

## Diễn tiến tự nhiên của các tân sinh trong biểu mô cổ tử cung

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Lê Hồng Cẩm

### Mục tiêu bài giảng

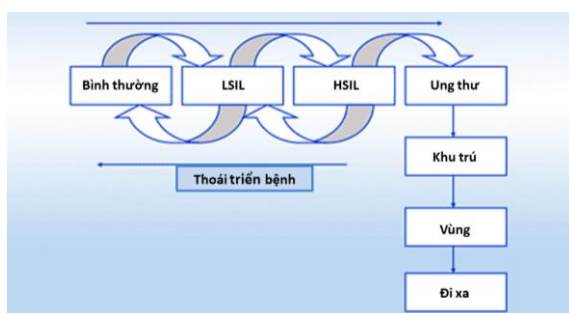
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các bất thường trên tế bào học của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung
2. Trình bày được các bất thường trên mô bệnh học của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung
3. So sánh được luận điểm cổ điển và luận điểm hiện đại về diễn tiến tự nhiên của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung

### LUẬN ĐIỂM CỔ ĐIỂN VỀ DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG

Luận điểm chính của thuyết cổ điển về diễn biến tự nhiên của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung là:

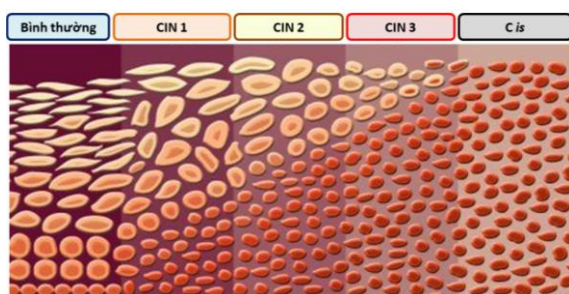
Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung bắt đầu từ các thay đổi rất nhẹ của biểu mô lát, tiến triển dần thành các tổn thương trong biểu mô có mức độ cao hơn, cuối cùng là ung thư.



**Hình 1:** Luận điểm của thuyết cổ điển về diễn tiến tự nhiên của HPV  
Bắt đầu từ thay đổi rất nhẹ của biểu mô lát, kể đó tiến triển thành các tổn thương trong biểu mô có mức độ cao hơn và cuối cùng là ung thư.  
Nguồn: medscape.org

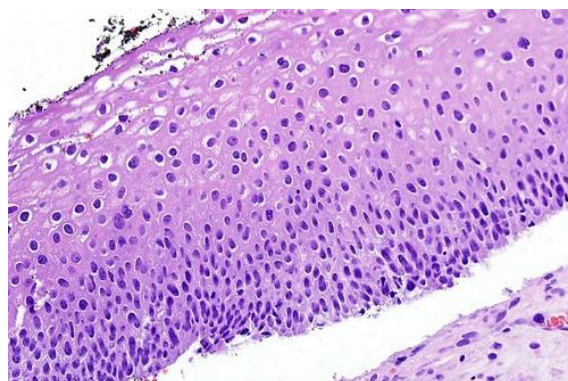
Cổ điển, dựa trên các biến đổi mô bệnh học quan sát thấy trên bệnh phẩm sinh thiết, người ta phân biệt 3 mức độ tổn thương của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung: CIN 1, 2, 3.

- CIN 1: tổn thương với các tế bào bất thường chiếm  $\frac{1}{3}$  dưới của biểu mô lát.
- CIN 2: tổn thương với các tế bào bất thường đã đạt đến  $\frac{2}{3}$  độ dày của toàn lớp biểu mô lát.
- CIN 3: khi toàn bộ bề dày của biểu mô lát bị phá vỡ cấu trúc và thay bằng các tế bào bất thường.



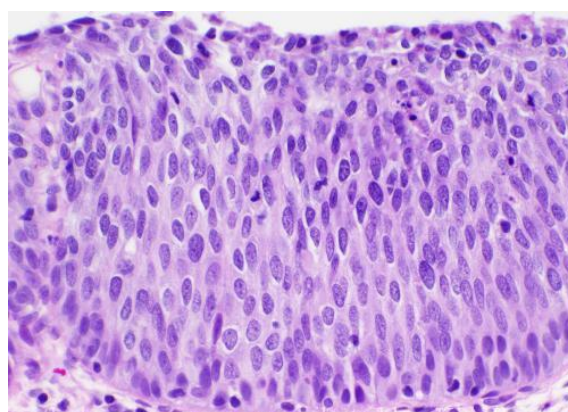
**Hình 2:** Phân loại cổ điển các CIN: CIN 1, 2 và 3.  
Nguồn: pinimg.com

Về mặt mô học, CIN 1 thể hiện bởi các biến đổi bất thường của các tế bào thuộc các lớp dưới cùng của biểu mô lát tầng.



**Hình 3:** CIN 1  
Tổn thương tế bào ở  $\frac{1}{3}$  dưới của biểu mô lát  
Nguồn: flickr.com

Trên mô học, hơn  $\frac{2}{3}$  (CIN 2) cho đến toàn bộ (CIN 3) bề dày biểu mô lát là các tế bào bất thường về tương quan giữa nhân:tế bào chất.



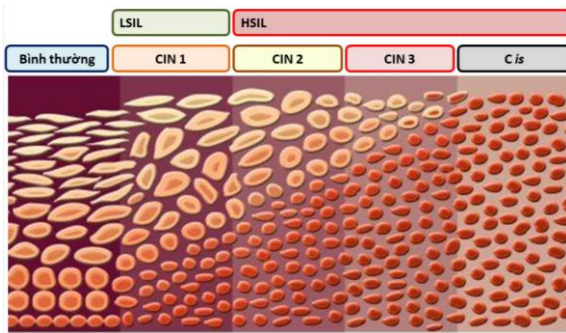
**Hình 4:** Carcinoma in situ  
Toàn bộ chiều dày biểu mô lát bị chiếm đóng bởi các tế bào ung thư.  
Nguồn: cram.com

Bất thường của các tế bào lớp dưới cùng của biểu mô sẽ làm thay đổi đặc tính của các tế bào nằm ở lớp trên cùng ở ngay bên trên nó.

Sự thay đổi trên lớp tế bào bề mặt này sẽ được quan sát thấy trên phết tế bào học cổ tử cung.

Cổ điển, căn cứ vào tính chất bất thường của các tế bào bề mặt, người ta phân biệt các tổn thương trong biểu mô ra:

- Tổn thương mức độ thấp (LSIL)
- Tổn thương mức độ cao (HSIL)



**Hình 5:** Phân chia cổ điển LSIL và HSIL

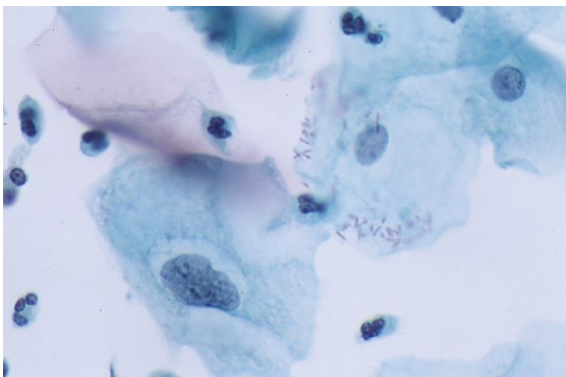
CIN mô tả theo bệnh học của mô lát. Tế bào học quan tâm đến các tế bào bề mặt. Ghi nhận sự biến đổi song hành của tổn thương tế bào bề mặt và tế bào đáy. Khi tế bào dưới đáy bị thay đổi thì sẽ kéo theo các thay đổi thấy được trên bề mặt.

Nguồn: pinimg.com

ASC-US là thuật ngữ dùng để chỉ các bất thường của tế bào biểu mô lát với ý nghĩa không xác định.

Trong ASC-US, các tế bào biểu mô gai kém trưởng thành hơn bình thường, với nhân to trong các tế bào hồng rộng. Nhiều tế bào trong số này có nhân đôi bất thường. Các nhân rộng với bờ kém rõ. ASC-US không thỏa các tiêu chuẩn của tân sinh, nhưng đồng thời cũng không thỏa các tiêu chuẩn đảm bảo lành tính.

ASC-US đòi hỏi phải có quản lý riêng. Phải cảnh giác xem ASC-US được như là một tổn thương có tiềm năng chuyển biến thành ung thư, cho đến khi có bằng chứng ngược lại.



**Hình 6:** ASC-US

Là bất thường của tế bào biểu mô lát với ý nghĩa không xác định. Các tế bào biểu mô gai kém trưởng thành, với nhân to trong các tế bào hồng rộng. Nhiều tế bào trong số này có nhân đôi bất thường. Các nhân rộng với bờ kém rõ. ASC-US bị xếp vào tổn thương phải theo dõi đặc biệt.

Nguồn: studyblue.com

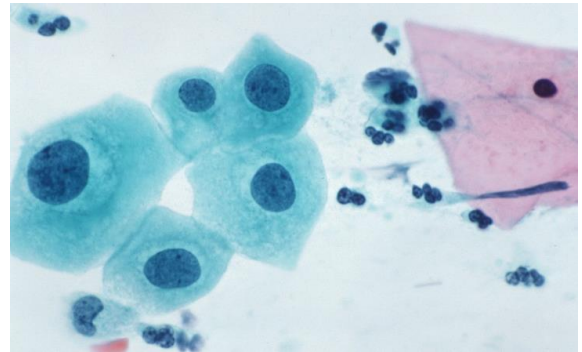
Trên tế bào học, tổn thương biểu mô mức độ thấp được đặc trưng bởi sự biến đổi của tế bào biểu mô của lớp bề mặt và lớp trung gian.

Thuật ngữ LSIL thể hiện các tổn thương trong biểu mô mức độ thấp.

Tế bào trong LSIL có nhân to hơn  $\geq 3$  lần so với nhân của tế bào trung gian bình thường. Tỷ lệ nhân:bào tương  $\leq 1/3$ . Đa nhân không phải là dấu hiệu hiếm. Nhân đậm với phân bố nhiễm sắc chất đều.

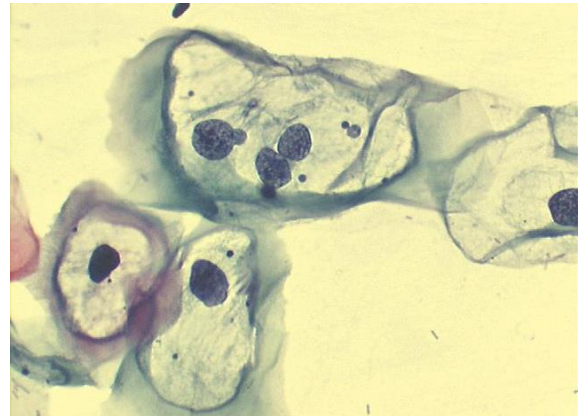
Ở các tổn thương LSIL, hoạt động của HPV còn rất rõ ràng. Có một sự liên quan mật thiết giữa tổn thương LSIL và kết quả HPV-DNA dương tính.

Tổn thương tế bào học đặc trưng của nhiễm HPV-DNA là sự hiện diện của các Koilocytes.



**Hình 7:** LSIL là tổn thương liên quan mạnh với HPV

Nguồn: techriver.net



**Hình 8:** Koilocytes

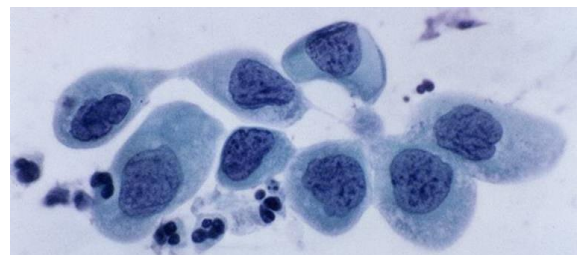
Tổn thương tế bào biểu mô lát gây bởi HPV. Hình ảnh hốc trống quanh nhân và bất thường của hình dạng nhân. Đa nhân rất thường gặp.

Nguồn: geocities.ws

Trên tế bào học, dị sản mức độ cao được đặc trưng bởi sự biến đổi tế bào biểu mô chưa trưởng thành như tế bào đáy, cận đáy và tế bào chuyển sản.

Khi dị sản diễn tiến nặng hơn, đến lượt những tế bào giống tế bào đáy không điển hình, có kích thước nhỏ hơn, bắt đầu tiến ra bề mặt và tróc ra, tạo các đặc điểm tế bào học của dị sản mức độ cao.

CIN 2 có những tế bào với đặc tính nhân tế bào như tổn thương biểu mô lát mức độ thấp. Tuy nhiên kích thước tế bào tương đương tế bào biểu mô chuyển sản chưa trưởng thành. Nhân có thể chiếm  $1/2$  kích thước tế bào. Do sự giảm bào tương, tỷ lệ nhân:bào tương giảm. Các tế bào sắp xếp đơn độc hoặc tập hợp lại như hợp bào.



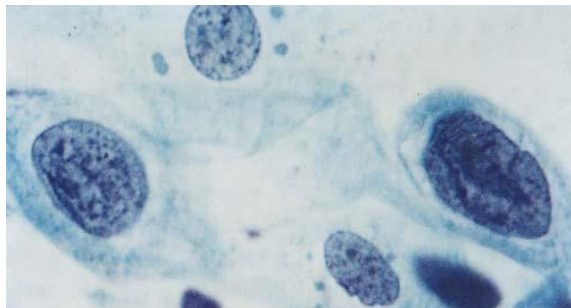
**Hình 9:** HSIL-CIN 2

Nhân tế bào vẫn còn giống với LSIL, tuy nhiên, kích thước của tế bào nhỏ hơn rõ rệt, với tỷ lệ nhân:bào tương lên đến  $1/2$  ở các tế bào CIN 2 này.

Nguồn: dingw.com



CIN 3 chứa những tế bào có kích thước giống tế bào cận đáy hoặc tế bào dự trữ. Mặc dù nhân tế bào giống LSIL như không đều, màng nhân nhẵn, có thể đa nhân, nhân sinh chất thoái hóa nhưng kích thước nhân nhỏ. Vì kích thước tế bào nhỏ và nhân tương đối lớn so với bào tương nên tỷ lệ nhân:bào tương tăng rõ rệt. Các tế bào có thể cô lập hoặc xếp thành lớp.



**Hình 10:** HSIL-CIN 3

Nhân tế bào vẫn còn giống với LSIL, tuy nhiên, kích thước của tế bào rất nhỏ, vì thế tỉ lệ nhân:bào tương tăng lên rất cao ở các tế bào CIN 3 này.  
Nguồn: med.cmu.ac.th

Nói chung, phân loại tổn thương trong biểu mô phụ thuộc kích thước tế bào dị sản, phạm vi và lượng tế bào dị sản.

## SỰ THAY ĐỔI LUẬN ĐIỂM VỀ DIỄN BIẾN TỰ NHIÊN CỦA DỊ SẢN CỔ TỬ CUNG

Diễn tiến tự nhiên của tân sinh biểu mô cổ tử cung vẫn chưa được hiểu đầy đủ.

Luận điểm cổ điển về diễn biến tự nhiên của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung cho rằng rằng những tổn thương trong biểu mô diễn biến tuần tự từ các tổn thương mức độ thấp đến các tổn thương mức độ cao và có thể tiến triển ung thư cổ tử cung xâm lấn.

Tuy nhiên, thuyết này phải đối mặt với các báo cáo chỉ ra rằng có những trường hợp CIN 2 hoặc CIN 3 mà không có tổn thương CIN 1 trước đó.

Luận điểm hiện đại bao gồm các nội dung:

1. Khả năng sinh ung lệ thuộc vào genotype của HPV
2. Khả năng thanh thải virus qua đáp ứng miễn dịch
3. Tiến trình tích hợp vốn gene của virus vào tế bào
4. Tân sinh trong biểu mô mức độ cao có thể xuất hiện không thông qua giai đoạn tổn thương mức độ thấp

Tùy theo khả năng sinh ung mà các Human Papilloma Virus được chia làm 2 loại: (1) các genotypes có nguy cơ cao sinh ung thư (oncogenic), và (2) các genotypes có nguy cơ thấp sinh ung thư (non-oncogenic).

Nhiễm HPV genotype nguy cơ cao sinh ung thư là điều kiện cần nhưng không phải điều kiện đủ để phát triển thành ung thư cổ tử cung.

Genotype của HPV và đáp ứng miễn dịch để thanh thải HPV đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của ung thư cổ tử cung sau khi nhiễm HPV.

Các yếu tố xác định nhiễm HPV sẽ dai dẳng vẫn chưa được hiểu biết hoàn toàn. Yếu tố genotype của HPV đóng vai trò chính yếu trong sự nhiễm HPV dai dẳng và tiến triển của bệnh.

HPV type 16 có khả năng gây ung thư cao nhất, chịu trách nhiệm trong khoảng 55-60% tất cả những ca ung thư cổ tử cung trên toàn thế giới.

HPV type 18 là genotype sinh ung thư cao thứ nhì, chiếm 10-15% ung thư cổ tử cung.

Khoảng 12 genotype khác có nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung.

Tiến triển của nhiễm HPV tùy thuộc vào khả năng thanh thải HPV, thông qua đáp ứng miễn dịch vật chủ.

Mô hình gây ung thư cổ tử cung gần đây chỉ ra rằng nhiễm HPV có thể thoát qua hoặc tồn tại dai dẳng, tùy theo đáp ứng thanh thải là mạnh hay suy yếu.

Hầu hết các trường hợp nhiễm HPV thoát qua và ít nguy cơ tiến triển tiếp tục thành ung thư.

Chỉ một số ít nhiễm HPV kéo dài, từ 1 đến 2 năm sau lần nhiễm đầu tiên, mới dẫn đến tăng nguy cơ phát triển thành tân sinh trong biểu mô cổ tử cung hoặc ung thư cổ tử cung sau này, bất kể tuổi của người phụ nữ.

Các yếu tố xác định nhiễm HPV sẽ dai dẳng vẫn chưa được hiểu biết hoàn toàn. Các yếu tố thuận lợi khác được biết đến là hút thuốc lá, suy giảm miễn dịch, và nhiễm virus HIV. Chúng có điểm chung là làm suy yếu khả năng thanh thải HPV.

Nhiễm HPV thường gặp nhất ở trẻ gái tuổi vị thành niên và phụ nữ ở tuổi 20. Tỷ lệ mắc giảm dần theo tuổi.

Tuy nhiên, hầu hết các phụ nữ trẻ, đặc biệt là trước 21 tuổi, có đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ. Các đối tượng này có khả năng thanh thải HPV trong thời gian khoảng 8 tháng. Ở khoảng 85-90% trong số họ, tải lượng virus có thể đạt đến mức không còn phát hiện được sau 8-24 tháng.

Cùng với việc giải quyết thải HPV, hầu hết tân sinh cổ tử cung cũng được thoái triển tự nhiên ở nhóm dân số này.

Tiến trình nhiễm tự nhiên HPV không thay đổi ở nhóm dân số từ 30-65 tuổi. Do nhiễm HPV ở phụ nữ trên 30 tuổi thường tồn tại lâu, nên cùng với độ tuổi, tỷ lệ HSIL sẽ cao hơn.

Tích hợp của virus vào vốn gene của tế bào có vai trò quyết định trong bệnh sinh của tân sinh trong biểu mô.

Các trường hợp nhiễm HPV cấp thường biểu hiện bằng tân sinh trong biểu mô mức độ thấp (CIN 1). Trong giai đoạn này, không có sự tích hợp gene của virus vào genome của tế bào. Virus có khả năng bị thanh thải.

CIN 1 có một tỷ lệ cao sẽ thoái triển trở về bình thường. Vì thế, với CIN 1, các khuyến cáo thường đề nghị tiếp tục theo dõi hơn là can thiệp điều trị.

Trong CIN 2, bắt đầu có hiện tượng tích hợp của virus vào genome của tế bào. Cách tiếp cận lâm sàng đối với CIN 2 là đối tượng của rất nhiều tranh luận.

Có thể nhận ra các thách thức lớn trong xác lập chẩn đoán, cũng như trong tính không chắc chắn của việc hoạch định xử trí lý tưởng.

Chẩn đoán CIN 2 có mức độ biến thiên rất rộng. Tiên lượng CIN 2 là sự hỗn hợp giữa tổn thương mức độ thấp và tổn thương mức độ cao, không dễ dàng phân biệt được bằng mô học.

Vì sự giới hạn trong khả năng chẩn đoán CIN 2 nên các nhà bệnh học đã xem xét lại việc dùng hai phân loại mô học là LSIL và HSIL. Biện pháp này giúp hạn chế xem CIN 2 như một phân loại riêng biệt.

Trong CIN 3, vốn gene của virus đã hoàn thành việc tích hợp vào genome của tế bào. Vì thế, khả năng thoái triển trở về các độ tổn thương thấp hơn là rất thấp. Nguy cơ diễn tiến thành ung thư cổ tử cung là rất có ý nghĩa ở nhóm CIN 3. Theo một nghiên cứu đoàn hệ, đối với bệnh nhân bị CIN3, nguy cơ diễn tiến thành ung thư xâm lấn cộng dồn sau 30 năm là 30.1%.

Tân sinh trong biểu mô mức độ cao có thể xuất hiện không thông qua giai đoạn tổn thương mức độ thấp.

Theo luận điểm cổ điển, CIN cần có thời gian để trở thành ung thư. Để đánh giá khoảng cách tầm soát phù hợp, cần xem xét diễn tiến thời gian cần thiết để tổn thương tiền ung thư diễn tiến thành ung thư cổ tử cung.

Tuy nhiên, các quan sát thực tiễn lại cho thấy mọi trường hợp nhiễm HPV đều có thể thoái triển hay tiến triển.

Sự tiến triển lên các mức độ cao có thể là trực tiếp mà không thông qua các mức độ trung gian. Vì thế, chiến lược quản lý tổn thương trong biểu mô cổ tử cung phải tập trung vào các đặc điểm sinh học hơn là chỉ tập trung vào phân loại tổn thương.

Nhưng nhìn chung, hầu hết các type HPV liên quan đến ung thư cổ tử cung đều tiến triển rất chậm chạp. Thời gian để phát triển từ CIN 3 thành ung thư chưa được biết chính xác, ước tính khoảng 10 năm kể từ khi tầm soát phát hiện CIN 3 đến khi phát hiện thành ung thư. Như vậy, đối với một căn bệnh diễn tiến âm thầm, thì khoảng cách thực hiện xét nghiệm lặp lại trên một năm có vẻ hợp lý.

Thêm vào đó, do phần lớn các tổn thương sẽ đi theo con đường thoái triển, nếu như các yếu tố miễn dịch hoàn thành được vai trò thanh trừ virus của chúng.

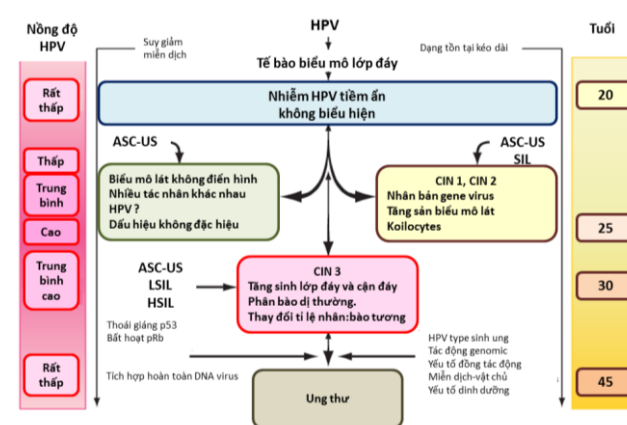
Có thể xem CIN 1 được xem là biểu hiện cấp tính của nhiễm HPV thoáng qua.

Phần lớn CIN 1 có thể tự thoái triển. Chỉ khoảng 10% CIN 1 tiến triển thành CIN 2 và CIN 3 sau 2 năm. Tỷ lệ tự thoái triển phụ thuộc tuổi cũng như các yếu tố liên quan đến phòng vệ miễn dịch. CIN ở trẻ vị thành niên và phụ nữ trẻ có tỷ lệ tự thoái triển cao. Khả năng CIN tự thoái triển ở phụ nữ trẻ tuổi nhiều hơn là người lớn tuổi. 91% trường hợp tự thoái triển sau 36 tháng. Chính vì thế điều trị CIN 1 không được khuyến cáo.

CIN 3 được coi là một tổn thương tiền ung thư thực sự.

Việc phát triển thành tổn thương mức độ cao phụ thuộc vào type HPV.

Type 16 gây CIN 2, 3 ở độ tuổi sớm hơn so với các type HPV gây ung thư khác. Việc định type HPV có vai trò quan trọng trong việc tiên liệu một tổn thương sẽ thoái triển hay tiến triển. Episome của các type sinh ung có khả năng cao trong tích hợp vào vốn gene của tế bào chủ.



**Hình 11:** Tiến triển không theo dòng trình tự cổ điển

Mọi trường hợp nhiễm HPV đều có thể thoái triển hay tiến triển. Sự tiến triển có thể là trực tiếp mà không thông qua các mức độ trung gian. Vì thế, chiến lược quản lý tổn thương trong biểu mô cổ tử cung phải tập trung vào các đặc điểm sinh học hơn là chỉ tập trung vào phân loại tổn thương.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

## TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8<sup>th</sup> edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ASCCP (2013). Updated consensus guidelines for the Management of Abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease, Vol 17, number 5, 2013