗi 2-3 năm với $\geq 30t$ , có 3 lần phết TB (-)
Liquid-based cytology	Mỗi 2 năm, mỗi 2-3 năm với $\geq 30t$ , có 3 lần phết TB (-)	Mỗi năm, mỗi 2-3 năm với $\geq 30t$ , có 3 lần phết TB (-)
HPV test+ cytology	Mỗi 3 năm nếu HPV(-), TB(-)	Mỗi 3 năm nếu HPV(-), TB(-)
Ngưng tầm soát	>70 tuổi+ 3 lần TB(-) liên tiếp	Không giới hạn tuổi

19

## TẦM SOÁT

### NCCN Guideline 2011

- Nên bắt đầu từ 21 tuổi
- Mỗi 2 năm trong độ tuổi 21-29. Những phụ nữ từ 30 tuổi trở lên có 3 lần Papsmear liên tiếp âm tính sẽ thử Pap mỗi 3 năm
- Kết hợp HPV: Thích hợp cho các phụ nữ từ 30 tuổi trở lên
  - HPV HR(-): Mỗi 3 năm
  - HPV HR(+): Mỗi 6-12 tháng
- Phụ nữ có chủng ngừa HPV tuân thủ tầm soát như nhóm không chủng ngừa
- Khám phụ khoa định kỳ mỗi năm

*\*Cervical cytology sceening, ACOG Committee Opinion No.109, American College of Obstetrician and Gynecologist, Obstet Gynecol 2009;114:1409-1420*

20

## Tầm soát

- Ngưng tầm soát:

Phụ nữ 65-70 tuổi có  $\geq 3$  lần Paps âm tính liên tiếp và không có lần Paps bất thường nào trong 10 năm theo dõi trước đó

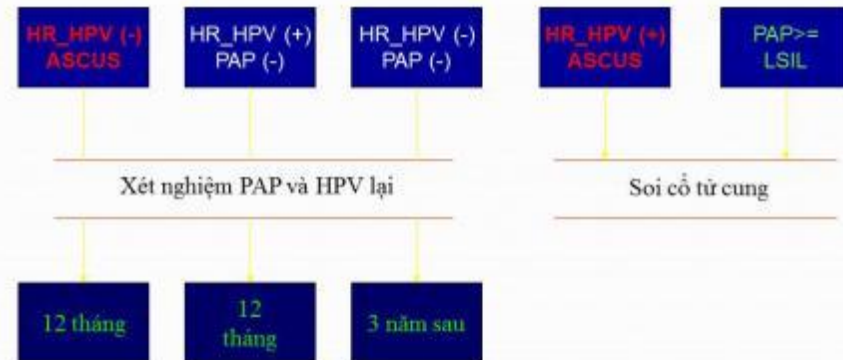
Phụ nữ đã cắt tử cung hoàn toàn vì các chỉ định lành tính, không có tiền căn CIN III

Phụ nữ có CIN II, CINIII, ung thư CTC phải được theo dõi tầm soát tối thiểu 20 năm sau lần điều trị cuối cùng

*\*Cervical cytology screening, ACOG Committee Opinion No.109, American College of Obstetrician and Gynecologist, Obstet Gynecol 2009; 114:1409-1420*

21

## PHÁC ĐỒ PHỐI HỢP HPV VÀ TẾ BÀO TRONG TẦM SOÁT KCTC



22

## PHÁC ĐỒ PHỐI HỢP HPV VÀ TẾ BÀO TRONG TẦM SOÁT KCTC

- HR-HPV(+)- PAP(-)

23

## CHẨN ĐOÁN

### SOI CTC

- Chỉ định : Pap bất thường  
Tồn thương nghi ngờ
- Phát hiện các hình ảnh bất thường: Sau a. acetic và lugol
  - Vết trắng
  - Chấm đáy
  - Lát đá
  - Mạch máu bất thường
  - Tồn thương ung thư đại thể : Chồi sùi, loét, thâm nhiễm cứng

24



## SOI VÙNG CHUYỂN TIẾP BẤT THƯỜNG

### Vùng chuyển tiếp bình thường :

- Biểu mô lát trưởng thành,
- Biểu mô chuyển sản, nang Naboth, cửa tuyến và hệ thống mạch máu bình thường.
- Chứa rất nhiều glycogen và rất ít protein.

### Vùng chuyển tiếp bất thường:

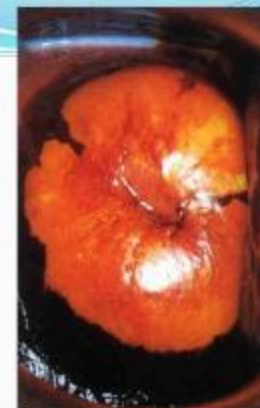
- Tế bào chuyển sản không điển hình, tạo thành vùng biểu mô chứa những tế bào nhân to, rối loạn biệt hoá,, nhiều protein, tế bào chất giảm (tăng tỷ lệ nhân trên tế bào chất) có ít hoặc không có glycogen.
- Mạch máu phát triển bất thường, phân nhánh không đều đến bề mặt của biểu mô
- Những tế bào bất thường, lan rộng theo cơ chế đổi chỗ và cuối cùng thay thế những biểu mô lát và biểu mô trụ bình thường.



Sau thấm a.acetic, xuất hiện vùng trắng rộng với lát đá



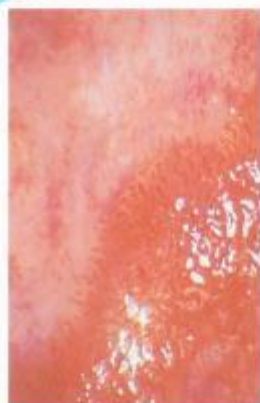
Hình ảnh lát đá mức độ phóng đại lớn hơn



Schiller test: vùng trắng không bắt màu

25

26



Trước acid acetic: vùng mạch máu tăng sinh bất thường dạng xoắn nút chai trong CIN3



Cùng tổn thương dưới kính lọc màu xanh



Biểu mô trắng sau acid acetic, mạch máu tăng sinh bất thường ở bề mặt

27

## CHẨN ĐOÁN

### Sinh thiết CTC - Nạo kênh :

#### Khoét chớp CTC:

- Không có sự phù hợp giữa phết tế bào, soi CTC và kết quả sinh thiết
- Không quan sát được vùng chuyển tiếp khi soi CTC phết TB có kết quả bất thường
- Maẫu nạo kênh CTC có tế bào bất thường
- Tổn thương lan vào kênh CTC
- Paps: HSIL, carcinome tế bào gai hoặc tế bào tuyến
- Kết quả sinh thiết điểm: ung thư biểu mô vi xâm lấn( ung thư vi thể tiền lâm sàng): Định giai đoạn

28

## CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CIN

### Các phương pháp điều trị bảo tồn

Đốt lạnh

Khoét chóp CTC

### Phương pháp điều trị tận gốc

Cắt tử cung

29

## ĐỐT LẠNH

### Chỉ định

- CIN 1, CIN 2, CIN 3

### Chống chỉ định

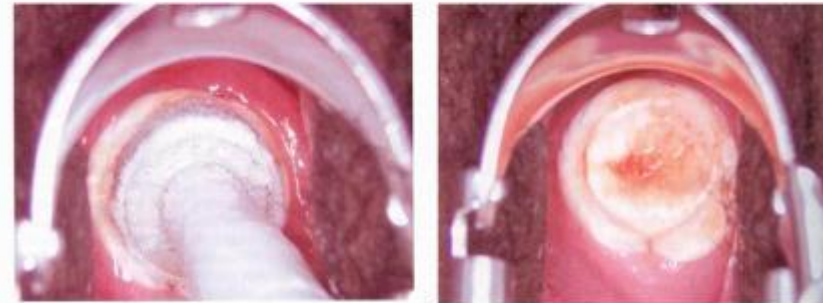
- Nghi ngờ ung thư xâm lấn; nghi ngờ bất thường của biểu mô tuyến.
- Kết quả soi cổ tử cung, tế bào học và giải phẫu bệnh lý không phù hợp với nhau.
- Sang thương CIN không thấy rõ giới hạn; nhiễm trùng cấp vùng chậu, cổ tử cung, âm đạo.

30



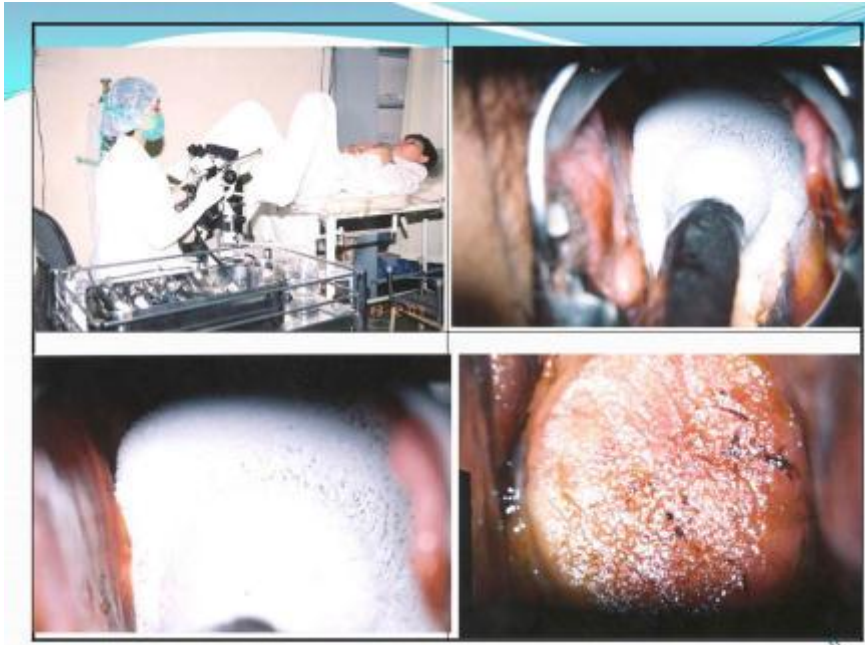
Que đốt nhiều dạng và kích thước khác nhau.

31



32





## KHÓET CHÓP CTC

### Chỉ định

- CIN 2 và CIN 3

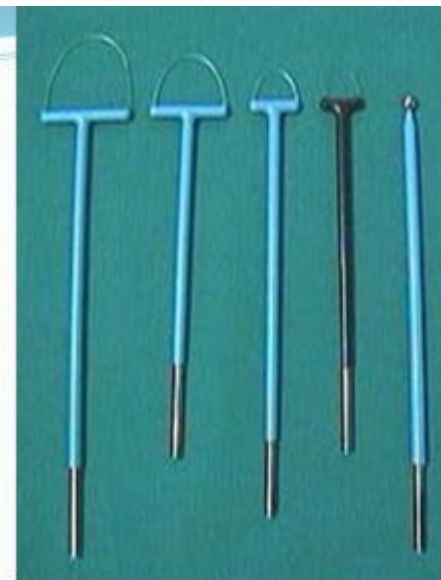
### Chống chỉ định

- Ung thư cổ tử cung xâm lấn
- Nhiễm trùng cấp vùng chậu, âm đạo, cổ tử cung,
- Chống trọng đối với phụ nữ có thai hoặc RLDM

34



35



Các loại vòng cắt đốt

36

# KHOÉT CHÓP CỔ TỬ CUNG

Gold Knife Cone



Endocervical

LEEP



Ectocervical

LEEP Loop Electrosurgical Excision Procedure



# KHOÉT CHÓP BẰNG VÒNG CẮT ĐỐT ĐIỆN



Gây tê CTC



Ấn vòng cắt vào sâu 5-8mm



Vòng di chuyển từ từ sang bên đối diện



Dùng kẹp lấy mẫu cắt



Đốt cầm máu

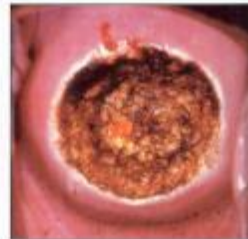


Mẫu mô gửi GPBL

# KHOÉT CHÓP BẰNG LASER CO2

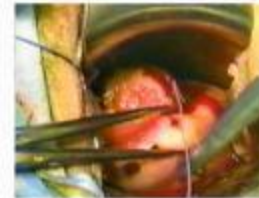


Dùng tia Laser xác định khu vực sẽ đốt



Dùng tia Laser có kích thước lớn để đốt

# KHOÉT CHÓP BẰNG DAO



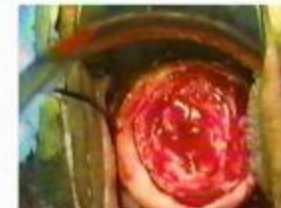
Thất động mạch nhánh CTC



Khoét chóp CTC bằng dao



Khoát chóp CTC bằng dao



CTC sau khoát chóp

## PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ TẬN GỐC

- Cắt tử cung ngã bụng hay ngã âm đạo

### Chỉ định

- Sự tuân thủ điều trị kém
- Quá lo sợ bị ung thư
- CIN kèm với bệnh lý phụ khoa khác có chỉ định cắt TC (UXTC, SSD, LNMTC)
- BN lớn tuổi không muốn sanh con

40

## SO SÁNH CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Theo kinh nghiệm của BV Từ Dũ và của các tác giả nước ngoài.

- Vòng cắt đốt điện có tỉ lệ khỏi bệnh là 83 - 97,9%
- Đốt lạnh là 76 - 78,3%
- Tỉ lệ khỏi bệnh của phương pháp Laser là 83%

41

## SO SÁNH CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

	Mitchell và Cs 1998			BV Từ Dũ	
	Đốt Lạnh	Laser	VCD	Đốt Lạnh	VCD
	n = 139	n = 121	n = 130	n = 190	n = 143
<b>Hiệu quả (%)</b>	76	83	83	78,3	97,9

43

## SO SÁNH CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

	Thuận lợi	Bất lợi
Đốt lạnh	Giá thiết bị thấp Huấn luyện đơn giản	Không kiểm soát được độ sâu Tỷ lệ tái phát cao Lành sẹo chậm, tiết dịch nhiều Không thấy N-SCJ
Vòng cắt đốt	Giá thiết bị thấp Có thể chẩn đoán và điều trị Kiểm soát được độ sâu Cổ tử cung không biến dạng Huấn luyện đơn giản	Chảy máu 3%-8%

44



## SO SÁNH CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

	Thuận lợi	Bất lợi
Laser	Kiểm soát được độ sâu Lành sẹo nhanh Cổ tử cung không biến dạng	Thiết bị đắt tiền Huấn luyện phức tạp
Khoét chóp bằng dao lạnh	Kiểm soát được độ sâu Bờ cắt phẫu thuật không biến dạng, dễ quan sát	Chảy máu, nhiễm trùng Cổ tử cung biến dạng Huấn luyện phức tạp

43

## THEO DÕI

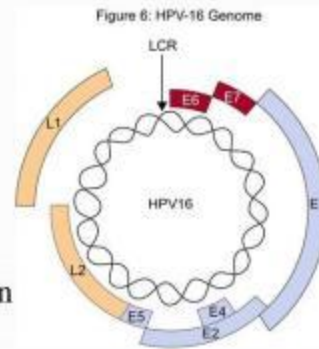
- Bệnh tồn tại: soi hoặc pap's có bất thường dưới 6 tháng.
- Bệnh tái phát: soi hoặc pap's có bất thường trên 6 tháng.
- Mỗi 6 tháng theo dõi pap's + soi x 2 năm
- Mỗi năm pap's + soi x 3 năm
- Theo dõi theo chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung

46

## DỰ PHÒNG

Nghiên cứu về di truyền học cho thấy về mặt sinh học, HPV có cấu tạo cơ bản không có gì thay đổi từ trên 200.000 năm. Sự bền vững này giúp bảo đảm là có thể sản xuất được vaccine để ngừa bệnh trong một thời gian dài

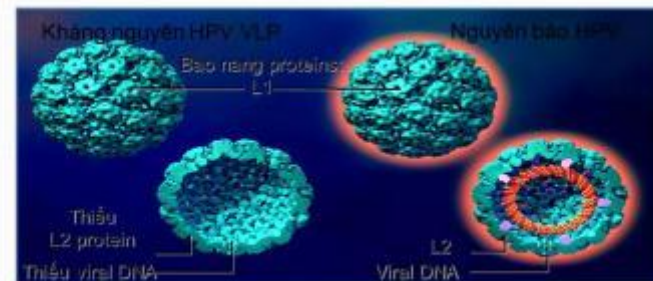
Thuốc chủng được sản xuất từ những phần tử nhỏ hình dạng và cấu trúc giống như virus HPV (VLP: *Virus-like particle*) hay thuốc chủng DNA gồm chỉ có Protein



47

## PHÁT TRIỂN VACCINE NGỪA HPV

- 1991: nghiên cứu ra VLP (virus-like particles)
- Cấu trúc tương tự với bao nang virus tự nhiên  
→ Có khả năng sinh đáp ứng miễn dịch
- Dạng vô bào (không có DNA) → \*\*không gây bệnh



48

## CÁC LOẠI HPV VACCINES

	GARDASIL®	CERVARIX®
	6 11 16 18	16 18
Nguồn gốc	Merck Sharp & Dohme Mỹ	GlaxoSmithKline Bi
Kháng nguyên L1 VLP	HPV 6, 11, 16, 18 (20, 40, 40, 20 µg)	HPV 16, 18 (20, 20 µg)
Lịch tiêm	0,2,6 tháng	0,1,6 tháng

49

