



UNG THƯ' CỔ TỬ' CUNG

Module Ung Bướu – Y5

TS.BS. TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM

Mục tiêu

1. Nêu được nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ của ung thư cổ tử cung
2. Phân tích được diễn tiến tự nhiên của ung thư cổ tử cung
3. Trình bày các tình huống lâm sàng và phương tiện chẩn đoán ung thư cổ tử cung.
4. Trình bày được các phương tiện tầm soát và khuyến cáo tầm soát ung thư cổ tử cung
5. Nêu được các mô thức điều trị chính trong ung thư cổ tử cung
6. Áp dụng được các cách phòng ngừa ung thư cổ tử cung

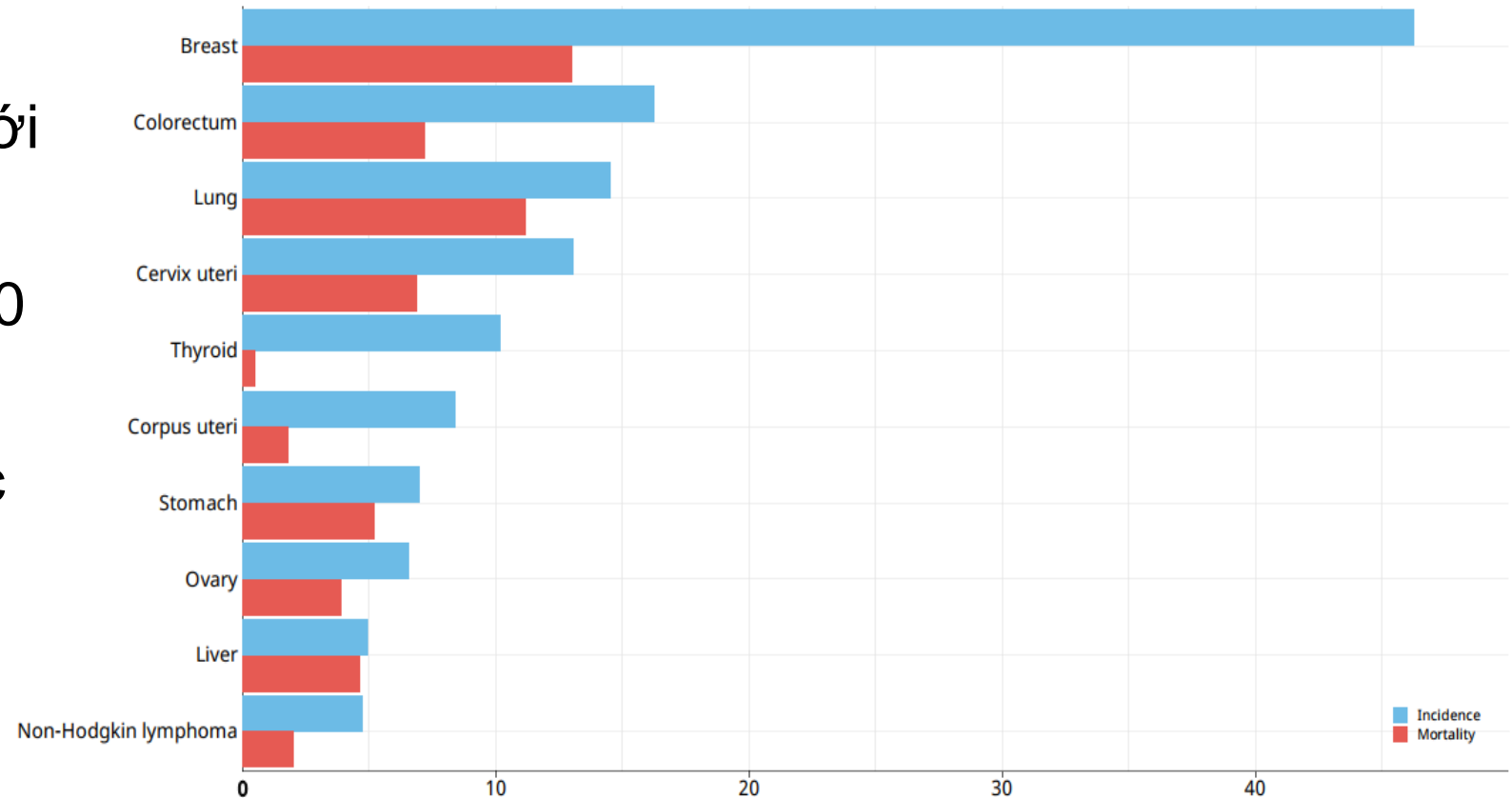
Mở đầu

UTCTC là ung thư thường gặp thứ tư ở nữ trên thế giới

Mỗi năm trên thế giới có > 500000 ca mới và >250.000 ca tử vong.

85% UTCTC là ở các nước đang phát triển

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, females, all ages



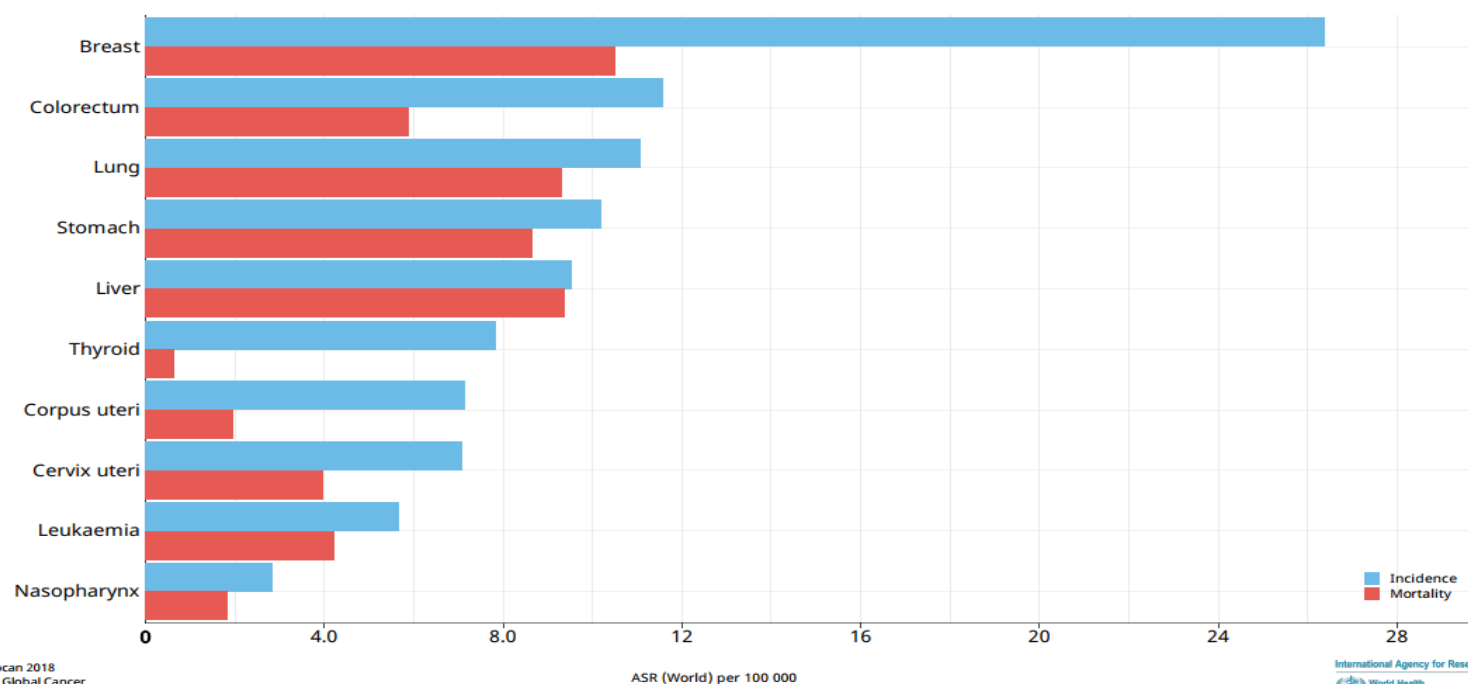
Data source: Globocan 2018
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

ASR (World) per 100 000

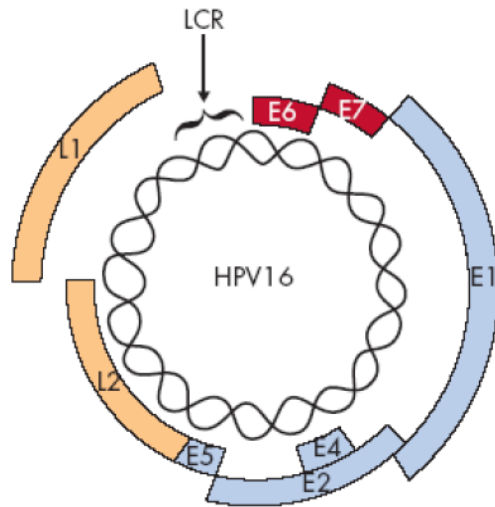
Tần suất và tử suất ung thư cổ tử cung tại Việt

Globocan	2002	2008	2012	2018
Số ca mới	6224	5174	5146	4177
Tần suất	20,2	11,4	10,6	7,1
Tử vong	3334	2479	2423	2420
Tử suất	10,6	5,7	5,2	5,0

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, Viet Nam, females, all ages



1. Nguyên nhân và yếu tố thuận lợi



Virút sinh u nhú ở người (HPV) các típ nguy cơ cao là nguyên nhân của UTCTC.

15-20 típ nguy cơ cao, trong đó HPV 16 và 18 gây ra hơn 70% các trường hợp UTCTC

15-20 típ không sinh ung trong đó HPV 6 và 11 gây ra hơn 90% mụn cóc hậu môn sinh dục.

Bằng chứng dịch tễ học

Tỉ lệ UTCTC có nhiễm HPV các tí nguy cơ cao là 99,7-99,9%

Nhiễm kéo dài HPV gặp trong hầu như tất cả các trường hợp UTCTC

Tỉ số chênh (OR) rất cao. Nguy cơ UTCTC gia tăng 434 lần nếu HPV16(+).

Bằng chứng sinh học

Có sự gắn kết của bộ gen HPV vào gen tế bào và ức chế p53 và Rb là các gen đè nén bướu.

Các nghiên cứu lâm sàng

Các thử nghiệm lâm sàng ngăn ngừa nhiễm HPV sẽ ngăn ngừa được tổn thương tiền ung thư cổ tử cung.

Yếu tố thuận lợi

Lập gia đình sớm, sinh đẻ nhiều

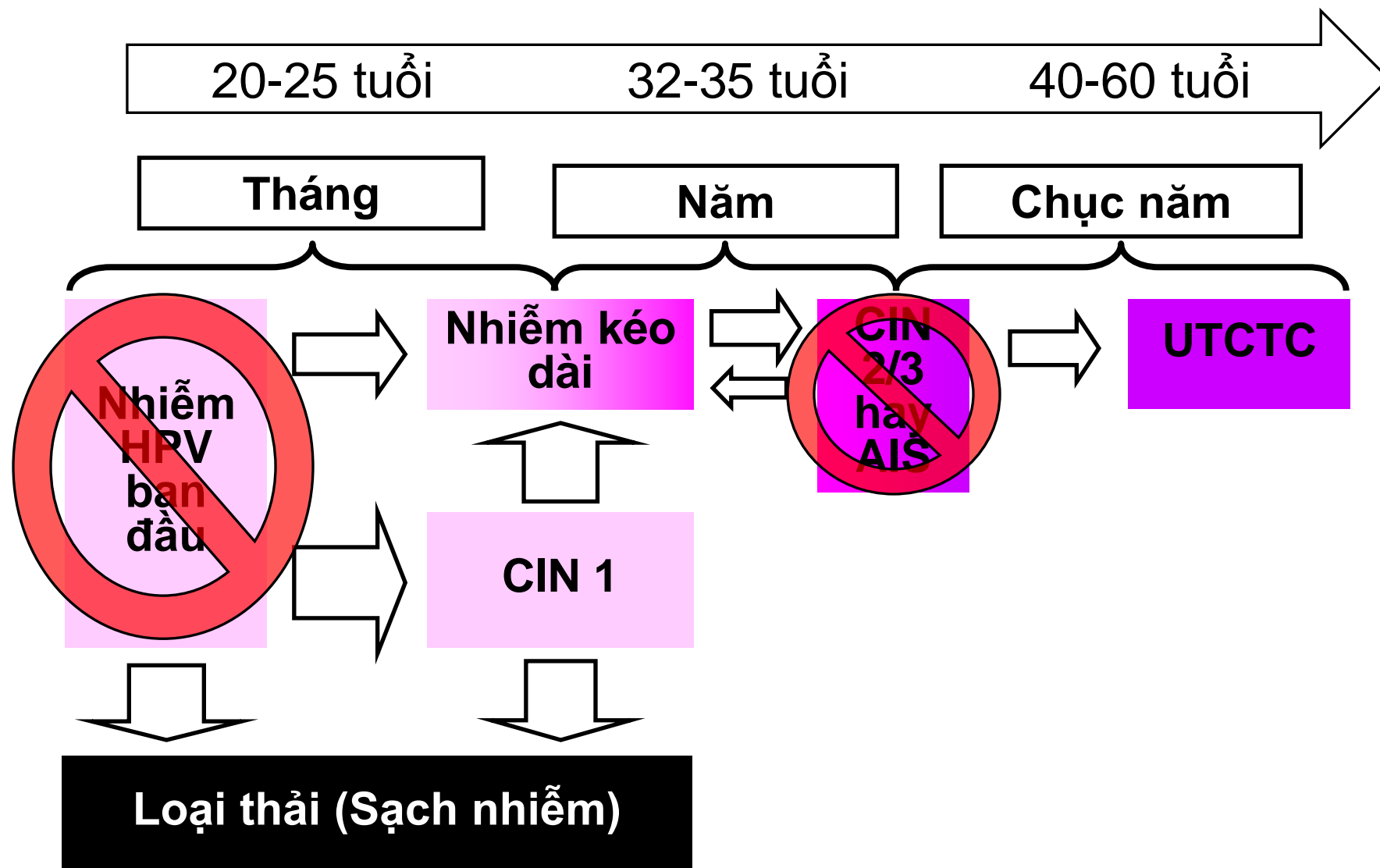
Quan hệ tình dục sớm

Quan hệ tình dục với nhiều người

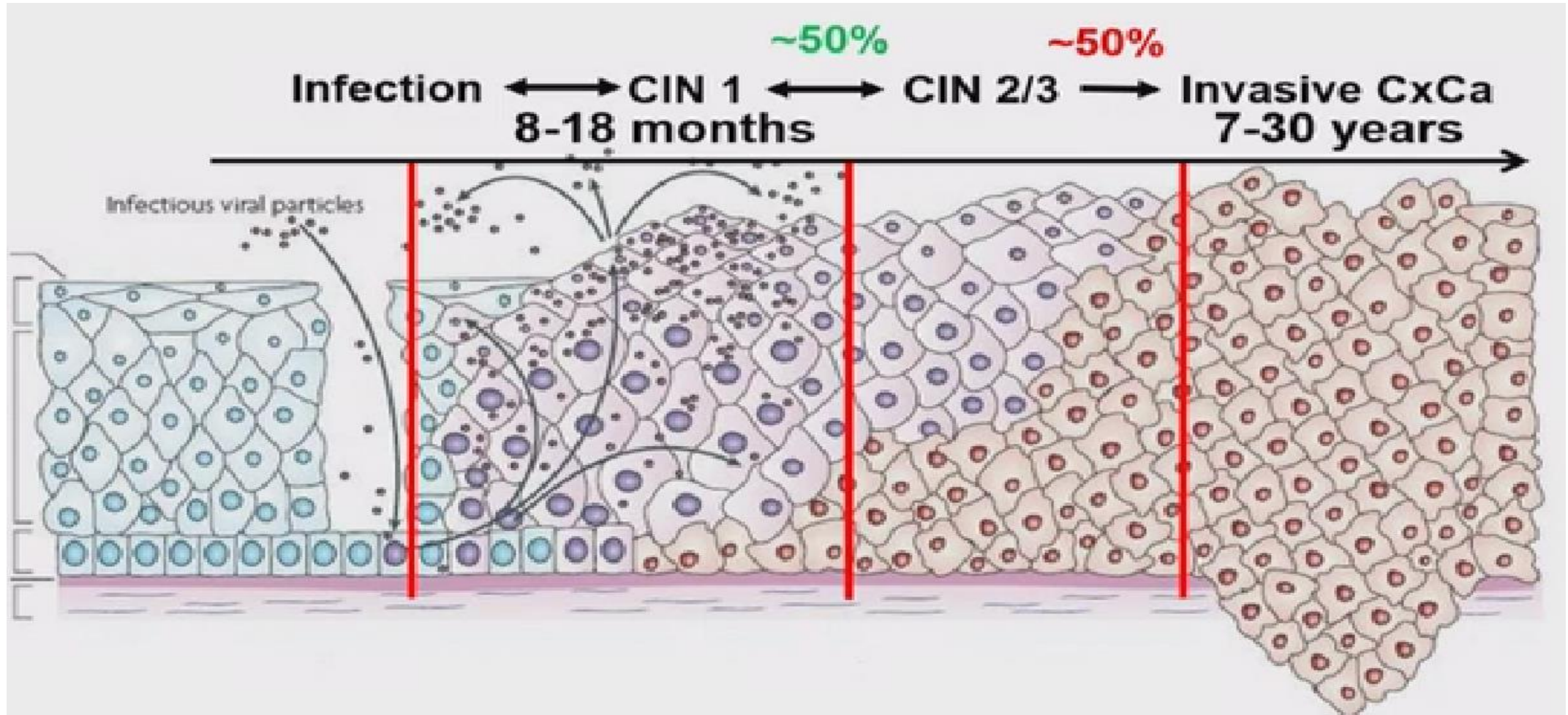
Thiếu vệ sinh cá nhân, vệ sinh sinh dục

Các yếu tố khác: thuốc lá, nhiễm HPV,....

2. Diễn tiến tự nhiên của ung thư cổ tử cung



Diễn tiến tự nhiên của ung thư cổ tử cung



Tổn thương
tiền ung thư

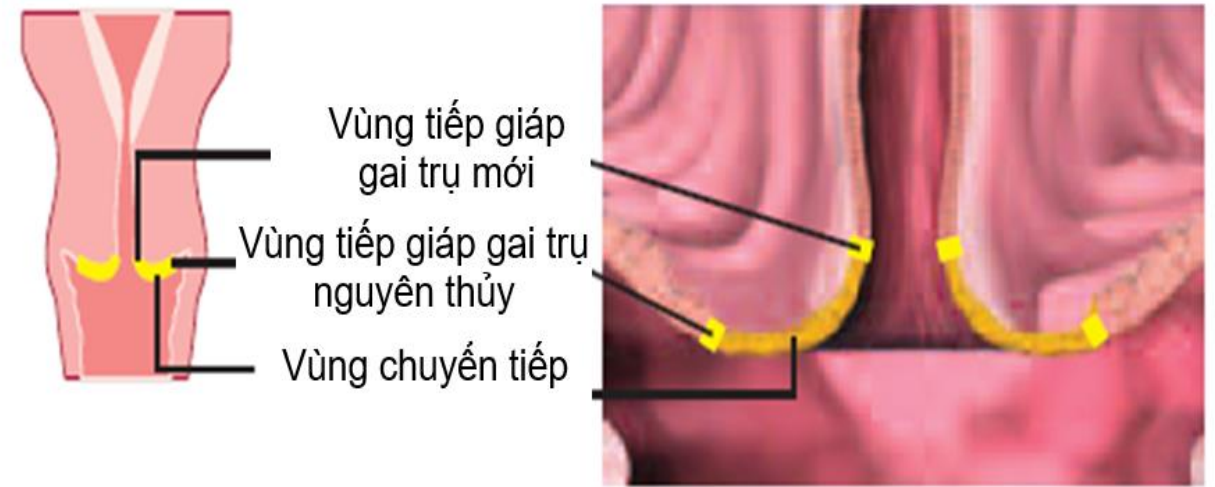
Ung thư xâm
lấn

2.1. Tổn thương tiền ung thư:

thường xuất phát từ vùng chuyển tiếp

Thuật ngữ

- 1947: tế bào học: dị sản: nhẹ, vừa, nặng
- 1968: mô học khái niệm CIN 1,2,3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia). Hiện CIN2 và 3 được xếp là CIN grad cao = tổn thương tiền ung thư
- 1989: hệ thống TBS (The Bethesda System): dùng cho đọc kết quả tế bào học cổ tử cung

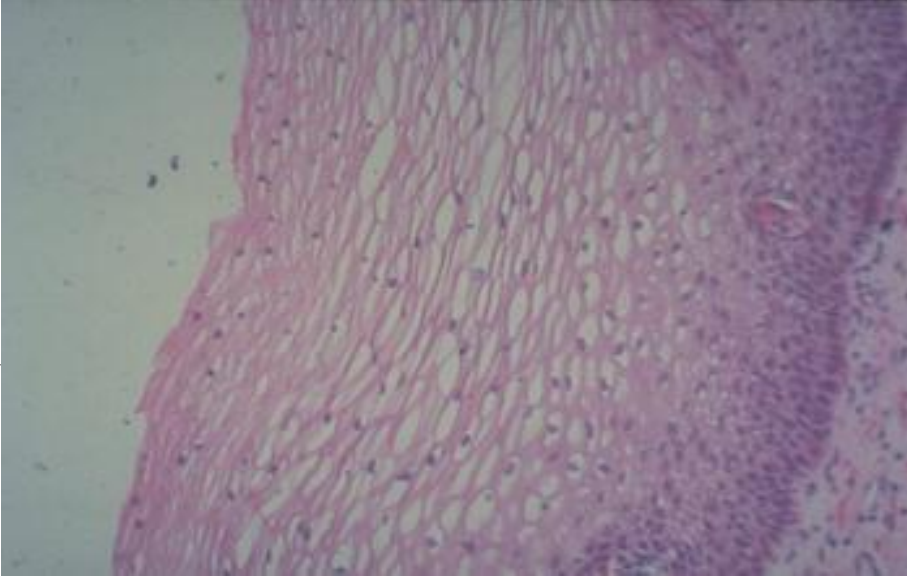


Đỉnh tuổi thường gặp của tổn thương tiền ung thư CTC là 32-35 tuổi

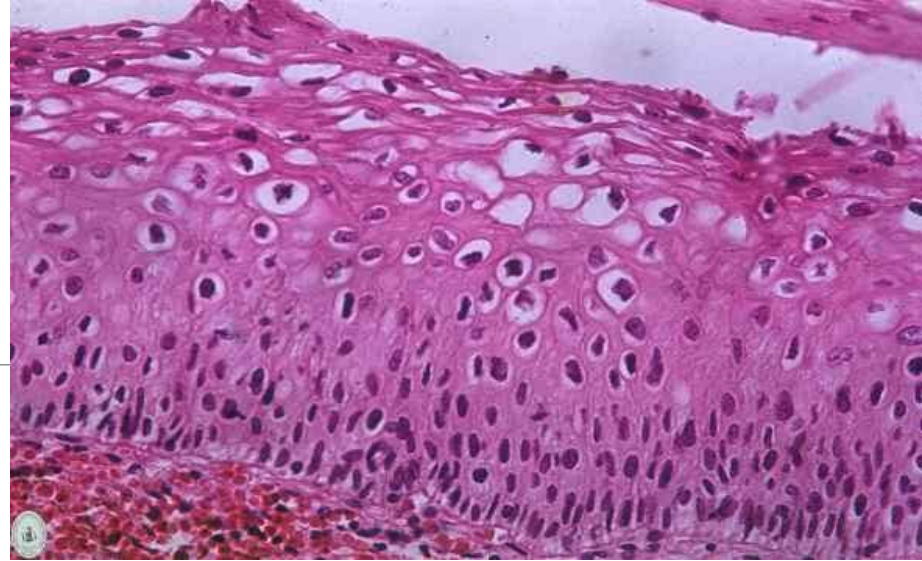
Diễn tiến xâm lấn sau 10 năm:

CIN 1: 10%, 60% thoái triển

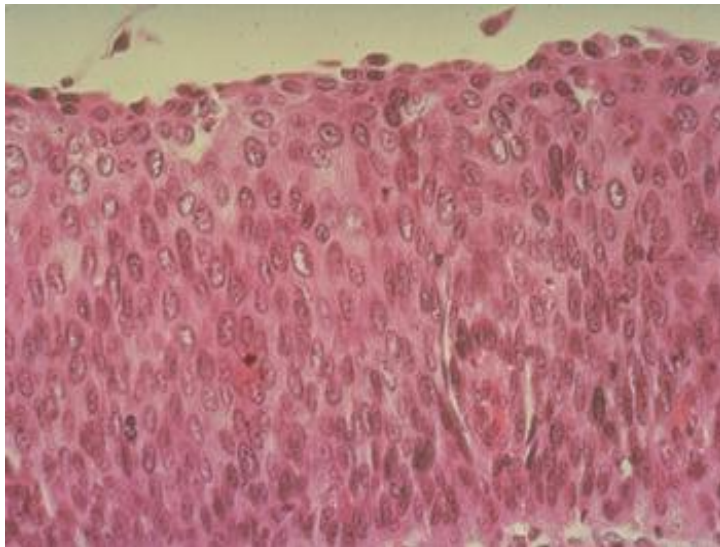
CIN 3: 30%, 25% thoái triển



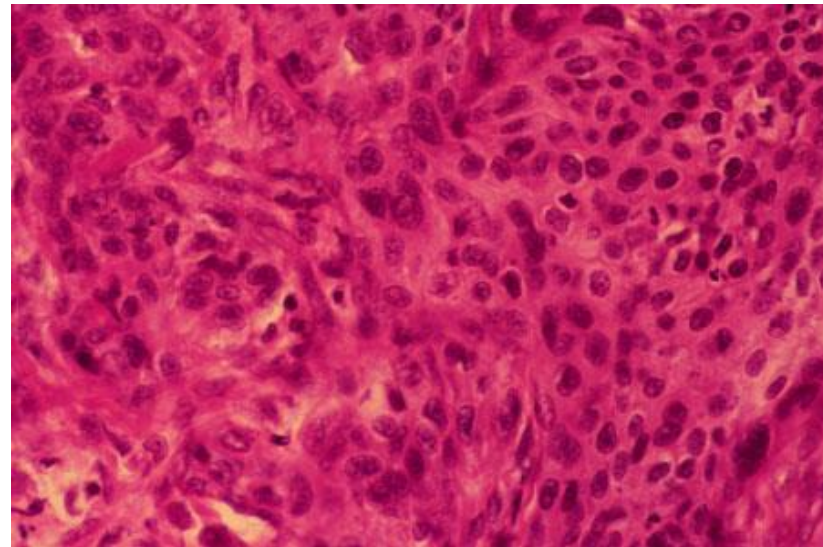
Bình thường



CIN 1



CIN 3



Ung thư xâm lấn

2.2. Đại thể:

Chồi sùi

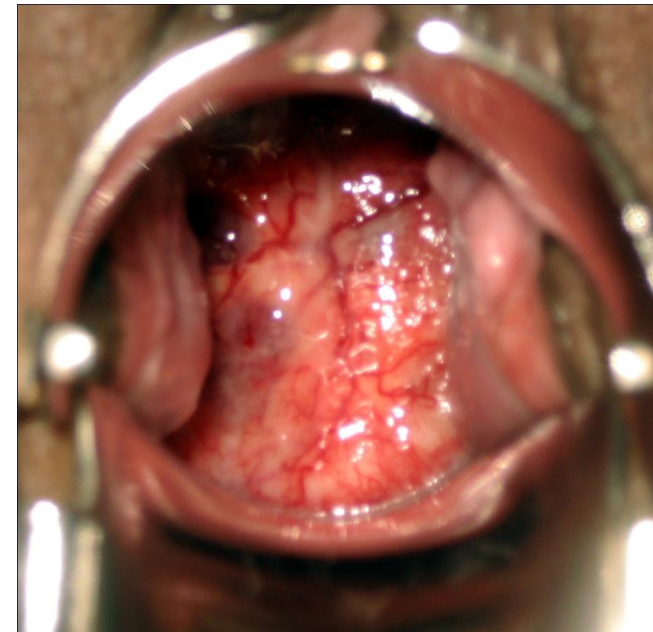
Loét

Thâm nhiễm

Phối hợp



Cổ tử cung bình thường



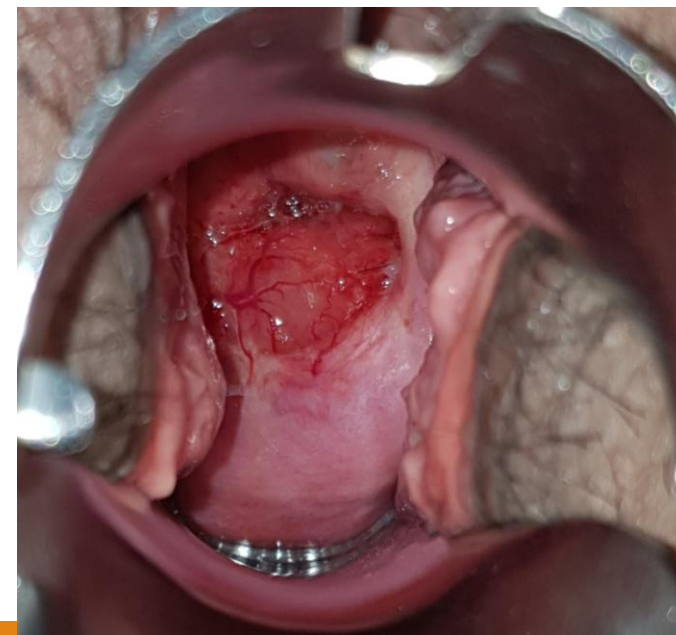
Cổ tử cung sùi

2.3. Vi thể:

Carcinôm tế bào gai: 80-85%

Carcinôm tuyến: 15-20%

Các loại khác: carcinôm tb nhỏ, sarcôm, lymphôm, mêlanôm ác, ...hiếm gặp



2.4. Diễn tiến tự nhiên

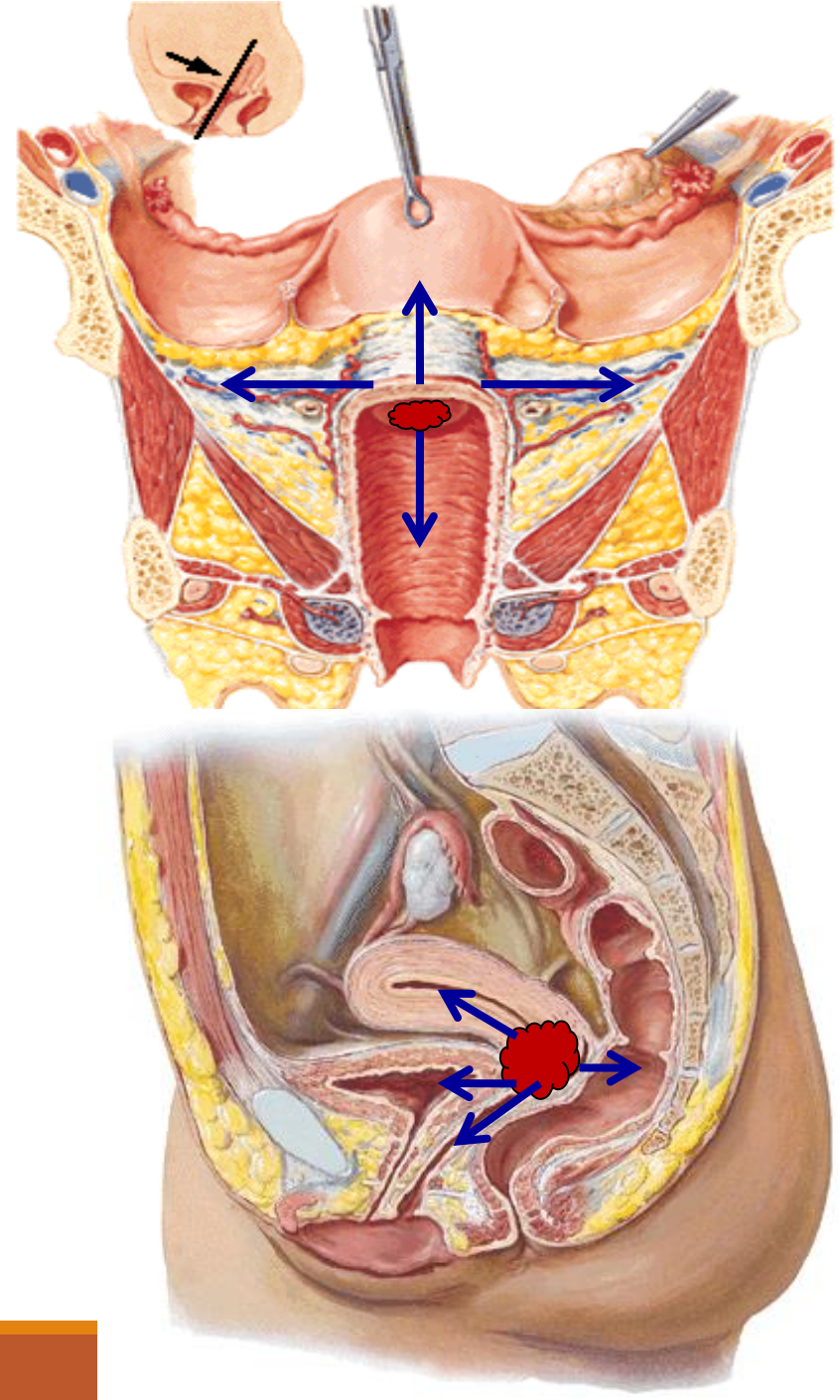
Từ cổ tử cung, lan theo kiểu

Xâm lấn trực tiếp (T)

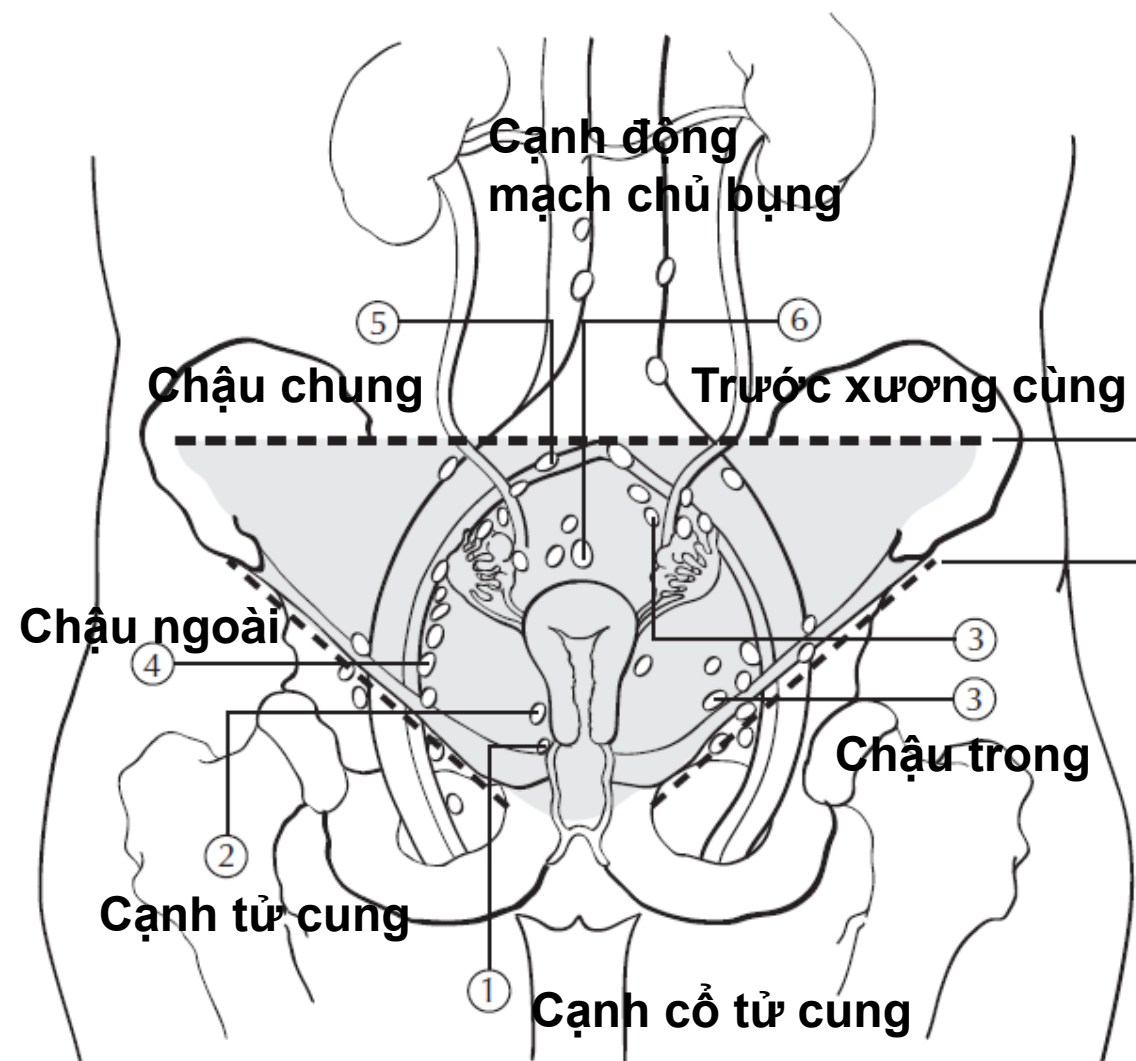
Di căn hạch (N)

Di căn xa (M)

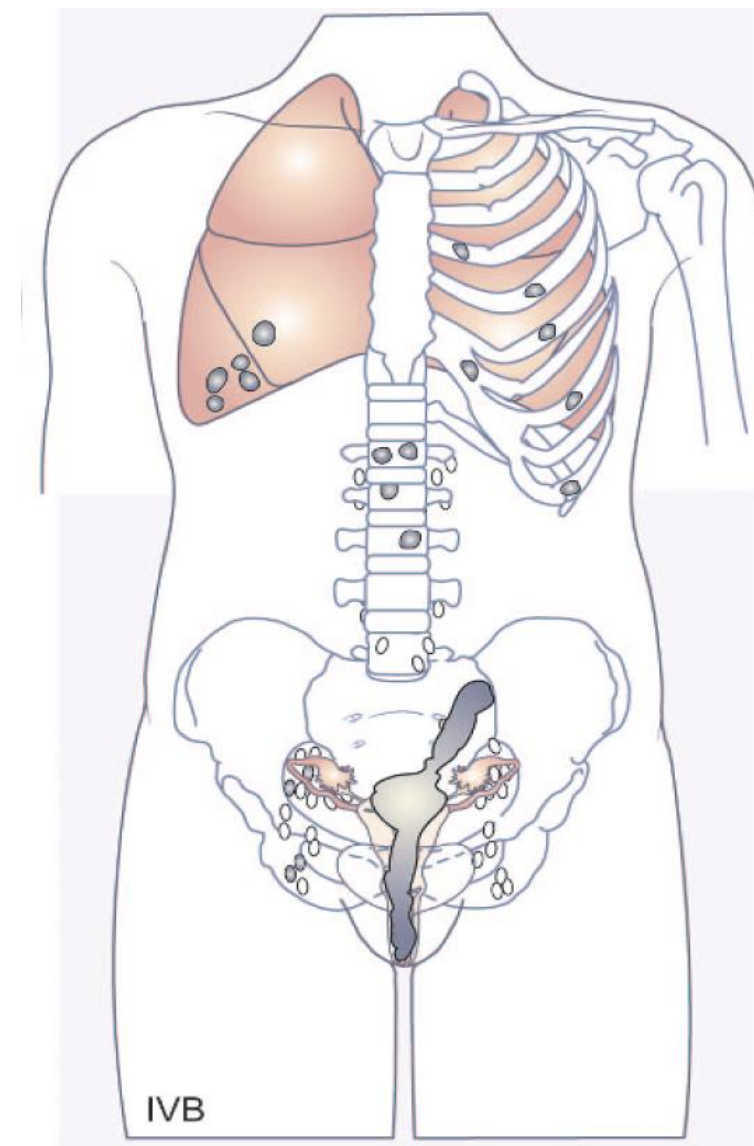
Nhìn chung, UTCTC *diễn tiến tại chỗ
tại vùng lân, ít cho di căn xa*



Di căn hạch vùng



Di căn xa



3. Chẩn đoán

3.1. Các tình huống lâm sàng

Phát hiện sớm: nhờ các xét nghiệm tầm soát và phát hiện sớm

Tình huống thường gặp

Xuất huyết âm đạo bất thường

Ra dịch âm đạo

Tình huống trễ

Đau hạ vị

Dò phân, dò nước tiểu

Biếng ăn, sụt cân

Hạch cổ....

3.2. Lâm sàng

Hỏi kỹ bệnh sử

Khám lâm sàng:

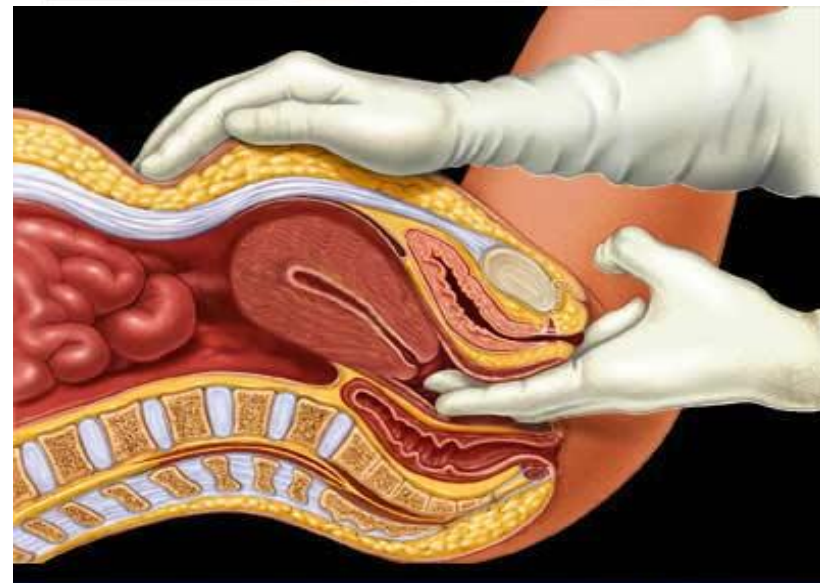
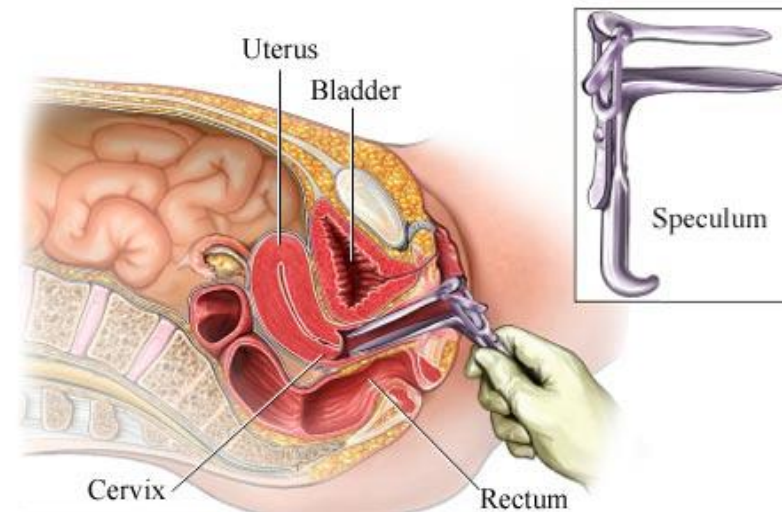
Khám phụ khoa

Bằng mắt: quan sát kỹ âm hộ, âm đạo, túi cùng, cổ tử cung

Bằng tay: đánh giá âm hộ, âm đạo, túi cùng, cổ tử cung, thân tử cung, vách âm đạo trực tràng, chu cung..

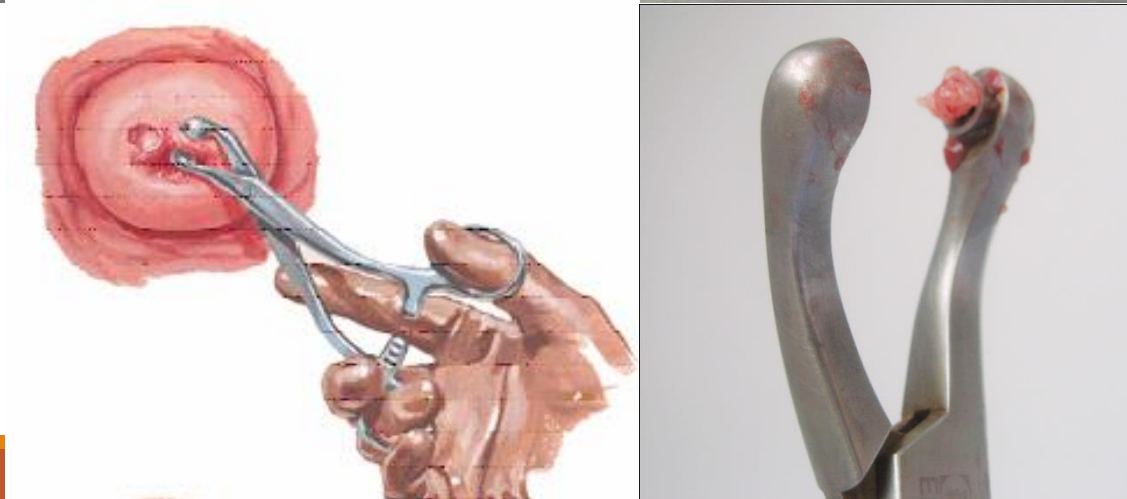
Khám hạch ngoại biên: hạch bẹn, hạch trên đòn

Khám toàn thân phát hiện di căn xa



3.3. Các phương tiện chẩn đoán

Sinh thiết: thường nhất là sinh thiết 1 phần tổn thương bằng kẹp, giúp chẩn đoán xác định, tránh sinh thiết chỗ hoại tử



Các xét nghiệm khác: giúp đánh giá sự xâm lấn, di căn

Siêu âm bụng

CT scan bụng chậu, MRI vùng chậu

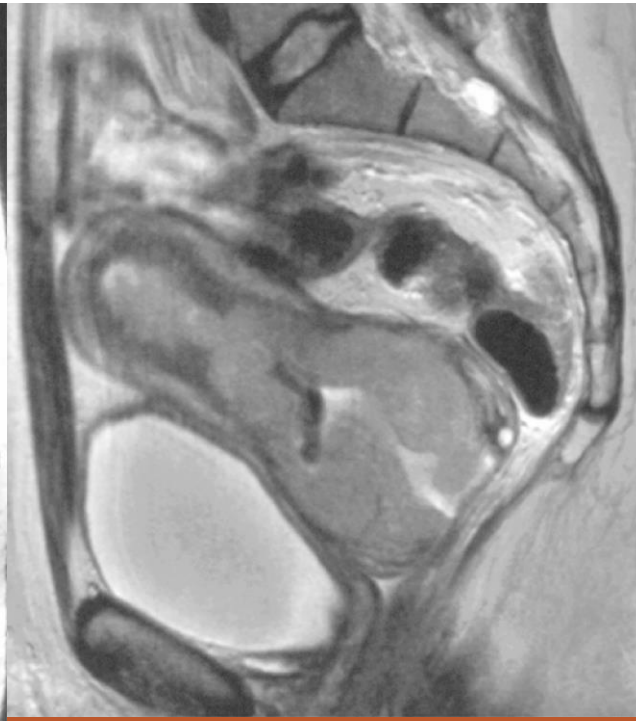
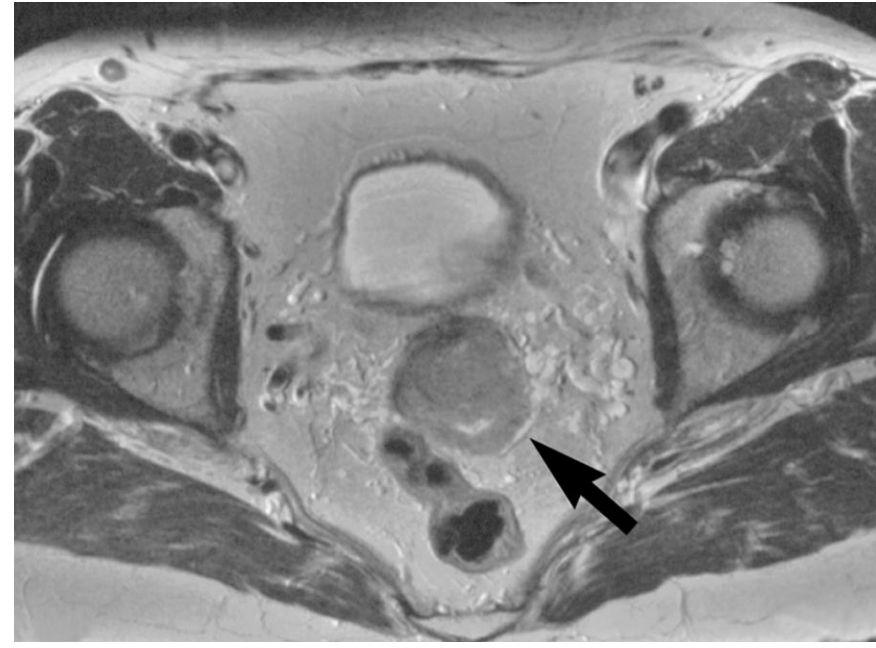
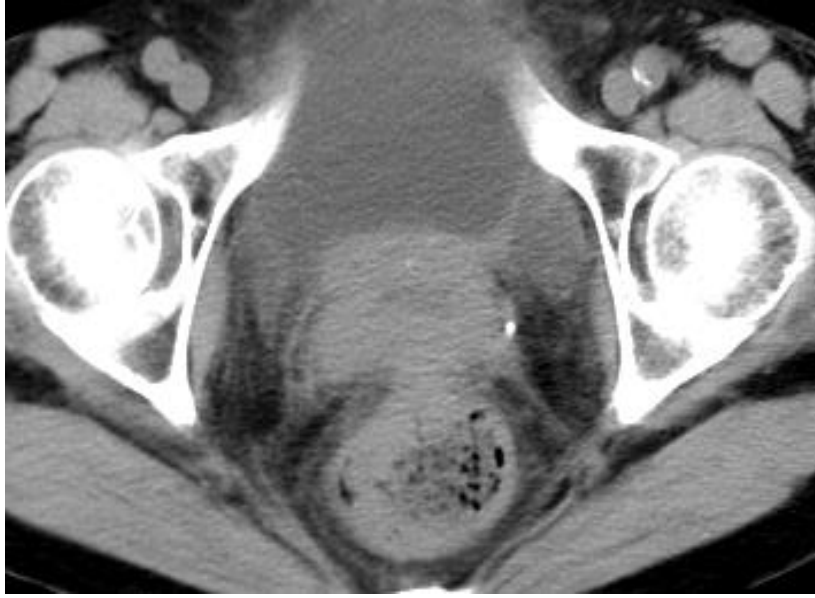
PET/CT toàn thân

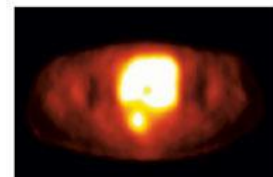
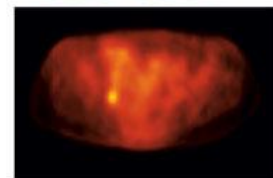
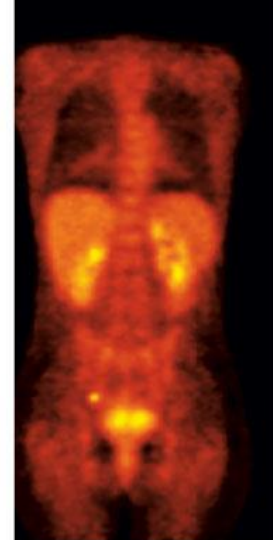
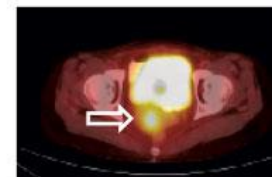
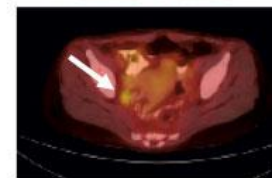
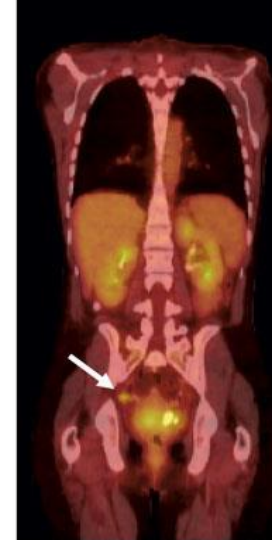
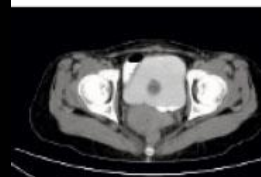
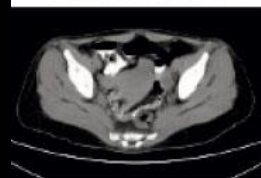
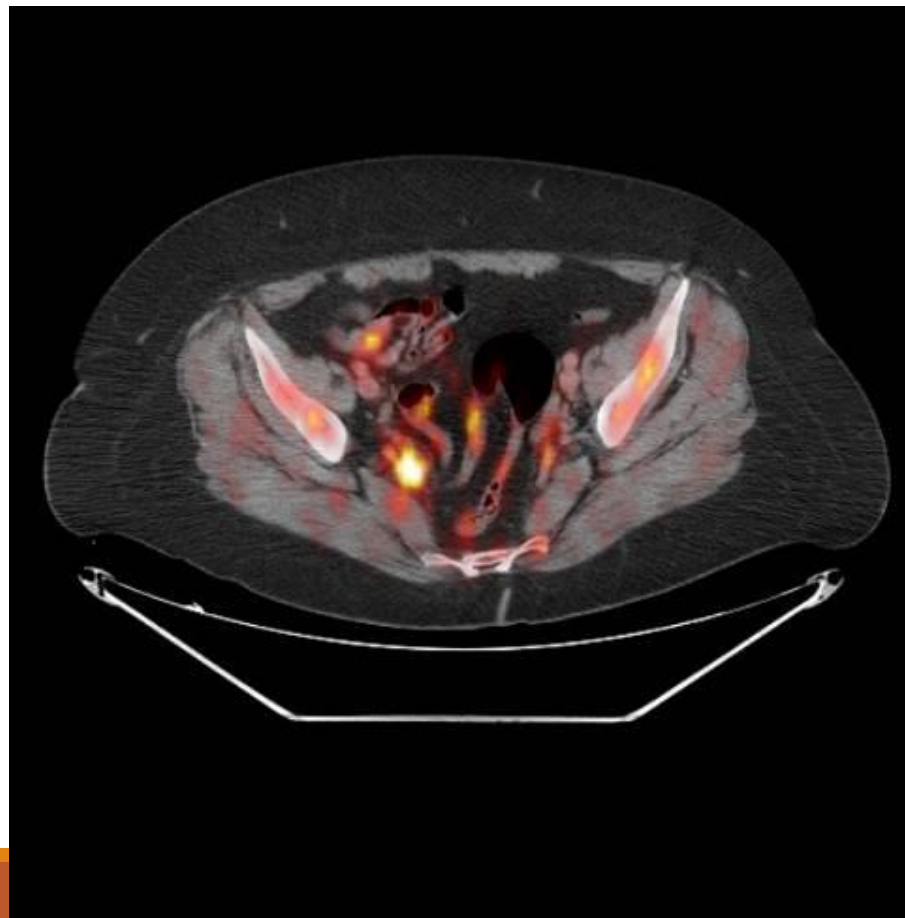
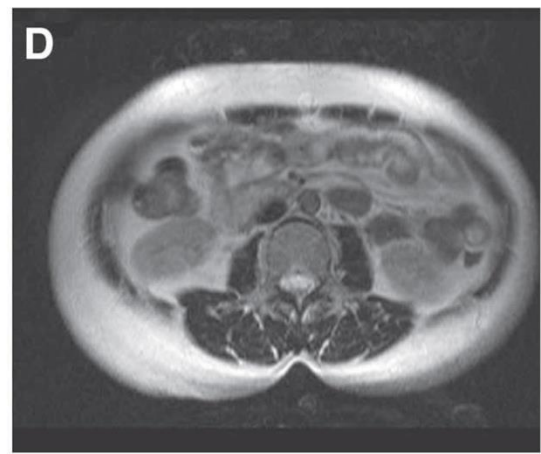
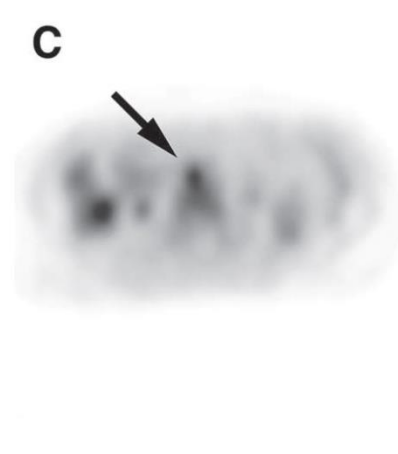
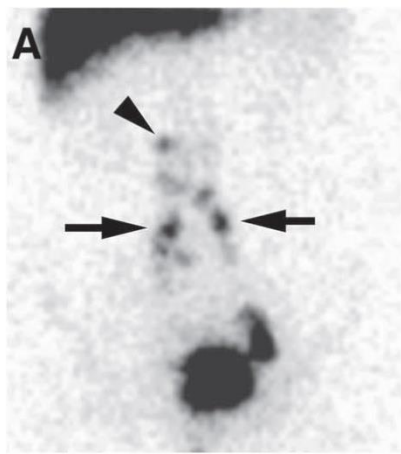
Soi bàng quang, soi trực tràng.

X quang ngực thẳng, X quang xương, Xạ hình xương, MRI não...

Các xét nghiệm sinh hóa máu đánh giá chức năng cơ quan

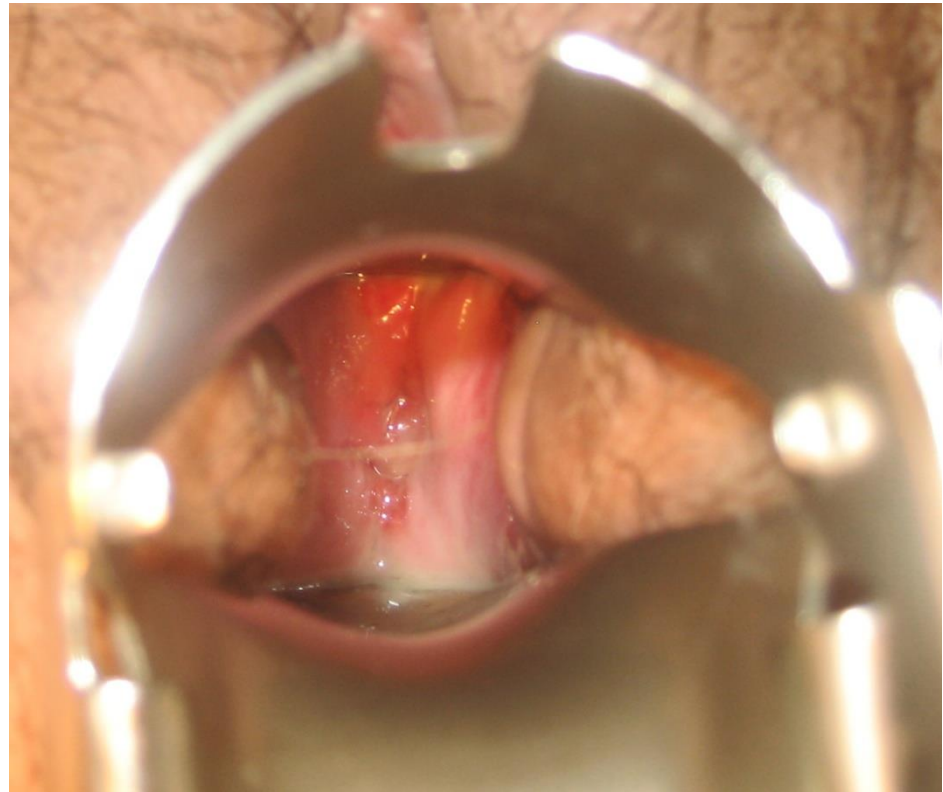
Công thức máu, chức năng gan, thận, ECG, TPTNT,...



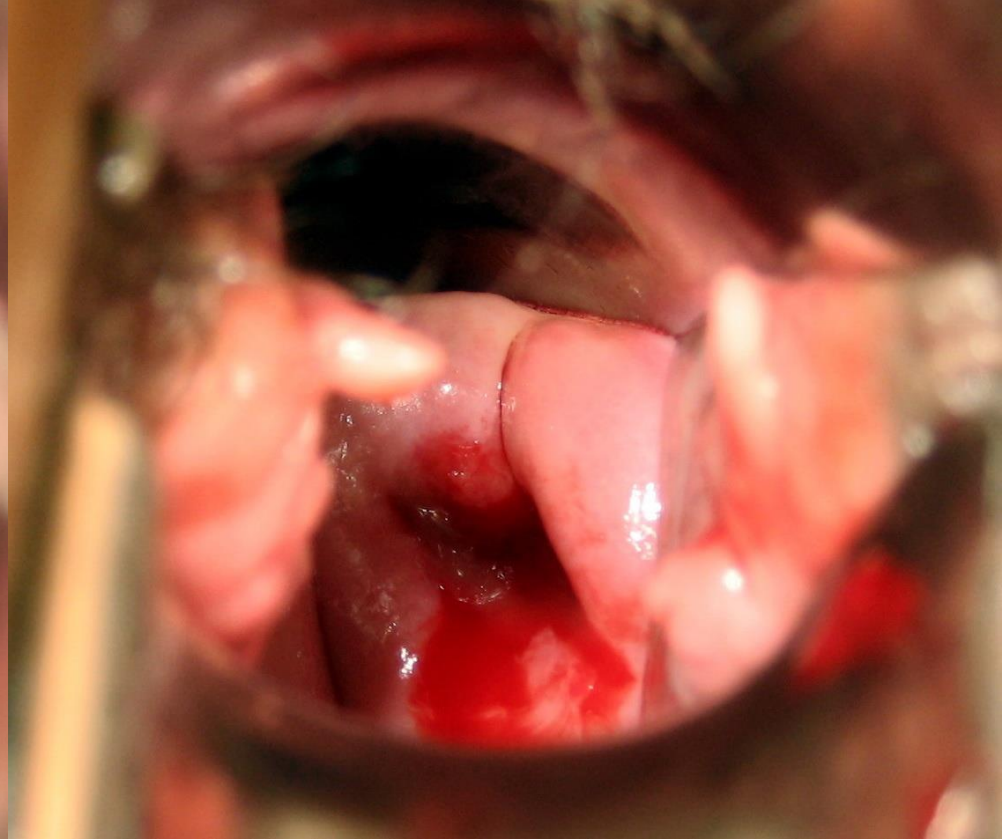
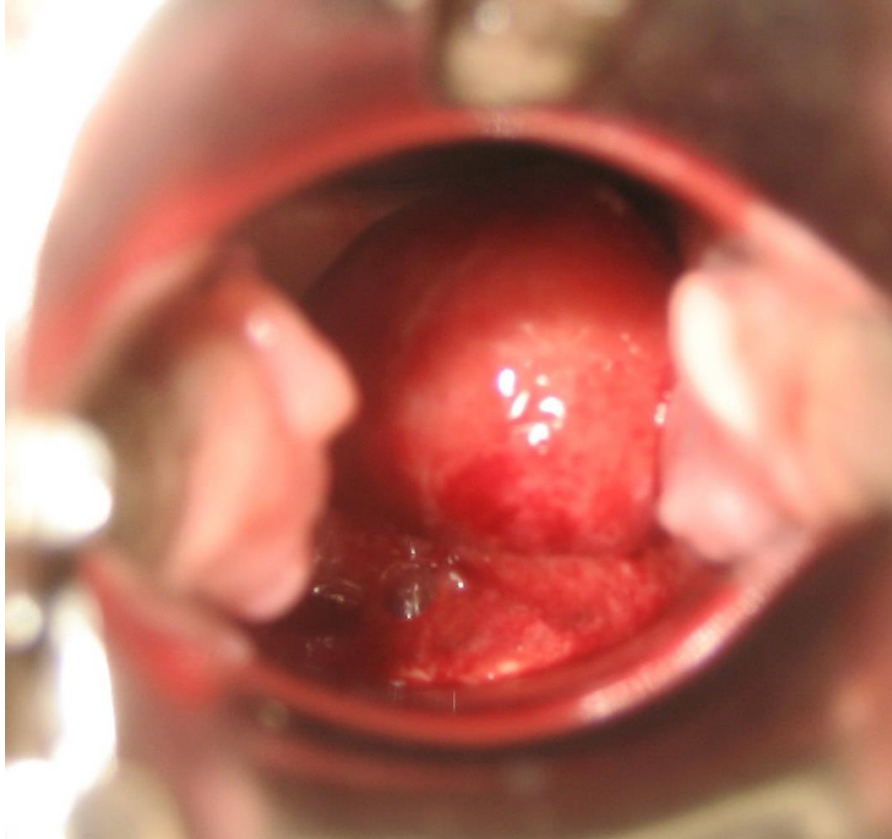


3.4. Chẩn đoán phân biệt

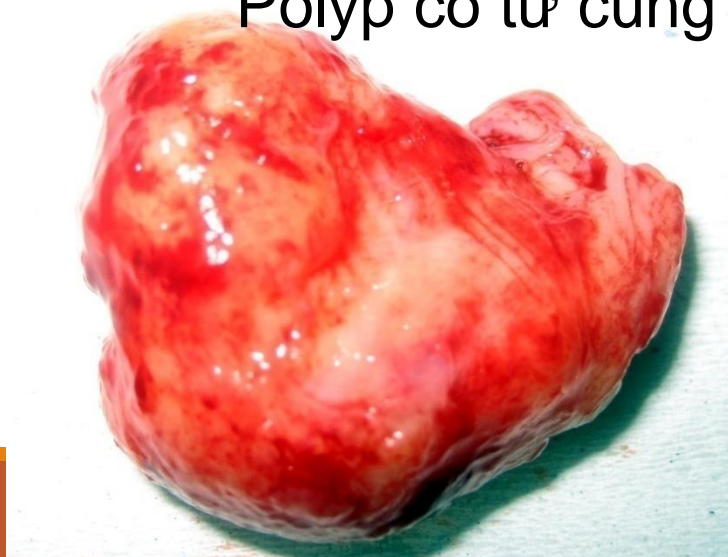
Mềnh gà, polype CTC, ung thư nơi khác xâm lấn CTC:
nội mạc tử cung, buồng trứng, trực tràng,...

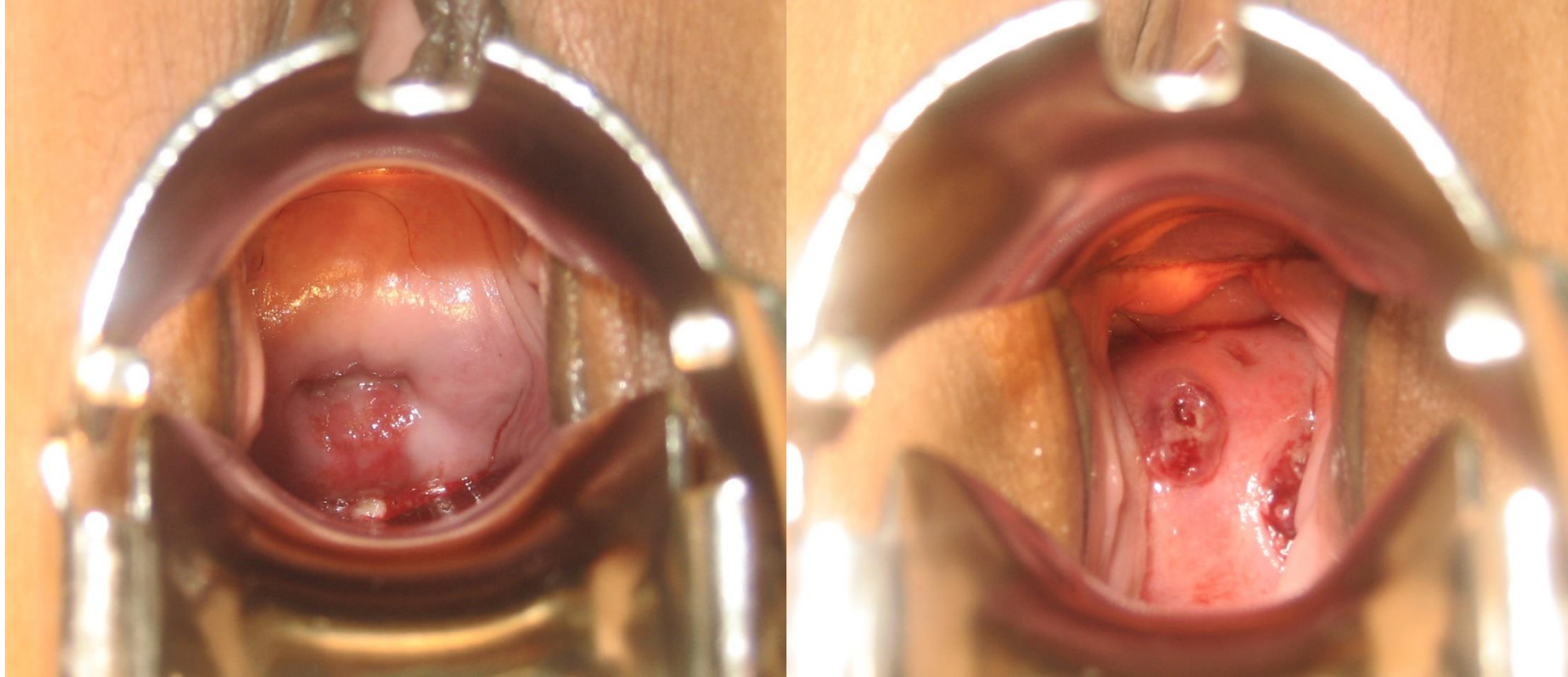


Ung thư cổ tử cung/ sa dinh dục



Polyp cổ tử cung





Ung thư trực tràng xâm lấn cổ tử cung, âm đạo

4. Tầm soát & phát hiện sớm

Phát hiện UTCTC ở giai đoạn tiền ung thư hay giai đoạn thật sớm chưa có biểu hiện lâm sàng. Tầm soát giúp giảm tần suất, giảm tử suất từ 40-80%.

Phương tiện tầm soát: Pap, HPV-DNA, VIA

Phương tiện chẩn đoán sớm:

Soi CTC có hay không kèm sinh thiết

Nạo sinh thiết cổ trong

Khoét chóp: vừa chẩn đoán, vừa điều trị

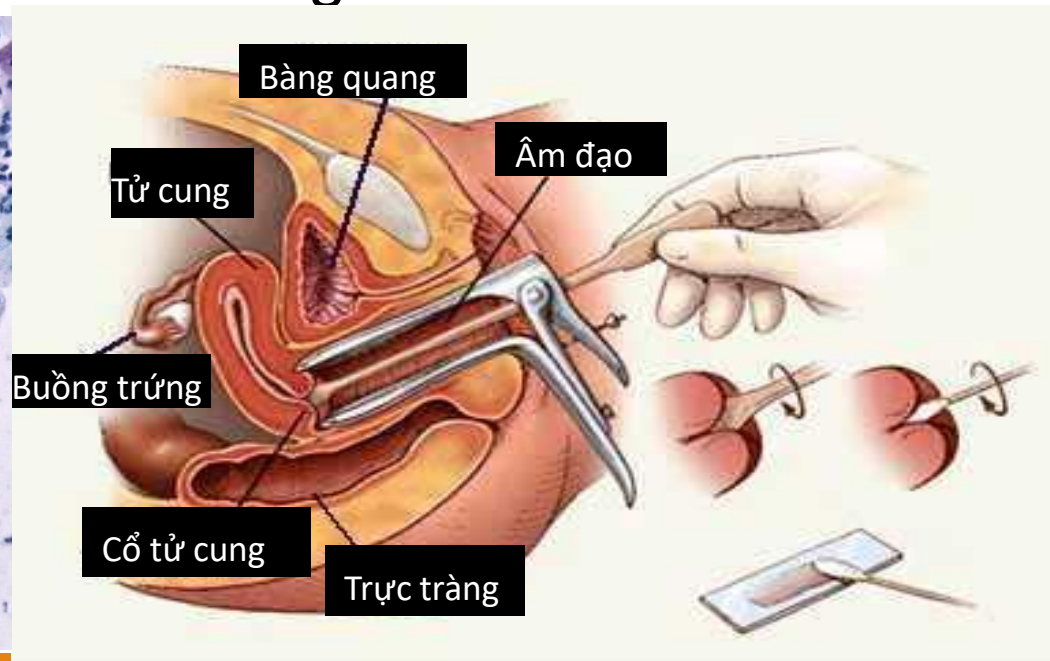
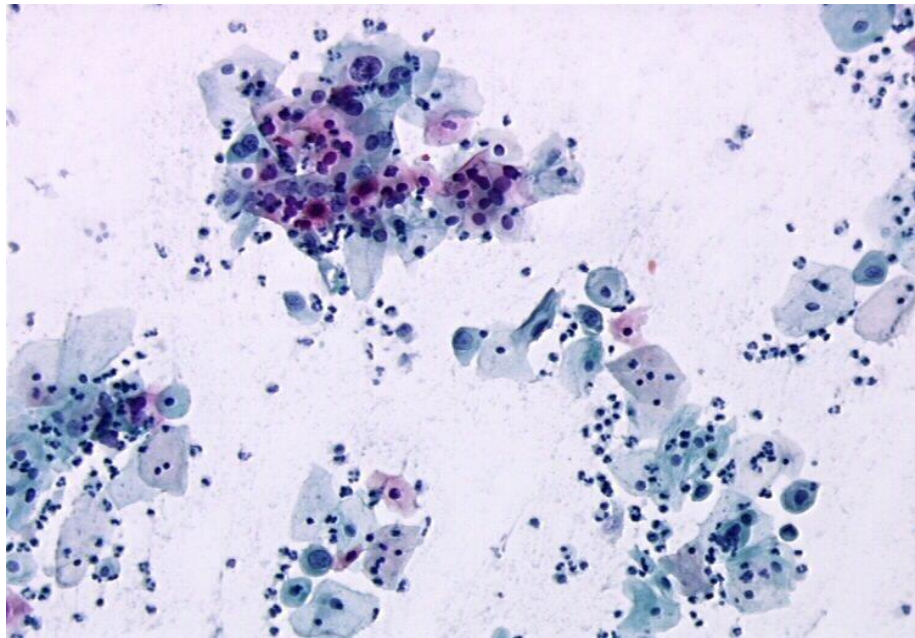
Xét nghiệm Pap

1939: George Nikolas Papanicolaou dùng phết tế bào cổ tử cung - âm đạo để tầm soát ung thư cổ tử cung.

Xét nghiệm Pap: an toàn, dễ thực hiện, không đắt tiền, không gây khó chịu, giúp giảm tần suất và tử suất ung thư cổ tử cung⁽¹⁾



(1883 - 1962)



Kết quả đọc theo phân loại Bethesda
 Từ ASC-H trở lên phải soi cổ tử cung

TBS	PAF
BIỂU MÔ GAI	
Bình thường <input type="checkbox"/>	I
Thay đổi lành tính (Reactive change) <input type="checkbox"/>	II
Tế bào gai không điển hình, không xác định ý nghĩa (ASCUS) * Nghi do phản ứng <input type="checkbox"/> * Nghi do bướu <input type="checkbox"/>	III
Tổn thương tế bào gai trong biểu mô grad thấp (LSIL) <input type="checkbox"/>	
Tổn thương tế bào gai trong biểu mô grad cao (HSIL) <input type="checkbox"/>	IV
Carcinôm tế bào gai <input type="checkbox"/>	V

Xét nghiệm Pap (1,2)

Độ nhạy: 37-84%

Độ đặc hiệu: 86-100%

Quy trình đã được xác định rõ

Có lợi ích về chi phí - hiệu quả

Cần đào tạo nhân lực để thực hiện
 xét nghiệm và đọc kết quả tế bào

1. Fahey M et al. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141: 680-9.
2. Nanda K et al. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132(10): 810-9.

Xét nghiệm HPV

Độ nhạy cao: trên 90%

Giá trị dự đoán âm rất cao

Tỉ lệ dương tính cao ở người trẻ

Giúp giảm tần suất tầm soát

Người dân có thể tự lấy mẫu → tăng độ phủ

Có thể làm kết hợp với xét nghiệm Pap → Bộ đôi



Người dân tự lấy mẫu



Xét nghiệm bộ đôi

Nhìn trực tiếp với acid acetic (VIA)⁽¹⁾

Độ nhạy: 65-96%

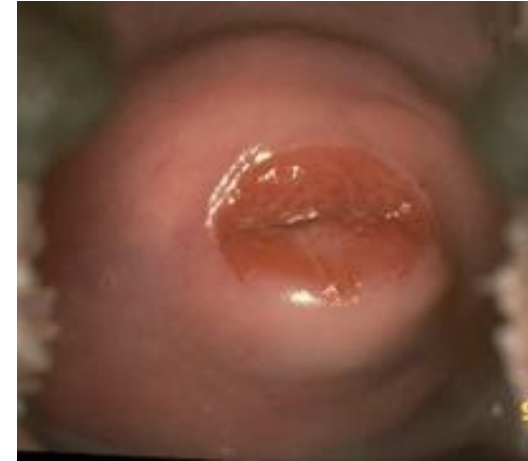
Độ đặc hiệu: 64-98%

Đơn giản, chi phí thấp

Kết quả có ngay, ít mất máu

Nhược điểm:

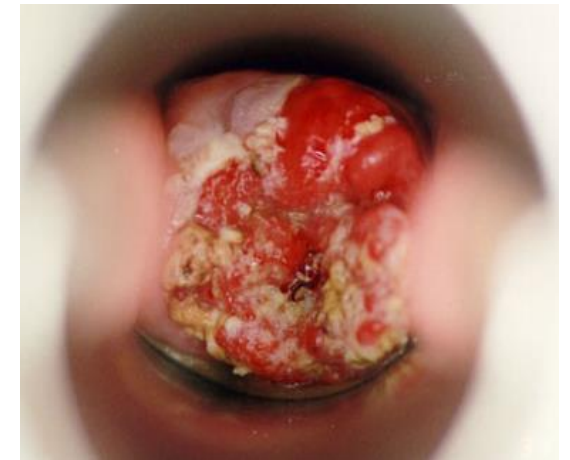
- Tăng chi phí cho các trường hợp dương tính giả.
- Có thể điều trị quá mức



Âm tính (bình thường)



Dương tính



Nghi ngờ ung thư

Khuyến cáo tầm soát (ACS,ACOG 2012)

Đối tượng: Phụ nữ đã quan hệ tình dục

Bắt đầu tầm soát: 21 tuổi

- Từ 21-29 tuổi: Tầm soát bằng tế bào học (xn Pap) mỗi 3 năm
- Từ 30-65 tuổi: 2 lựa chọn

Tầm soát bằng tế bào học mỗi 3 năm

Hay Tầm soát bằng HPV kèm tế bào học mỗi 5 năm

Ngưng tầm soát: sau 65 tuổi có tiền căn tầm soát đủ

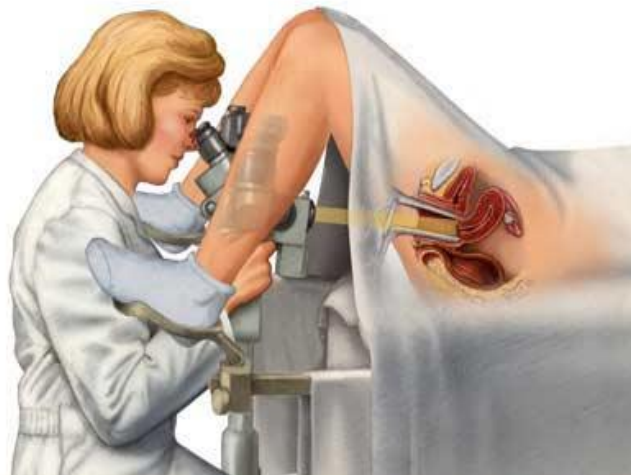
Hướng dẫn tầm soát UTCTC (2016) tùy nguồn lực của Hội ung thư Hoa Kỳ và Tổ chức Y tế thế giới

Nguồn lực	Phương pháp	Số lần/trọn đời	Tuổi	Xử lý khi xn (+)
Tối đa	HPV	9	25-64, mỗi 5 năm	Lựa chọn soi cổ tử cung bằng định típ HPV và/hoặc tế bào học (Pap)
Nâng cao	HPV	5	30-64; 30,34,44,54,64	
Hạn chế	HPV	2-3	30-49, mỗi 10 năm	Lựa chọn điều trị bằng định típ HPV và/ hoặc tế bào học, VAT
Cơ bản	HPV*	1-3	30-49	VAT**

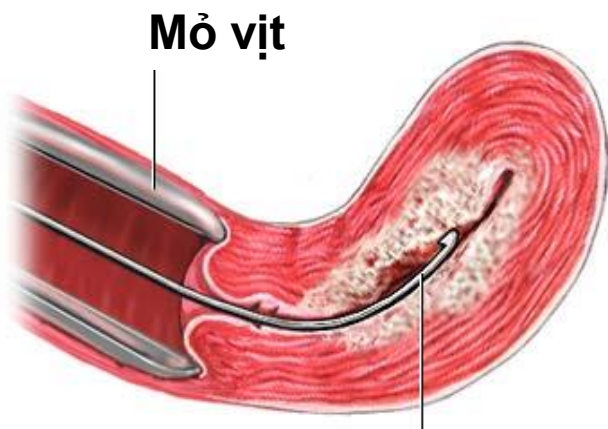
* Có thể bắt đầu bằng VIA nếu chưa có xn HPV

** VAT: Visual assessment for treatment

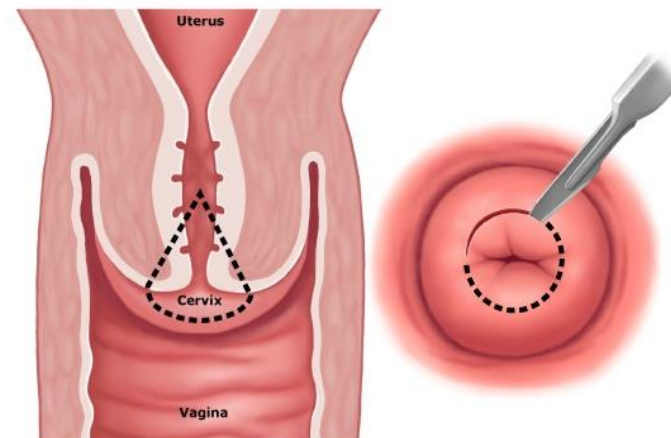
Phương tiện chẩn đoán sớm



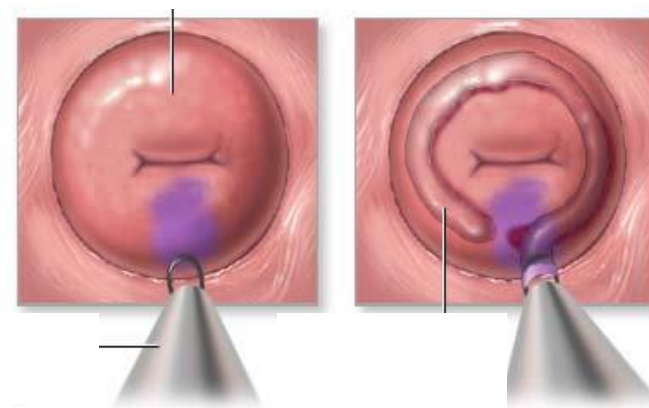
Soi cổ tử cung ± sinh thiết



Nạo lòng tử cung



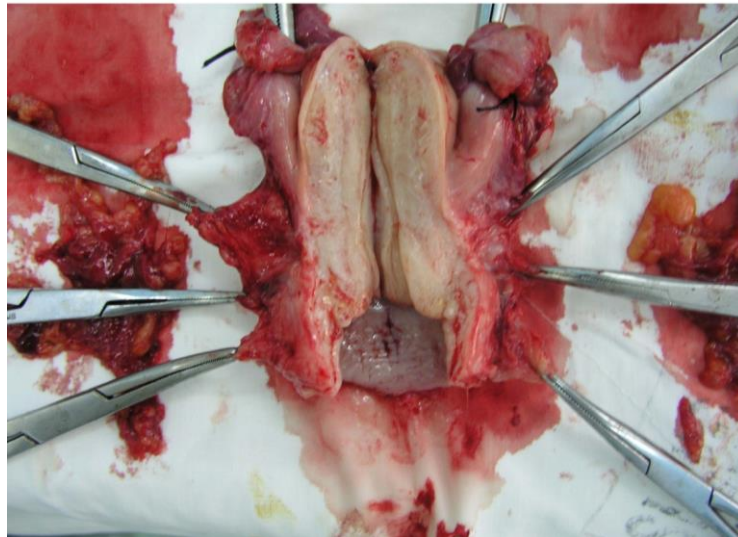
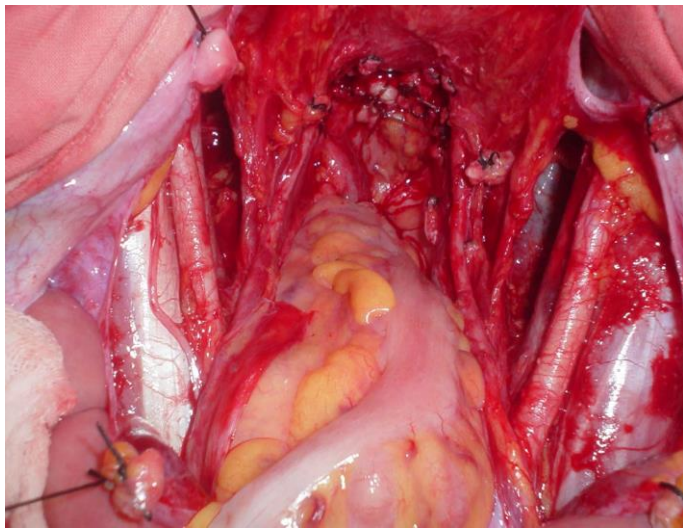
Khoét chớp



5. Điều trị

UTCTC diễn tiến chủ yếu tại chỗ tại vùng nên **Phẫu trị** và **Xạ trị** là mô thức điều trị chính. Giai đoạn sớm có tiên lượng tốt.

Hóa trị dùng cho bệnh tái phát, di căn hay phối hợp đồng thời với xạ trị điều trị bệnh ở giai đoạn tiến xa.

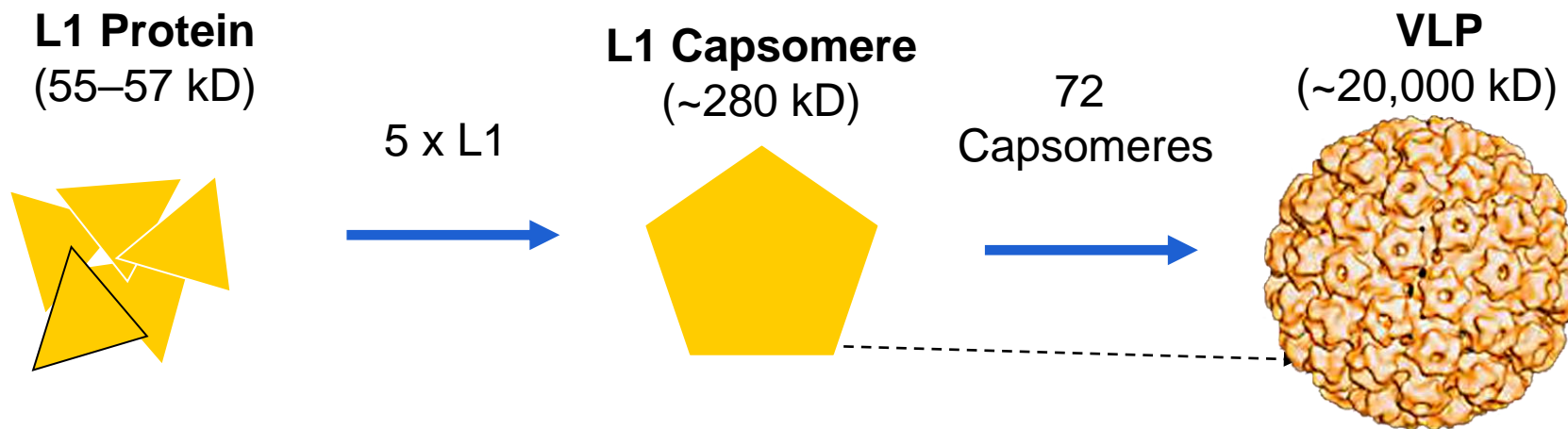


6. Phòng ngừa

Phòng ngừa nguyên phát (cấp 1): vắc xin ngừa HPV

Phòng ngừa thứ phát (cấp 2): tầm soát

Vắc xin HPV là mẫu giống virút (VLP), chỉ là vỏ bao virút, không chứa bộ gen virút, sản xuất bằng kỹ thuật tái tổ hợp



Hiện có 3 loại vắc xin dự phòng HPV được cấp phép

- Vắc xin tứ giá (Gardasil 4) ngừa HPV 6,11,16,18 và chín giá (Gardasil 9) ngừa HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58 - được cấp phép cho phụ nữ 9-26 tuổi, một số quốc gia cấp phép cho nữ 26-45 tuổi và nam 9-26 tuổi.
- Nhị giá (Cervarix) ngừa HPV 16,18 – cấp phép cho nữ 10-25 tuổi

Các vắc xin đều đã được chứng minh rất an toàn, hiệu quả

Vắc xin tứ giá và chín giá còn ngừa được mồng gà sinh dục, ung thư âm hộ, âm đạo, hậu môn, dương vật.

Lịch tiêm được khuyến cáo là 3 mũi trong 6 tháng

**Nguyên tắc phòng ngừa
Tiêm ngừa sớm – Tầm soát định kỳ**

Kết luận

UTCTC là UT phụ khoa thường gặp nhất ở các nước đang phát triển, nguyên nhân do HPV và đã có vắc xin phòng ngừa.

Bệnh có thời gian tiền ung thư kéo dài diễn tiến chủ yếu tại chỗ, tại vùng lâu nên thuận lợi cho việc tầm soát bằng xét nghiệm Pap, HPV, hay VIA.

Triệu chứng thường gặp nhất là xuất huyết âm đạo bất thường. Khám phụ khoa và sinh thiết xác định chẩn đoán. Các xét nghiệm hình ảnh giúp đánh giá xâm lấn và di căn: MRI/CT scan bụng chậu, soi bàng quang, trực tràng,...

Mô thức điều trị chính là phẫu trị và xạ trị.