

UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Trần Đặng Ngọc Linh

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

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. Áp dụng vào thực tế.
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

1. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

1.1. Tần suất

Ung thư cổ tử cung là ung thư thường gặp đứng hàng thứ tư ở phụ nữ theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu (Globocan) của Cơ quan quốc tế nghiên cứu về ung thư (IARC). Ước tính trên toàn cầu năm 2018 có 569.847 ca mới mắc, tần suất chuẩn tuổi 13,1/100.000. Đây cũng là ung thư gây tử vong đứng hàng thứ tư ở nữ với số ca tử vong ước tính năm 2018 là 311.365 ca, tử suất 6,9/100.000.

Tần suất ung thư cổ tử cung thay đổi nhiều theo vùng. Ung thư cổ tử cung thường gặp ở các quốc gia đang phát triển, thu nhập thấp, trung bình như các quốc gia ở khu vực Châu Phi hạ Sahara, Mỹ La tin, vùng Caribê, Nam Á, Đông Nam Á, ít gặp ở các quốc gia phát triển, thu nhập cao như Tây Âu, Bắc Mỹ, Úc và có tục cắt bao da quy đầu cho bé trai từ nhỏ như Trung Đông, Do Thái. Trên 85% số ca ung thư cổ tử cung mới mắc trên toàn cầu là ở các nước đang phát triển.

Tại Việt Nam, số liệu ghi nhận ung thư cho thấy tần suất ung thư giảm đáng kể trong những năm gần đây từ 20,3/100.000 vào năm 2002 xuống chỉ còn 7,1/100.000 vào năm 2018, ung thư cổ tử cung từ loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ (năm 2002) giảm xuống còn là loại ung thư thường gặp hàng thứ bảy (năm 2018). Tương tự, tử suất ung thư cổ tử cung cũng giảm đáng kể từ 11,2/100.000 vào năm 2002 xuống chỉ còn 4/100.000 vào năm 2018.

Tại thành phố Hồ Chí Minh, số liệu ghi nhận ung thư cho thấy tần suất ung thư cổ tử cung cũng giảm rất đáng kể từ 28,6/100.000 vào năm 1996 xuống còn 16,2/100.000 năm 2016. Đây vẫn còn là loại ung thư thường gặp thứ hai ở phụ nữ tại thành phố Hồ Chí Minh, chỉ sau ung thư vú.

1.2. Tuổi

Thường gặp nhất là 40-60 tuổi. Trung bình 48-52 tuổi.

1.3. Nguyên nhân

Hiện nay, nhiễm virút sinh u nhú ở người (*Human Papilloma Virus*: HPV) được xem là nguyên nhân của ung thư cổ tử cung. Một nghiên cứu trên 932 mẫu mô ung thư cổ tử cung từ 22 quốc gia đã tìm thấy DNA của HPV trong 99,7% trong đó trên 70% nhiễm các típ HP 16,18. DNA của HPV gắn kết vào bộ gen của tế bào cổ tử cung bình thường làm bất hoạt gen p53 và Rb là 2 gen đề nén bướu rất quan trọng gây rối loạn cơ chế kiểm soát chu trình tế bào, dẫn đến ung thư.

1.4. Yếu tố thuận lợi

- + Phụ nữ lập gia đình sớm, sinh đẻ nhiều.
- + Quan hệ tình dục sớm, quan hệ tình dục với nhiều người.
- + Có người bạn tình quan hệ tình dục với nhiều người.
- + Thiếu vệ sinh cá nhân, vệ sinh sinh dục.
- Các yếu tố khác như thuốc lá, thiếu vitamin C, nhiễm Herpes–Simplex virus nhóm 2, HIV cũng làm tăng nguy cơ bị ung thư cổ tử cung.

2. BỆNH HỌC

2.1. Diễn tiến tự nhiên

- Phần lớn các ung thư cổ tử cung xuất phát từ vùng chuyển tiếp giữa cổ ngoài và cổ trong là nơi tiếp giáp giữa biểu mô gai và biểu mô trụ.
- Khởi đầu bằng sự cố HPV nguy cơ cao xâm nhập qua một tổn thương ở lớp niêm mạc, đi vào bên trong tế bào lớp đáy của biểu mô. Trên 80% các trường hợp nhiễm HPV ban đầu sẽ tự khỏi trong vòng 6 tháng, còn lại sẽ trở thành nhiễm kéo dài.
- Một tỉ lệ nhỏ các trường hợp nhiễm kéo dài, DNA của HPV sẽ gắn vào bộ DNA của tế bào màng đáy biểu mô có thể gây ức chế hoạt động của gen đề nén bướu (gen Rb và p53), làm giảm khả năng kiểm soát các phân bào bất thường, lâu ngày có thể dẫn đến các tổn thương tiền ung thư. Thường mất vài năm để nhiễm HPV kéo dài có thể gây ra tổn thương tiền ung thư.
- Các tổn thương khởi đầu ở trong biểu mô ở màng đáy, sau tăng lên dần theo chiều dày của biểu mô gọi là tân sinh trong biểu mô cổ tử cung được chia làm các mức độ nhẹ, trung bình, nặng. Tân sinh trong biểu mô mức độ trung bình và nặng được xem là tổn thương tiền ung thư) rồi xâm lấn màng đáy để thành ung thư xâm lấn. Thời gian diễn tiến từ tổn thương tiền ung thư đến ung thư xâm lấn rất lâu, trung bình mất hàng chục năm. Đây là khoảng thời gian rất tốt để tầm soát.
- Từ cổ tử cung, bướu có thể ăn lan:
 - + Xuống dưới đến túi cùng, âm đạo: thường gặp nhất.
 - + Lên trên thân tử cung: thường gặp.
 - + Xâm lấn qua hai bên đến chu cung và vách chậu: thường gặp và nguy hiểm nhất, có thể siết chặt niệu quản gây thận ứ nước, vô niệu, suy thận và tử vong.
 - + Xâm lấn ra trước vào bàng quang và ra sau vào trực tràng: ít gặp (gặp ở giai đoạn muộn vì vách bàng quang âm đạo và vách âm đạo trực tràng rất chắc chắn).

- Di căn hạch: thường nhất là hạch chậu ngoài, hạch chậu trong, kể đến là hạch bẹn, hạch chung, cạnh động mạch chủ bụng và di căn đến những hạch xa hơn. Đôi lúc có thể di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng hay trên đòn mà không kèm di căn hạch chậu.

- Di căn xa: ít gặp, khoảng 5% các trường hợp, thường nhất là phổi, gan, xương.

Nhìn chung ung thư cổ tử cung diễn tiến tại chỗ và tại vùng lân, ít cho di căn xa. Nếu không điều trị kịp thời hay điều trị không hiệu quả, đa số các bệnh nhân ung thư cổ tử cung sẽ bị suy thận sau thận do ung thư lan qua chu cung siết niệu quản. Suy thận là nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất trong ung thư cổ tử cung. Mặt khác, do ung thư diễn tiến chủ yếu là tại chỗ tại vùng nên phương tiện điều trị chính là phẫu trị và xạ trị.

2.2. Đại thể

- Dạng chồi sùi: búi phát triển xuống dưới tạo thành khối chồi sùi như bông cải.
- Dạng loét: búi phát triển lên trên gây loét sâu, đáy gồ ghề phá hủy cấu trúc của cổ tử cung.
- Dạng thâm nhiễm (ăn cứng): tổn thương phát triển sâu vào các lớp dưới niêm mạc và cơ cổ tử cung, có khuynh hướng ăn cứng toàn thể cổ tử cung. Trên lâm sàng cổ tử cung có thể vẫn giữ hình dạng bình thường nhưng mật độ bị nhiễm cứng.
- Búi ở giai đoạn trễ có thể gặp phối hợp các dạng trên.

2.3. Vi thể

- Carcinôm tế bào gai (80–85%): từ biểu mô lát tầng của cổ ngoài, có thể sừng hóa hay không sừng hóa, thường biệt hóa cao hay biệt hóa vừa.
- Carcinôm tuyến (15–20%): từ biểu mô tuyến của cổ trong, được chia làm nhiều nhóm: carcinôm tuyến tiết nhầy, carcinôm bọc dạng tuyến...
- Carcinôm tế bào nhỏ thần kinh nội tiết chiếm 1-2%: nguy cơ di căn xa rất cao.
- Các loại khác: sarcôm, lymphôm, melanôm ác rất hiếm.

2.4. Tổn thương tiền ung thư

- Từ năm 1947, các tổn thương dị dạng tế bào còn nằm trong biểu mô gọi là dị sản, được xem như là *tổn thương tiền ung* và chia làm dị sản nhẹ, vừa, nặng. Năm 1968, Richard đưa ra khái niệm “*tân sinh trong biểu mô cổ tử cung*” (CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia), cũng chia làm 3 mức độ CIN1,2,3 tùy theo độ dày của tổn thương ở lớp biểu mô. Trong CIN1, các tế bào dị dạng chỉ chiếm 1/3 dưới của lớp biểu mô, trong CIN 2, các tế bào dị dạng chiếm 2/3 dưới của lớp biểu mô còn trong CIN 3, các tế bào dị dạng chiếm toàn bộ lớp biểu mô. *CIN2-3 được xem là tổn thương tiền ung thư cổ tử cung. CIN 3 còn được xem là carcinôm tại chỗ (Cis=Carcinoma in situ). Hiện nay, CIN 1 được chuyển thành CIN grad thấp, và CIN2-3 được chuyển thành CIN grad cao trong một số hệ thống phân loại mới được đề xuất.* Tuy nhiên không phải tất cả các trường hợp dị sản đều diễn tiến thành ung thư cổ tử cung xâm lấn. Các công trình theo dõi lâu dài trên 10 năm cho thấy đối với dị sản nhẹ, chỉ có 10% tiến triển thành carcinôm xâm lấn, trong khi đó

có đến 60% thoái triển. Đối với dị sản nặng, chỉ có hơn 30% tiến triển thành carcinôm xâm lấn trong khi cũng có đến 25% trường hợp thoái triển.

- Hệ thống phân loại Bethesda (TBS= The Bethesda System) dùng cho các tổn thương tiền ung của cổ tử cung được đưa ra năm 1989 tại Bethesda (Maryland, Hoa Kỳ) hiện nay được dùng rộng rãi kết hợp giữa thay đổi tế bào học với hình ảnh tổn thương do nhiễm HPV, giúp đánh giá cụ thể hơn nguy cơ diễn tiến thành carcinôm xâm lấn từ đó có hướng xử trí thích hợp. Hệ thống phân loại này hiện nay (Hệ thống TBS năm 2014) được áp dụng khi đọc kết quả xét nghiệm Pap và được chia như sau:

- + Không có tổn thương trong biểu mô/ không biểu hiện ác tính

- Thay đổi tế bào không tân sinh

- Thay đổi phản ứng (do viêm, xạ trị, dụng cụ tử cung)

- Nhiễm trùng

- Khác

- + Những bất thường tế bào biểu mô

- Tế bào gai:*

- Tế bào gai không điển hình (ASC=Atypical squamous cells)

- . Có tầm quan trọng không xác định (ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance).

- . Không thể loại trừ có kèm tổn thương trong biểu mô gai grad cao (ASC-H = Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL).

- Tổn thương trong biểu mô gai grad thấp (LSIL=Low grade squamous intraepithelial lesions)

- Tổn thương trong biểu mô gai grad cao (HSIL=High grade squamous intraepithelial lesions)

- Carcinôm tế bào gai.

- Tế bào tuyến:*

- Tế bào tuyến không điển hình (Atypial= Atypical glandular cells)

- . Không đặc hiệu (Not otherwise specified)

- . Nghiêng về hướng tân sinh (favor neoplastic)

- Carcinôm tuyến cổ trong tại chỗ

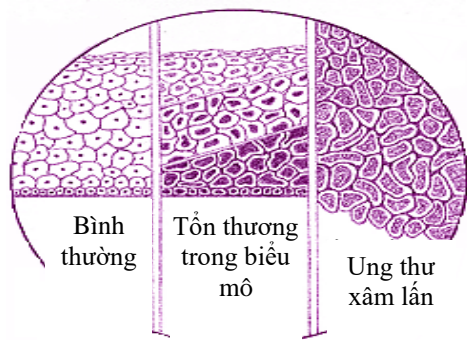
- Carcinôm tuyến.

- . Carcinôm tuyến cổ trong

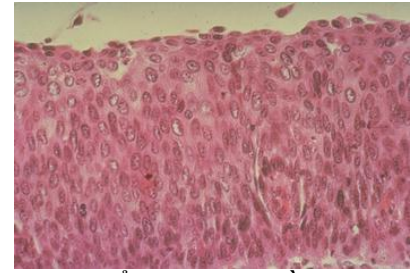
- . Carcinôm tuyến nội mạc tử cung.

- . Carcinôm tuyến ngoài tử cung.

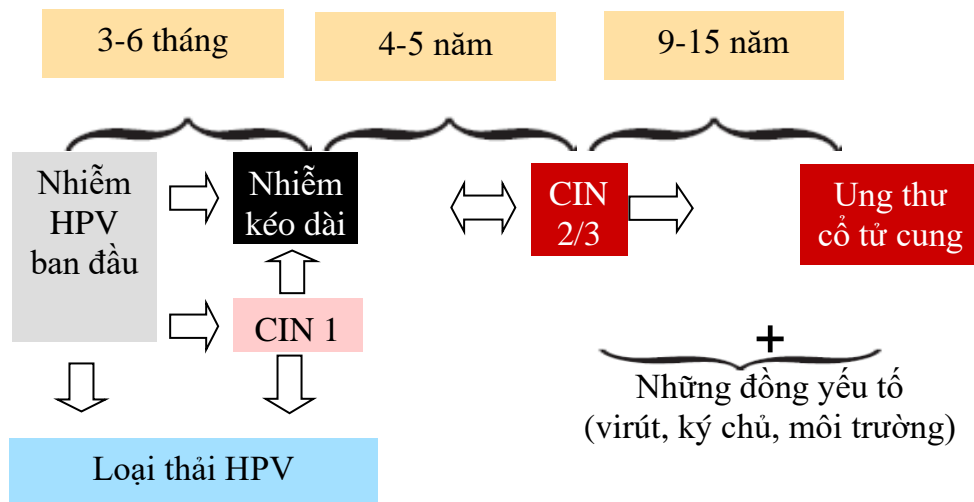
- . Carcinôm tuyến, không đặc hiệu.



Hình 1: Tổn thương tiền ung thư và ung thư xâm lấn



Hình 2: Tổn thương tiền ung thư: Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung grad cao



Sơ đồ 1: Diễn tiến tự nhiên của ung thư cổ tử cung

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Các tình huống lâm sàng

3.1.1. Phát hiện sớm

Phát hiện sớm là nhằm tìm tổn thương tiền ung thư hay ung thư giai đoạn thật sớm khi trên lâm sàng không có triệu chứng. Có thể phát hiện các tổn thương này bằng các xét nghiệm tầm soát (xét nghiệm Pap, HPV DNA và VIA) và chẩn đoán sớm.

3.1.2. Tình huống thường gặp

- Xuất huyết âm đạo bất thường: xuất huyết giữa hai kỳ kinh, xuất huyết sau khi giao hợp, xuất huyết âm đạo sau mãn kinh. Tính chất máu thường đỏ tươi, lượng ít hay vừa, nếu xuất huyết nhiều có thể có máu cục. Đây là tình huống có vẻ rất đơn giản nhưng có tầm quan trọng rất lớn. *Ung thư cổ tử cung là loại thường gặp nên khi thấy triệu chứng xuất huyết âm đạo bất thường phải khám phụ khoa, đừng chần chừ.*
- Ra dịch âm đạo hay huyết trắng do bội nhiễm hay hoại tử bướu. Dịch có thể lượng ít hay nhiều, kéo dài.

3.1.3. Tình huống trễ

- Huyết trắng lẫn lộn huyết đỏ, hôi hám.
- Đau vùng bụng dưới.
- Chảy nước tiểu hoặc phân ra ngã âm đạo (dò bàng quang- âm đạo, dò trực tràng- âm đạo).
- Biếng ăn, sụt cân chứng tỏ bệnh đã tiến xa.
- Hạch trên đòn....

3.2. Lâm sàng

- Hỏi kỹ bệnh sử.
- Khám lâm sàng, đặc biệt là khám phụ khoa bằng mỏ vịt và bằng tay.
Khám bằng mỏ vịt: nhìn đánh giá các tổn thương âm hộ, âm đạo, túi cùng, cổ tử cung.
Khám bằng tay: đánh giá các tổn thương của âm hộ, âm đạo, túi cùng, cổ tử cung, thân tử cung, vách âm đạo-trực tràng, chu cung và sự xâm lấn vùng chậu.
- Khám hạch ngoại biên nhất là hạch bẹn, hạch trên đòn.
- Khám toàn thân để phát hiện các di căn xa và các bệnh lý khác kèm theo.

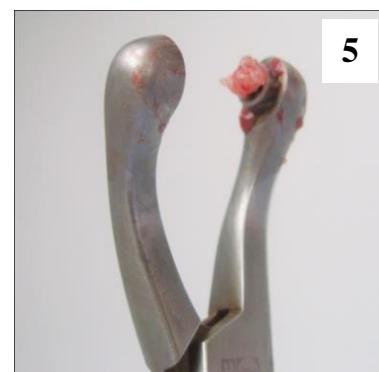
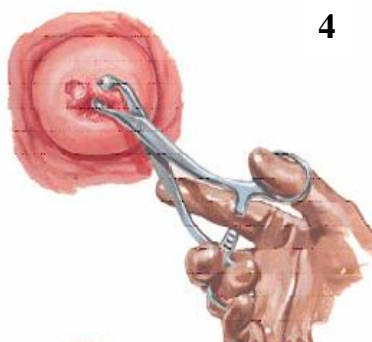
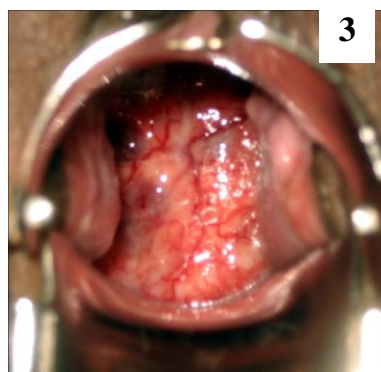
3.3. Các phương tiện chẩn đoán

- Sinh thiết: giúp **chẩn đoán xác định** bằng giải phẫu bệnh. Sinh thiết bằng kèm bấm trực tiếp. Khi khám cổ tử cung thấy tổn thương nghi ngờ ung thư dạng sùi, loét hay nhiễm cứng phải làm sinh thiết ngay. Nên lấy mô ở bờ của tổn thương, tránh vùng hoại tử hay viêm. Đây là thủ thuật tương đối đơn giản, thực hiện không cần phải gây tê hay gây mê vì vùng này không có thần kinh cảm giác đau. Sau sinh thiết nếu có chảy máu, cầm máu được thực hiện bằng cách nhét gạc vào cổ tử cung – âm đạo. Nếu kết quả sinh thiết không phù hợp lâm sàng mà vẫn còn nghi ngờ ung thư thì tiến hành **sinh thiết lại**.
- Các xét nghiệm để hỗ trợ chẩn đoán:
 - + Siêu âm bụng: đánh giá **bướu ở cổ tử cung**, sự **xâm lấn** của bướu lên thân tử cung, bàng quang, di căn hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ bụng, di căn gan, tình trạng ứ nước của thận và dẫn niệu quản do bướu xâm lấn chu cung chèn ép niệu quản, dịch ổ bụng.
 - + X quang ngực: đánh giá tình trạng **di căn phổi**.
 - + Chụp X quang cắt lớp điện toán (CT Scan) hay cộng hưởng từ (MRI) vùng chậu để đánh giá rõ hơn sự **xâm lấn vùng chậu**, **di căn hạch chậu**, **hạch cạnh động mạch chủ bụng**. Hiện nay, các xét nghiệm này được khuyến cáo nên thực hiện thường quy, đặc biệt là cộng hưởng từ được xem là phương tiện chẩn đoán hình ảnh tốt nhất đánh giá xâm lấn vùng chậu.
 - + PET/CT đôi lúc được thực hiện để đánh giá sự **lan tràn toàn thân** của ung thư. PET/CT được xem là phương tiện tốt nhất để đánh giá di căn hạch và di căn xa.

+ Soi bàng quang, soi trực tràng để đánh giá sự **xâm lấn** của bướu vào các cơ quan này. Chỉ định khi nghi ngờ xâm lấn trên lâm sàng hay chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT scan/ MRI) hay thực hiện các giai đoạn trễ (IIIB).

+ Xạ hình xương nếu có đau nhức xương nghi **di căn**.

+ Các xét nghiệm thường quy khác: công thức máu, chức năng gan, thận, ECG, tổng phân tích nước tiểu...: đánh giá chức năng chung của cơ thể để **lên kế hoạch điều trị**.



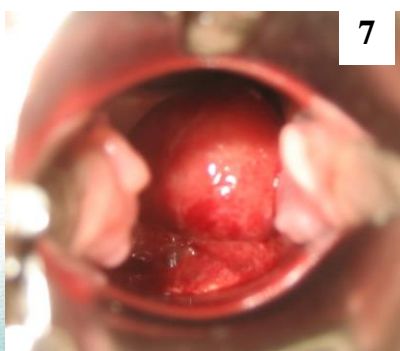
Hình 3: Sang thương chồi sùi cổ tử cung. Hình 4,5: Sinh thiết cổ tử cung bằng kèm

3.4. Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh có thể gây ra tổn thương sùi, loét cổ tử cung

Ung thư cơ quan khác xâm lấn cổ tử cung: ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng,...

Các tổn thương lành tính: polyp cổ tử cung, màng gà, sa sinh dục,...



Hình 6: Polyp cổ tử cung. Hình 7 Trước khi cắt polyp Hình 8: Sau khi cắt polyp

4. XẾP GIAI ĐOẠN THEO FIGO VÀ XẾP HẠNG T.N.M

4.1. Xếp giai đoạn theo FIGO 2018

Giai đoạn I : Bướu khu trú ở cổ tử cung.

IA : Ung thư xâm lấn chỉ chẩn đoán được trên vi thể với độ sâu xâm lấn tối đa <5mm. Tất cả những tổn thương quan sát được, thậm chí xâm lấn bề mặt được xếp vào giai đoạn IB.

IA1 : xâm lấn mô đệm tối đa <3mm.

IA2 : xâm lấn mô đệm ≥ 3 mm nhưng tối đa < 5 mm.

IB : Ung thư xâm lấn sâu $\geq 5\text{mm}$, sang thương còn khu trú ở cổ tử cung.

IB₁ : Bướu có đường kính lớn nhất $< 2\text{ cm}$.

IB₂ : Bướu có đường kính lớn nhất từ $\geq 2\text{cm}$ đến $< 4\text{ cm}$.

IB₃ : Bướu có đường kính lớn nhất $\geq 4\text{ cm}$.

Giai đoạn II : Bướu xâm lấn xa hơn cổ tử cung vào chu cung nhưng chưa tới vách chậu hoặc lan âm đạo nhưng chưa tới 1/3 dưới.

IIA : Không xâm lấn chu cung.

IIA₁ : Bướu có đường kính lớn nhất $< 4\text{ cm}$.

IIA₂ : Bướu có đường kính lớn nhất $\geq 4\text{ cm}$.

IIB : Có xâm lấn chu cung nhưng chưa tới vách chậu.

Giai đoạn III : Bướu lan tới vách chậu và\ hoặc đến 1/3 dưới âm đạo và \hoặc gây ứ nước hay mất chức năng thận và\ hoặc di căn hạch chậu/ hạch cạnh động mạch chủ bụng.

IIIA : Bướu lan 1/3 dưới âm đạo nhưng không lan tới vách chậu.

IIIB : Bướu lan tới vách chậu và\ hoặc gây ứ nước hoặc mất chức năng thận.

IIIC: Di căn hạch chậu và\hoặc hạch cạnh động mạch chủ bụng (với ký hiệu r là di căn trên hình ảnh, ký hiệu p là giải phẫu bệnh xác định di căn hạch sau mổ)

IIIC1: Chỉ di căn hạch chậu

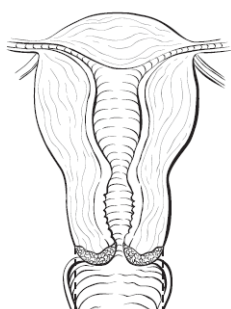
IIIC2: Di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng.

Giai đoạn IVA : Bướu xâm lấn niêm mạc bàng quang hoặc trực tràng và\ hoặc lan xa hơn ở vùng chậu.

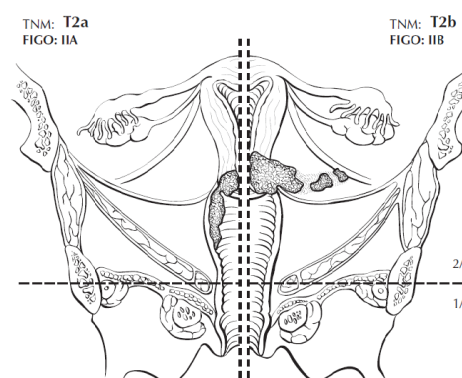
Giai đoạn IVB : Di căn xa.

Các giai đoạn được chia thành các nhóm như sau:

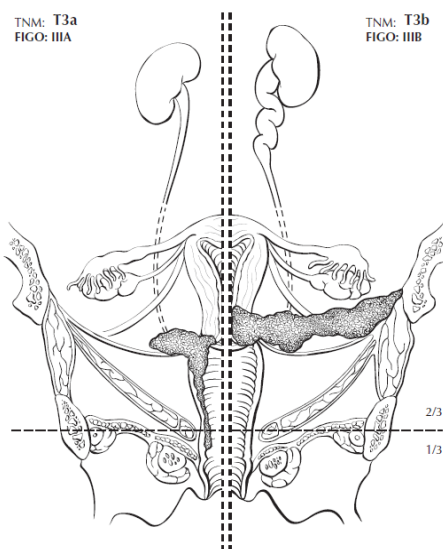
- Giai đoạn vi xâm lấn: IA
- Giai đoạn xâm lấn sớm: IB₁, IB₂, IIA₁
- Giai đoạn tiến xa tại chỗ: IB₃, IIA₂, IIB, IIIA, IIIB, IIIC₁, IIIC₂, IVA.
- Giai đoạn di căn: IVB



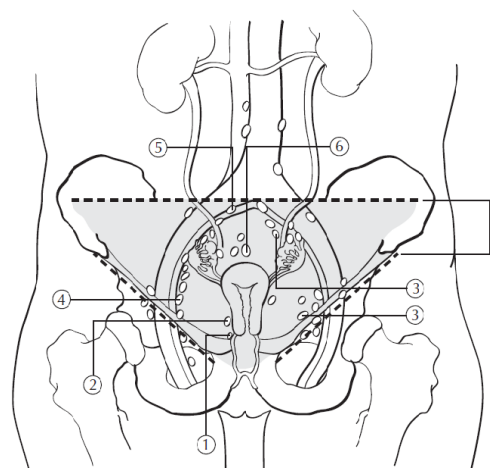
Hình 9: Ung thư cổ tử cung giai đoạn I



Hình 10: Ung thư cổ tử cung giai đoạn II



Hình 11: Ung thư cổ tử cung giai đoạn III



Hình 12: Hạch vùng trong ung thư cổ tử cung

4.2. Xếp giai đoạn theo TNM

T Tx : Bướu nguyên phát không đánh giá được.

T0 : Không có bằng chứng của bướu nguyên phát.

Tis, T1a₁, T1a₂, T1b₁, T1b₂, T2a, T2b, T3a, T3b giống như giai đoạn 0, IA₁, IA₂, IB₁, IB₂, IIA, IIB, IIIA, IIIB của xếp giai đoạn theo FIGO.

N Nx : Không thể đánh giá được hạch vùng.

N0 : không có di căn hạch vùng.

N1 : có di căn hạch vùng.

Ghi chú: hạch vùng gồm các hạch quanh cổ tử cung, chu cung, bít, trước xương cùng, xương cùng, chậu ngoài, chậu trong, chậu chung. Hạch cạnh động mạch chủ bụng và hạch xa hơn được xem là di căn xa.

M Mx : không đánh giá được sự hiện diện của di căn xa.

M0 : không có di căn xa.

M1 : có di căn xa.

Giai đoạn Tiền ung thư : TisNoMo

IA : T1aNoMo

IB : T1bNoMo

IIA : T2aNoMo

IIB : T2bNoMo

IIIA : T2aNoMo

IIIB : T1-3aN1Mo

Hay T3b N bất kỳ Mo.

IVA : T4 N bất kỳ , Mo

IVB : T bất kỳ, N bất kỳ, M1.

5. ĐIỀU TRỊ

Ung thư cổ tử cung diễn tiến lâu tại chỗ, tại vùng ít cho di căn xa nên mô thức điều trị chủ yếu là phẫu trị và xạ trị dùng riêng lẻ hay phối hợp. Hóa trị dùng trong các trường hợp bệnh tiến xa, có di căn xa, tái phát. Hóa trị còn được chứng minh có vai trò trong điều trị phối hợp với phẫu thuật và/hoặc xạ trị để làm giảm tỉ lệ tái phát, tăng sống còn ở những bệnh nhân giai đoạn tiến xa tại chỗ, tại vùng.

5.1. Phẫu trị

- Các loại phẫu thuật gồm: khoét chóp, cắt tử cung toàn phần đơn giản, cắt cổ tử cung hay cắt tử cung tận gốc+nạo hạch chậu hai bên (phẫu thuật Wertheim – Meigs), đoạn chậu một phần, đoạn chậu toàn phần chỉ định tùy vào giai đoạn bệnh.
- Phẫu thuật khoét chóp dùng cho tổn thương tiền ung thư.
- Phẫu thuật cắt tử cung toàn phần dùng cho tổn thương tiền ung thư hay ung thư vi xâm lấn giai đoạn sớm (IA1)
- Phẫu thuật tiêu chuẩn dành cho các giai đoạn xâm lấn sớm (IB1, IIA1) và giai đoạn IA2 là cắt tử cung tận gốc (Phẫu thuật Wertheim = gồm cắt tử cung toàn phần + cắt rộng chu cung + cắt rộng mô cạnh âm đạo + cắt 1/2 -1/3 trên âm đạo) + nạo vét hạch chậu 2 bên (phẫu thuật Meigs). Việc có lấy thêm hai phần phụ hay không còn tùy thuộc vào điều kiện tuổi tác, tình trạng quan sát được trong lúc mổ. Gần đây kỹ thuật cắt cổ tử cung tận gốc có thể thay thế phẫu thuật Wertheim nhằm bảo tồn chức năng sinh sản ở bệnh nhân trẻ, giai đoạn sớm.
- Đoạn chậu (đoạn chậu trước, đoạn chậu sau, đoạn chậu toàn phần) được dùng cho những ung thư lan rộng nhưng vẫn còn khu trú ở vùng chậu và các trường hợp bệnh tái phát hay tồn tại kéo dài sau xạ mà vẫn không có di căn xa.
- Đối với các trường hợp ung thư tiến xa, phẫu thuật có vai trò trong việc làm giảm triệu chứng của dò bàng quang âm đạo hay dò trực tràng âm đạo, tắc nghẽn niệu quản. Các trường hợp này cần được chuyển tạo hay mở thông niệu quản hay đại tràng ra da.

5.2. Xạ trị

Xạ trị có thể dùng để điều trị hầu hết các giai đoạn của ung thư cổ tử cung xâm lấn. Đối với giai đoạn tiến xa tại chỗ (IB3, IIA2, IIB- IVA), xạ trị là mô thức điều trị chủ yếu. Xạ trị triệt để trong ung thư cổ tử cung xâm lấn là phối hợp xạ trị ngoài và xạ trị trong (xạ trị áp sát). Xạ trị còn được dùng phối hợp với phẫu trị: xạ trị tiền phẫu hay xạ trị bổ túc hậu phẫu trong các trường hợp ung thư cổ tử cung xâm lấn sớm. Xạ trị kết hợp cùng lúc với hóa trị (hóa xạ trị đồng thời) hiện là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa.

5.2.1 Xạ trị ngoài

Xạ trị ngoài vào toàn bộ vùng chậu với 2–4 trường chiếu, có thể dùng máy Cobalt 60 hay máy gia tốc. Trường chiếu phải trùm khối bướu nguyên phát và các vị trí bướu có nguy cơ ăn lan đến, hạch vùng chậu và có thể mở rộng đến hạch cạnh động mạch chủ

bụng nếu cần. Các kỹ thuật mới như xạ trị điều biến liều (IMRT) hay xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) giúp giảm liều lên mô lành xung quanh.

5.2.2 Xạ trị trong (xạ trị áp sát)

Xạ trị trong là phương pháp xạ trị đưa nguồn phóng xạ vào áp sát mô bướu giúp tăng liều tại bướu nhưng giữ liều bàng quang và trực tràng ở giới hạn cho phép.

5.2.3. Xạ trị tiền phẫu

Trong trường hợp ung thư cổ tử cung giai đoạn xâm lấn sớm, xạ trị tiền phẫu giúp bướu co nhỏ hay tan bướu giúp phẫu thuật thuận lợi và an toàn hơn về mặt ung thư.

Phẫu thuật được thực hiện 4 –6 tuần sau khi hoàn tất xạ trị.

5.2.4. Xạ trị hậu phẫu

Được chỉ định ở những bệnh nhân sau phẫu thuật đầu tiên có nguy cơ tái phát từ trung bình đến cao

5.2.5. Xạ trị tạm bợ

Trong những trường hợp bướu đã diễn tiến xa, di căn xa không còn khả năng điều trị khỏi. Xạ trị tạm bợ có thể được dùng với mục tiêu: kiểm soát bướu tại chỗ, điều trị tạm bợ các triệu chứng như giảm chảy máu khi bướu chảy máu nhiều, giảm đau trong di căn xương...

5.3. Hóa trị

- Hóa trị có vai trò điều trị triệu chứng các trường hợp ung thư cổ tử cung tái phát, di căn xa và điều trị phối hợp với phẫu thuật hoặc xạ trị (hóa trị hỗ trợ, hóa trị đồng thời xạ trị) trong các trường hợp bệnh tiến xa tại chỗ.
- Hóa trị triệu chứng ung thư cổ tử cung tái phát, di căn: đa hóa trị các phác đồ chủ yếu dựa trên Cisplatin. Phác đồ chuẩn hiện nay là Cisplatin + Paclitaxel hay Cisplatin + Topotecan. Kết hợp với Bevacizumab gần đây được chấp thuận phối hợp với các đồ chuẩn giúp tăng tỉ lệ đáp ứng và trung vị thời gian sống còn.
- Hóa xạ trị đồng thời: hiện nay hóa xạ trị đồng thời với Cisplatin liều thấp mỗi tuần là điều trị chuẩn cho ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến xa hay điều trị bổ túc cho những trường hợp sau phẫu thuật ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm nhưng nguy cơ cao.

5.4. Nguyên tắc chỉ định điều trị theo giai đoạn

- Giai đoạn tiền ung thư, IA1: phẫu trị: khét chóp hay cắt tử cung đơn giản
- Giai đoạn IA2, IB1, IB2, IIA1: Phẫu trị hay xạ trị có kết quả ngang nhau:

Phẫu trị đầu tiên: cắt tử cung tận gốc + Nạo hạch chậu 2 bên. Nếu kết quả sau mổ có nguy cơ tái phát trung bình (bướu to trên 4cm, xâm lấn sâu trên $\frac{1}{2}$ bề dày lớp cơ cổ tử cung, xâm lấn khoang mạch máu) → Cần xạ trị bổ túc sau mổ. Nếu kết quả sau mổ nguy cơ tái phát cao (di căn hạch, xâm lấn chu cung hay diện cắt âm đạo còn bướu) → Cần hóa xạ trị đồng thời bổ túc sau mổ.

Cắt cổ tử cung tận gốc + Nạo hạch chậu 2 bên có thể được lựa chọn thay thế cắt tử cung tận gốc với bướu <2cm.

Hay xạ trị đơn thuần: kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị trong (xạ trị áp sát).

Hay xạ trị trong (áp sát) tiền hầu + hầu trị 4-6 tuần sau: cắt tử cung tận gốc và nạo hạch chậu 2 bên + hóa xạ trị bổ túc sau mổ nếu có di căn hạch chậu.

- Giai đoạn tiến xa tại chỗ (IB3, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IVA): hóa xạ trị đồng thời là phác đồ tiêu chuẩn, nếu bệnh nhân không hóa trị được có thể xạ trị đơn thuần.
- Giai đoạn di căn: hóa trị

6. TIỀN LƯỢNG

6.1. Theo dõi sau điều trị

Tái khám mỗi 3 tháng/ lần trong 2 năm đầu; mỗi 6 tháng/ lần trong 3 năm theo; sau đó mỗi năm/ lần sau 5 năm.

6.2. Thời gian tái phát

Đa số các tái phát (80%) xảy ra trong vòng 2-3 năm đầu. Bướu có kích thước lớn thường tái phát sớm hơn bướu có kích thước nhỏ.

6.3. Sống còn 5 năm theo giai đoạn FIGO

Giai đoạn I : 80 –90%

Giai đoạn II : 50 –65%

Giai đoạn III : 25 –35%

Giai đoạn IV : 0 –15%.

6.4. Các yếu tố ảnh hưởng lên tiên lượng

- *Giai đoạn bệnh*: là yếu tố tiên lượng rất quan trọng. Giai đoạn càng trễ, tỉ lệ sống còn càng giảm
- *Kích thước bướu*: yếu tố tiên lượng rất quan trọng, độc lập với giai đoạn. Kích thước bướu càng lớn, tỉ lệ tái phát càng cao, tỉ lệ sống còn càng giảm.
- *Di căn hạch*: là yếu tố tiên lượng rất quan trọng. Di căn hạch làm tăng nguy cơ di căn xa. Vị trí, số lượng, kích thước của hạch di căn đều có ảnh hưởng lên tiên lượng.
- *Xâm nhiễm sâu mô đệm*
- *Xâm nhiễm chu cung*
- *Xâm lấn khoang mạch máu*
- *Giải phẫu bệnh của bướu*: loại không biệt hóa và loại tế bào thần kinh nội tiết (tế bào nhỏ) có tiên lượng xấu.
- *Nồng độ Hb/máu*: thiếu máu giảm hiệu quả của xạ trị.
- *Các yếu tố khác*

Tuổi: một vài tác giả ghi nhận các bệnh nhân dưới 30 tuổi tiên lượng xấu.

Grad mô học: một vài tác giả ghi nhận đối với carcinôm tuyến, grad càng cao thì tiên lượng càng xấu.

7. PHÒNG NGỪA- TÀM SOÁT

7.1. Phòng ngừa

Phòng ngừa nguyên phát là tiêm ngừa vắc xin HPV. Các vắc xin dự phòng nhiễm HPV nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung (típ 16,18) đã được chứng minh là gây đáp ứng miễn dịch tốt, an toàn và hiệu quả cao đã được cấp phép sử dụng từ năm 2006. Các típ HPV 16,18 là 2 típ chính chịu trách nhiệm gây ra khoảng trên 70% các trường hợp ung thư cổ tử cung. Hiện các vắc xin đã được chấp thuận sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia trên toàn thế giới gồm có: vắc xin tứ giá ngừa các bệnh liên quan đến HPV 16,18 và HPV 6, 11 (là nguyên nhân của trên 90% mồng gà hay mụn cóc sinh dục) được chỉ định chính cho phụ nữ từ 9- 26 tuổi (một số quốc gia còn chấp thuận chỉ định cho nữ giới từ 26-45 tuổi và nam giới trẻ 9-26 tuổi); vắc xin nhị giá ngừa HPV típ 16,18 được chỉ định cho nữ giới từ 10-25 tuổi.

Vào năm 2015, vắc xin 9 giá (ngừa 9 típ HPV 6,11, 16,18, 31,33, 45,52, 58) chỉ định tương tự như vắc xin tứ giá (ngừa thêm 5 típ HPV nguy cơ cao) đã được cấp phép lưu hành ở một số quốc gia. Các típ HPV trong vắc xin 9 giá là nguyên nhân của hơn 90% ung thư cổ tử cung và 90% mồng gà hay mụn cóc sinh dục. Chỉ định của vắc xin 9 giá cũng tương tự như vắc xin tứ giá dùng cho phụ nữ hay nam giới từ 9-45 tuổi.

Các vắc xin này được tiêm 3 liều trong vòng 6 tháng (tùy theo loại vắc xin lịch tiêm có thể khác nhau). Khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới là nên tiêm vắc xin sớm. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nếu tiêm ngừa sớm trước 15 tuổi có thể dùng 2 liều cách nhau 6 tháng, còn nếu tiêm ngừa sau 15 tuổi thì phải tuân thủ lịch tiêm ngừa 3 mũi như khuyến cáo.

Các vắc xin dù hiệu quả cao ngừa những típ HPV có trong vắc xin tuy nhiên chưa có loại vắc xin nào ngừa hết cả các típ HPV gây ung thư cổ tử cung. Nguyên tắc hiện nay được khuyến cáo là tiêm ngừa sớm vắc xin nhưng dù có tiêm ngừa vẫn phải tham gia chương trình tầm soát định kỳ.

7.2. Tầm soát và phát hiện sớm

Tầm soát là biện pháp phòng ngừa thứ phát (phòng ngừa cấp 2), giúp phát hiện tổn thương tiền ung thư cổ tử cung, điều trị hiệu quả tổn thương này sẽ ngăn ngừa diễn tiến thành ung thư cổ tử cung xâm lấn.

Giai đoạn tiền ung thư cổ tử cung diễn tiến rất lâu trong biểu mô nên có nhiều cơ hội cho tầm soát và phát hiện sớm. Các xét nghiệm tầm soát nhằm xem có nhiễm HPV nguy cơ cao, có tổn thương tế bào biểu mô (bằng cách lấy và xem hình thái tế bào biểu mô cổ tử cung được đề xuất bởi Papanicolaou (1943) (gọi là xét nghiệm Pap, phết mỏng cổ tử cung-âm đạo) hay quan sát trực tiếp dưới acid acetic rất hiệu quả trong việc tầm soát ung thư.

Hiện các phương pháp tầm soát đã được chứng minh có hiệu quả giúp giảm tần suất và tử suất của ung thư cổ tử cung gồm: 1) tầm soát bằng tế bào học (xét nghiệm Pap); 2) tầm soát bằng xét nghiệm HPV, và 3) tầm soát bằng nhìn trực tiếp cổ tử cung với acid acetic (VIA).

Nên nhớ đây là xét nghiệm tầm soát chứ không phải là chẩn đoán. Nếu tầm soát bất thường hay nghi ngờ cần phải có những xét nghiệm khác giúp xác định chẩn đoán. Tầm soát chỉ có hiệu quả khi những bất thường phát hiện được phải được chẩn đoán xác định và những tổn thương tiền ung thư phải được điều trị hiệu quả.

7.2.1. Tầm soát bằng tế bào học cổ tử cung-âm đạo (xét nghiệm Pap)

Đây là xét nghiệm rất an toàn, đơn giản, dễ thực hiện, chi phí không cao nên được thực hiện ở y tế cơ sở có hiệu quả rất lớn. Chương trình tầm soát tốt sẽ giúp phát hiện ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, giảm tử suất.

Xét nghiệm có thể được thực hiện bằng kỹ thuật truyền thống bằng que gỗ, que gòn, hay kỹ thuật mới (xét nghiệm Pap dựa trên dung dịch).

Độ nhạy trung bình 50-60%, độ đặc hiệu cao 90-95%. Cần thiết phải làm định kỳ nhiều lần để làm giảm tỉ lệ âm tính giả.

Các kết quả được đọc theo phân loại tế bào học theo hệ thống Bethesda (TBS) đã được nêu ở phần tổn thương tiền ung.

7.2.2. Tầm soát bằng xét nghiệm HPV-DNA

Xét nghiệm HPV DNA cho thấy có giá trị dự đoán âm rất cao (xét nghiệm âm tính rất hiếm khi bị ung thư cổ tử cung). Các nghiên cứu cho thấy nếu sử dụng xét nghiệm này có thể giảm tần suất tầm soát (kéo dài thời gian giữa 2 lần tầm soát lên thành 5-10 năm).

Đây là xét nghiệm có độ nhạy cao hơn xét nghiệm Pap trong việc tìm những bất thường ở cổ tử cung từ ASC-US trở lên, độ nhạy có thể lên đến 90%.

7.2.3. Tầm soát bằng nhìn trực tiếp với acid acetic (VIA)

Nhìn trực tiếp cổ tử cung sau khi phết acid acetic cũng được chứng minh là có độ nhạy cao (81%), độ đặc hiệu cao (83%) và giúp giảm tần suất ung thư cổ tử cung xâm lấn. Đây là thủ thuật rất đơn giản, không cần đọc kết quả tế bào, kết quả có ngay nên không bị mất dấu phù hợp với các quốc gia nguồn lực hạn chế nhưng cần phải được huấn luyện thật kỹ tránh xét nghiệm dương tính giả dẫn đến điều trị quá lớn.

7.3. Lịch tầm soát được khuyến cáo

Lịch tầm soát được khuyến cáo của Hội Ung thư và Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (2012)

Đối tượng: tất cả phụ nữ đã quan hệ tình dục

Bắt đầu tầm soát: 21 tuổi

- Từ 21-29 tuổi: Tầm soát bằng tế bào học (xét nghiệm Pap) mỗi 3 năm
- Từ 30-65 tuổi: 2 lựa chọn
 - Tầm soát bằng HPV kèm tế bào học mỗi 5 năm (ưu tiên) hay
 - Tầm soát bằng tế bào học mỗi 3 năm

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

Gần đây nhất (2016), tầm soát ngay từ đầu bằng xét nghiệm HPV DNA đã đề xuất là xét nghiệm chính yếu bắt đầu từ 25 tuổi và mỗi 5 năm tiếp theo. Tuy nhiên, chưa thể áp dụng đại trà ngay nhất là tại các quốc gia đang phát triển khi mà cơ sở hạ tầng cho việc xét nghiệm HPV-DNA hiện vẫn còn thiếu.

7.4. Các xét nghiệm giúp chẩn đoán sớm khi tầm soát bất thường

Chỉ định khi các xét nghiệm tầm soát bất thường (xét nghiệm Pap từ ASC-H trở lên; hay xét nghiệm HPV 16, 18 dương tính) hay có nghi ngờ khi khám phụ khoa.

7.4.1. Soi cổ tử cung và sinh thiết qua soi: nhìn trực tiếp cổ tử cung qua kính soi với hình ảnh tăng sáng, phóng đại giúp đánh giá tình trạng phân bố mạch máu, biểu mô cổ tử cung. Soi cổ tử cung giúp nhìn thấy các tổn thương của cổ ngoài và định hướng cho sinh thiết.

Khi soi kết hợp với xét nghiệm Schiller: bôi lugol lên cổ tử cung giúp thấy vị trí nghi ngờ để làm sinh thiết. Biểu mô gai bình thường tiết ra glycogen, bôi lugol sẽ làm các vùng niêm mạc bình thường thành màu nâu, vùng không tiết glycogen sẽ không nhuộm màu, đó có thể là biểu mô ác tính. Sinh thiết vào chỗ này.

Khi soi có thể bôi acid acetic vào cổ tử cung. Biểu mô bình thường sẽ không thay đổi. Biểu mô bất thường có những protein tiết ra sẽ làm kết tủa acid acetic và có màu trắng đục. Sinh thiết vào chỗ này.

7.4.2. Nạo sinh thiết cổ trong cổ tử cung: khi xét nghiệm Pap cổ trong bất thường hay khi soi cổ tử cung tổn thương lan lên cổ trong, nạo sinh thiết cổ trong giúp đánh giá chính xác độ lan rộng của tổn thương.

7.4.3. Khoét chóp: thủ thuật mang tính chất vừa chẩn đoán, vừa điều trị. Khoét một mẫu mô hình chóp đi từ cổ ngoài, hướng vào cổ trong và phải lấy được vùng chuyển tiếp. Khảo sát giải phẫu bệnh toàn bộ bệnh phẩm của khoét chóp giúp chẩn đoán chính xác ung thư cổ tử cung tại chỗ hay CIN3 (chưa có chỗ nào xâm lấn màng đáy). Nếu thật sự là ung thư cổ tử cung tại chỗ, khoét chóp đủ cũng là điều trị đủ. Ngược lại, nếu có chỗ nào tổn thương đã xâm lấn xuống màng đáy thì chẩn đoán là ung thư cổ tử cung xâm lấn và phải điều trị tiếp.

7.5. Một số vấn đề trong tầm soát ung thư cổ tử cung

Xét nghiệm Pap đã được thực hiện trên 70 năm nay và cho thấy rất có hiệu quả trong việc tầm soát ung thư cổ tử cung. Tuy nhiên ở một số nước, đặc biệt là các nước đang phát triển tần suất ung thư cổ tử cung cũng còn cao và chưa thiết lập được chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung hiệu quả. Các lý do chính được đưa ra là:

Người dân chưa hiểu rõ được lợi ích của việc tầm soát nên không đi tầm soát.

Thiếu phương tiện trang bị cho y tế cơ sở

Thiếu nhân lực đặc biệt là ở tuyến y tế cơ sở.

Muốn triển khai chương trình hiệu quả thì phải:

Tuyên truyền giáo dục y tế cho người dân hiểu rõ lợi ích của việc tầm soát.

Trang bị cho y tế cơ sở: phòng khám phụ khoa, dụng cụ lấy mẫu và xử lý mẫu.

Đào tạo nhân lực gồm: người lấy mẫu và người đọc kết quả tế bào học.

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới thì người lấy mẫu không nhất thiết phải là bác sĩ mà chỉ cần là điều dưỡng, nữ hộ sinh được huấn luyện tốt. Người đọc mẫu không nhất thiết phải là bác sĩ giải phẫu bệnh mà chỉ cần là những kỹ thuật viên tế bào học được huấn luyện. Vấn đề là phải có quy trình nghiêm ngặt và kiểm tra thường xuyên để đảm bảo chất lượng lấy mẫu và đọc kết quả tế bào.

Hiện tại ở một số nước đang phát triển, những nơi không có đủ điều kiện để tầm soát cộng đồng bằng xét nghiệm Pap, nhìn trực tiếp cổ tử cung với acid acetic (VIA) là một lựa chọn hợp lý có thể giúp tăng độ phủ của chương trình tầm soát.

Tương lai sự áp dụng rộng rãi của xét nghiệm HPV-DNA trong tầm soát dù chi phí trang bị ban đầu có cao nhưng tần suất tầm soát giảm, độ nhạy cao, giá trị dự đoán âm rất cao hứa hẹn sẽ tăng đáng kể độ phủ, giảm tần suất và tử suất ung thư cổ tử cung. Phụ nữ đã tiêm ngừa vẫn phải tham gia tầm soát ung thư cổ tử cung.

Tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh, mỗi năm tiếp nhận điều trị trên 1000 ca ung thư cổ tử cung xâm lấn, trong đó khoảng 65% các trường hợp là ở giai đoạn tiến xa với giai đoạn IIB thường gặp nhất. Tuổi trung bình lúc được chẩn đoán từ 50 đến 55 tuổi tùy theo giai đoạn xâm lấn sớm hay giai đoạn tiến xa. Sống còn không bệnh 5 năm đối với giai đoạn IB1 và IB2 tính chung là 88%, giai đoạn IIA1 là 70%, giai đoạn IB3 là 50-60%, giai đoạn IIB là 63%, giai đoạn IIIB là 40%.

KẾT LUẬN

Ung thư cổ tử cung là ung thư có nguyên nhân do HPV, diễn tiến tự nhiên được hiểu rõ, có phương tiện phòng ngừa, tầm soát hiệu quả. Phòng ngừa là tiêm ngừa HPV, tầm soát bằng xét nghiệm tế bào (Pap), xét nghiệm HPV-DNA, nhìn trực tiếp cổ tử cung với acid acetic (VIA). Phối hợp truyền thông giáo dục sức khỏe, y tế cơ sở và y tế chuyên sâu giúp nâng cao hiệu quả phòng ngừa và tầm soát.

Khám lâm sàng và sinh thiết giúp chẩn đoán. Phẫu trị và xạ trị là 2 mô thức điều trị chính. Bệnh giai đoạn sớm có kết quả điều trị tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Erickson B.A., Olawaiye A.B., Bermudes A., et al. Cervix uteri, in *AJCC Cancer staging manual*, 8th edition 2017: 649-659
2. IARC (International Agency for Research on Cancer). Globocan: www.gco.iarc.fr
3. Nayar R, Wilbur DC. The 2014 Bethesda system for reporting cervical cytology, in *The Bethesda system for reporting cervical cytology*. Springer International Publishing Switzerland 2015: XIII-XV
4. Nguyễn Chấn Hùng. Ung thư cổ tử cung, trong *Ung thư học lâm sàng*, xuất bản lần thứ 2 năm 1986, tập 2, trang 191-210.
5. Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng và cộng sự. Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2016. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* 2019, số 5: 23-29.
6. Trần Đặng Ngọc Linh, Nguyễn Chấn Hùng. Kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB bằng xạ trị ngoài gia tốc kết hợp xạ trị trong suất liều cao. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* 2011; 4:
7. Trần Đặng Ngọc Linh, Nguyễn Văn Tiến, Nguyễn Quốc Trục và cs. Kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IIA. *Tạp chí Y học TP HCM* 2008; 12(4):