



## NHỮNG ĐIỂM MỚI TRONG CÁC HƯỚNG DẪN SÀNG LỌC UNG THƯ CỔ TỬ CUNG HIỆN NAY

**BS. Bùi Quang Trung**

*Khoa Phụ Sản Bệnh viện Mỹ Đức*

Những hiểu biết tiến bộ về cơ chế bệnh sinh của ung thư cổ tử cung (CTC), những xét nghiệm (XN) HPV mới, và sự phát triển của các loại vaccine phòng ngừa HPV trong thập kỷ qua đang thay đổi cách thức sàng lọc ung thư CTC. Và như một hệ quả tất yếu, các hướng dẫn sàng lọc được điều chỉnh nhanh chóng, đòi hỏi các nhà lâm sàng phải thường xuyên cập nhật các bằng chứng mới và những lý do cơ bản hỗ trợ cho việc ra đời những hướng dẫn mới này để truyền đạt thông tin đến nhân viên y tế và bệnh nhân một cách đúng đắn nhất.

Bài viết nhằm mục đích xem xét lại các hướng dẫn sàng lọc mới nhất hiện nay, chú ý đến những thay đổi và những điểm mới so với các hướng dẫn cũ, đi kèm với các bằng chứng hỗ trợ mạnh mẽ nhất cho những hướng dẫn mới này.

### SỰ HỢP TÁC VÀ ĐỒNG THUẬN CAO CỦA CÁC TỔ CHỨC

Trong những năm trước, khá nhiều tổ chức đã ban hành các hướng dẫn sàng lọc riêng biệt, đôi khi các hướng

dẫn này có sự đồng thuận với nhau, nhưng đôi khi thì không. Gần đây, lần đầu tiên, một số tổ chức đã ngồi lại hợp tác với nhau để có được sự đồng thuận trong khuyến cáo sàng lọc, đây thực sự là một điều mới mẻ.

Một thời gian ngắn sau khi Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) ban hành hướng dẫn sàng lọc (12/2009), Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS), Hội Soi cổ tử cung và Bệnh học cổ tử cung Hoa Kỳ (ASCCP) và Hội Bệnh lý học lâm sàng Hoa Kỳ (ASCP) đã triệu tập một nhóm chuyên gia để xem xét các bằng chứng hiện có và kết hợp xây dựng một hướng dẫn sàng lọc mới (ACS/ASCCP/ASCP, 2012). Đồng thời, Nhóm chuyên trách về Dịch vụ phòng ngừa Hoa Kỳ (USPSTF) cũng đưa ra một hướng dẫn dựa vào các bằng chứng mới nhất. Cả hai hướng dẫn này cùng được đưa ra vào tháng 03/2012. Đến tháng 11/2012, ACOG tiếp tục ban hành hướng dẫn mới nhất của họ về sàng lọc ung thư CTC và đây cũng là hướng dẫn mới nhất hiện nay trong lĩnh vực này. Nhìn chung, các hướng dẫn mới này có tính đồng thuận rất cao của các hiệp hội, tổ chức (xem Bảng các hướng dẫn sàng lọc ung thư - đính kèm).



## GIÃN KHOẢNG CÁCH SÀNG LỌC

Những thảo luận tiếp theo dưới đây đều dựa trên phân tích các hướng dẫn mới nhất ở trên và các hướng dẫn trước đây của ACS (2002), USPSTF (2003), ACOG (2003) dành cho nhóm dân số chung, không nhắm vào nhóm dân số nguy cơ cao như: tiền căn ung thư CTC, suy giảm miễn dịch, mẹ tiếp xúc diethylstilbestrol (DES) khi mang thai...

### CHỈ BẮT ĐẦU SÀNG LỌC Ở TUỔI 21

Theo những hướng dẫn mới, phụ nữ trẻ dưới 21 tuổi không nên đưa vào chương trình sàng lọc, bất kể tuổi bắt đầu quan hệ tình dục. Đây là một sự thay đổi so với các hướng dẫn cũ (ACS, 2002; USPSTF, 2003; ACOG, 2003) khuyến cáo sàng lọc nên bắt đầu 3 năm sau khi bắt đầu quan hệ đường âm đạo. Mặc dù khuyến cáo này đã được ACOG (2009) đưa ra, nhưng đây là lần đầu tiên nhận được sự đồng thuận của tất cả các tổ chức khác.

**Chứng cứ:** lý do cơ bản xuất phát từ 2 nhóm chứng cứ chính:

- Ung thư CTC xâm lấn hiếm khi xuất hiện trong nhóm tuổi này.
- Sàng lọc có thể gây tác hại nhiều hơn lợi ích thu được. Ví dụ, việc điều trị không cần thiết các tổn thương tiền xâm lấn ở CTC có thể dẫn đến những biến chứng lâu dài như hẹp CTC, sinh non, vỡ ối non trên thai non tháng...

ACS/ASCCP/ASCP (2012) và ACOG (2012) khuyến cáo kéo dài khoảng cách xét nghiệm (XN) tế bào học (TBH) lên mỗi 3 năm ở những phụ nữ 21-29 tuổi. Trong những hướng dẫn trước đó, khoảng cách sàng lọc không có sự thống nhất giữa các tổ chức: ACS (2002) khuyến cáo là mỗi 1-2 năm tùy thuộc vào loại XN TBH; theo ACOG (2003) là mỗi năm, đến năm 2009 thì tăng lên mỗi 2 năm; còn riêng USPSTF (2003) là nhóm đầu tiên đề nghị khoảng thời gian 3 năm.

Đối với phụ nữ 30-65 tuổi, tất cả các hướng dẫn mới khuyến cáo sàng lọc mỗi 5 năm nếu có kết quả kết hợp TBH và HPV cùng âm tính. Tuy nhiên, nếu chỉ XN TBH thì cũng chấp nhận được, nhưng khoảng cách sàng lọc sẽ là mỗi 3 năm.

#### Chứng cứ:

- Các chứng cứ hỗ trợ cho khoảng cách sàng lọc 3 năm ở phụ nữ 21-29 tuổi chủ yếu là từ các mô hình nghiên cứu, không có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào được thực hiện.
- Các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa trong việc phát hiện ung thư CTC khi sàng lọc mỗi 2 năm so với mỗi 3 năm. Đặc biệt, nguy cơ dự đoán ung thư suốt đời của phụ nữ sàng lọc mỗi 3 năm là 5-8 ca mới trên 1.000 phụ nữ so với 4-6 ca nếu sàng lọc mỗi 2 năm. Tương tự, nguy cơ dự đoán tử vong suốt đời do ung thư CTC là giống nhau (khoảng 0,05/1.000 phụ nữ). Nhưng sàng lọc mỗi 2 năm làm tăng tỉ lệ phải soi CTC lên tới 40% so với sàng lọc mỗi 3 năm. Do đó, sàng lọc mỗi 3 năm được xem là thích hợp hơn khi cân bằng được tốt nhất giữa lợi ích và rủi ro cho nhóm tuổi này.
- Việc kết hợp đồng thời XN HPV và TBH làm tăng độ nhạy của sàng lọc, do đó các hướng dẫn mới khuyến cáo kéo dài khoảng thời gian sàng lọc mỗi 5 năm (so với 3 năm như trước đây) trên phụ nữ 30-65 tuổi có

nguy cơ thấp và có kết quả HPV và TBH cùng âm tính. Cụ thể, bổ sung thêm XN HPV cải thiện độ nhạy trong sàng lọc CIN 3, do đó trong các bước tiếp theo của công tác sàng lọc, ít trường hợp CIN 3 hoặc CIN 3+ hay ung thư được phát hiện.

- Các mô hình nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc kết hợp này ở phụ nữ trên 30 tuổi với khoảng cách mỗi 5 năm đưa đến việc phải soi CTC ít hơn mà nguy cơ ung thư cũng tương tự hoặc thấp hơn so với chỉ sàng lọc bằng TBH với khoảng cách 3 năm.

## VAI TRÒ MẠNH MẼ HƠN CỦA XÉT NGHIỆM HPV CHO PHỤ NỮ TRÊN 30 TUỔI

Sự kết hợp XN TBH và HPV đã nhận được đồng thuận mạnh mẽ nhất từ tất cả các tổ chức trong hướng dẫn mới nhất của họ.

Năm 2002, ACS khuyến cáo sử dụng thêm XN HPV như là một chọn lựa bên cạnh XN TBH đơn thuần mỗi 2-3 năm trong chiến lược sàng lọc và nếu cả 2 cùng âm tính thì giãn khoảng cách lên 3 năm. Thời điểm này, XN HPV vẫn chưa được FDA công nhận. Cùng thời điểm đó, USPSTF không đưa ra khuyến cáo nào đồng thuận hay chống đối về HPV. Năm 2003, đến lượt ACOG đưa sự kết hợp này vào chiến lược sàng lọc nhưng khoảng cách là 2 năm nếu cả 2 XN cùng âm tính. Tuy nhiên, đến năm 2009, ACOG đã đưa lên thành khuyến cáo mức độ cao nhất cho việc kết hợp 2 XN này mỗi 3 năm.

Hiện nay ACS/ASCCP/ASCP và ACOG đều khuyến cáo kết hợp TBH và HPV như là chiến lược sàng lọc ưu tiên cho phụ nữ trên 30 tuổi. Tương tự, kết hợp TBH và HPV cũng là khuyến cáo mức độ cao nhất của USPSTF.

### **Chứng cứ:**

- Một số nghiên cứu gần đây cung cấp được những bằng chứng thuyết phục rằng XN HPV có độ nhạy

cao và giá trị tiên đoán âm vượt trội. Điều này giúp nâng cao vai trò của HPV và kéo dài khoảng cách sàng lọc.

- Một nghiên cứu ở Châu Âu (Joint European Cohort study, 2008) trên 24.259 phụ nữ cho thấy nguy cơ 6 năm của CIN 3+ theo sau HPV (-) thấp hơn có ý nghĩa so với theo sau XN TBH (-) (0,27% so với 0,97%).
- Trong một nghiên cứu hồi cứu (Katki và cs., 2011) phân tích dữ liệu từ 330.000 phụ nữ từ 30 tuổi trở lên đã được làm kết hợp XN HPV và TBH trước đó. Kết quả cho thấy kết hợp XN HPV và TBH trong khoảng thời gian 5 năm hoặc 6 năm có giá trị bảo vệ với tổn thương CIN 3+ tốt hơn so với TBH đơn thuần trong khoảng thời gian 3 năm. Ngoài ra, việc kết hợp này làm tăng độ nhạy trong việc phát hiện ung thư tuyến CTC.

## NGỪNG SÀNG LỌC SỚM HƠN

Năm 2002, ACS khuyến cáo ngừng sàng lọc sau tuổi 70. ACOG (2003) thì không giới hạn độ tuổi, đến năm 2009 họ khuyến cáo ngừng sàng lọc ở độ tuổi 65-70. USPSTF (2003) là tổ chức đầu tiên khuyến cáo ngừng sàng lọc sau tuổi 65 (nhưng với chứng cứ mức độ D).

Hiện nay, tất cả những hướng dẫn mới nhất đều khuyến cáo ngừng sàng lọc sau tuổi 65 đối với những phụ nữ có kết quả sàng lọc âm tính thích hợp trước đó, không có tiền căn CIN 2+ trong vòng 20 năm qua, không có nguy cơ cao của ung thư CTC.

### **Bằng chứng:**

- Ở phụ nữ trên 65 tuổi đã được sàng lọc tốt trước đó, số ca ung thư CTC được phát hiện là rất hiếm và CIN 2+ cũng thấp. Theo mô hình toán học (Kulasingam và cs., 2009), cho thấy với 1.000 phụ nữ trong nhóm này, việc tiếp tục kéo dài sàng lọc đến năm họ 90 tuổi chỉ phát hiện được thêm 1,6 trường hợp ung thư CTC

và 0,5 trường hợp tử vong do nguyên nhân này, do đó việc sàng lọc nếu tiếp tục có thể dẫn đến những tổn hại từ việc điều trị quá mức.

- Các nghiên cứu cho thấy, những phụ nữ ở lứa tuổi này nếu có sự nhiễm mới với HPV nguy cơ cao (mặc dù nguy cơ này rất thấp) thì nguy cơ có tổn thương tiến triển đến CIN 3+ là rất thấp.
- Trong khi đó, những phụ nữ có tiền căn điều trị CIN 2+ vẫn còn nguy cơ mắc các tổn thương CIN 3+ cao hơn 5-10 lần. Đó đó, cần phải tiếp tục theo dõi đủ 20 năm.

## KHUYẾN CÁO VỀ SÀNG LỌC SAU KHI ĐÃ TIÊM NGỪA VACCINE HPV

Kể từ khi vaccine HPV được giới thiệu năm 2006, ACOG (2009) là tổ chức đầu tiên đưa ra khuyến cáo về sàng lọc trên phụ nữ đã tiêm ngừa vaccine HPV. Và ngày nay, tất cả các tổ chức ACS/ASCCP/ASCP, ACOG, và USPSTF đã cùng xem xét đến việc phải làm gì ở những phụ nữ đã được tiêm ngừa vaccine HPV. Tất cả các hướng dẫn đều khuyến cáo nên tiếp tục sàng lọc giống như phụ nữ chưa được tiêm ngừa.

### **Bằng chứng:**

- Các loại vaccine HPV được công nhận hiện tại bảo vệ chống lại ung thư CTC, nhưng chỉ chống lại ung thư CTC do HPV type 16 và 18 (chiếm khoảng 70% các

trường hợp ung thư CTC). 30% trường hợp ung thư CTC còn lại do các type HPV gây ung thư khác gây ra thì chưa có vaccine.

- Ngoài ra, có nhiều phụ nữ tiêm ngừa khi đã nhiễm HPV trước đó nên làm giảm hiệu quả của việc tiêm ngừa.

## THỰC HIỆN ĐỊNH TYPE HPV 16/18

ACS/ASCCP/ASCP và ACOG khuyến cáo thực hiện định type HPV 16 hoặc HPV 16/18 là một chọn lựa khác (bên cạnh việc lặp lại XN phối hợp sau 12 tháng) ở những phụ nữ có HPV dương tính nhưng kết quả TBH âm tính. Soi CTC ngay nếu type HPV 16 (+) hoặc HPV 16/18 (+).

### **Bằng chứng:**

- Các XN HPV hiện nay có thể phát hiện được hơn 10 type HPV nguy cơ cao và đa số thường phân thành các "nhóm nguy cơ cao". Tuy nhiên, những XN này không được FDA công nhận, mà chỉ công nhận những XN chỉ phát hiện chuyên biệt cho một loại HPV 16 hoặc HPV 16/18 (tháng 03/2009). Điều này là do nguy cơ của tất cả HPV "nguy cơ cao" không thực sự cao như nhau, trong khi đó, chỉ riêng 2 type HPV 16 và HPV 18 đã chiếm tới hơn 70% các trường hợp ung thư CTC.
- Những nghiên cứu đoàn hệ lớn cho thấy nguy cơ phát triển CIN 3 khoảng 10% trong vòng 1-4 năm nếu nhiễm HPV 16 và trong vòng 2-5 năm nếu nhiễm HPV 18. Nguy cơ này đủ cao để tiến hành ngay soi CTC.
- Gần đây, nghiên cứu ATHENA trên 47.208 phụ nữ cho thấy ở những phụ nữ có HPV 16/18 (+), tỉ lệ CIN 2+ và CIN 3+ lần lượt là 11,4% và 9,8%. Nếu chỉ riêng HPV 16 (+) thì tỉ lệ này là 13,6% (CIN 2+) và 11,7% (CIN 3+).



## KẾT LUẬN

Những chương trình sàng lọc sử dụng rộng rãi từ trước đến nay đã và đang làm giảm một cách rõ rệt bệnh suất cũng như tử suất ung thư CTC. Tuy nhiên, khi đã đẩy được ung thư CTC đi xa khỏi những vị trí hàng đầu gây tử vong phụ nữ thì việc chú ý đến sự cân bằng giữa các yếu tố có lợi và bất lợi của chương trình sàng lọc là một yêu cầu tất yếu.

Những thay đổi và những khuyến cáo mới trong các hướng dẫn sàng lọc mới nhất hiện nay mà chúng ta vừa phân tích không nằm ngoài mục đích trên. Các khuyến cáo mới này được đưa ra một cách kỹ lưỡng dựa vào những bằng chứng có giá trị nhất, mới nhất nhằm tối ưu hóa chương trình sàng lọc nhưng đảm bảo giảm thiểu những tác động bất lợi của sàng lọc, tạo ra những chương trình sàng lọc thân thiện hơn với bệnh nhân.

Chúng ta, những người thực hành lâm sàng tiếp cận trực tiếp với bệnh nhân cần phải nắm rõ những thay đổi, những điểm mới trong các hướng dẫn hiện nay so với các hướng dẫn cũ để có thể vận dụng một cách tốt nhất, góp phần vào công tác đẩy lùi ung thư CTC, đồng thời giảm thiểu chi phí, tăng sự thuận tiện và

khả năng tiếp cận của các chương trình sàng lọc. Trên quan điểm đó, các chương trình sàng lọc ung thư CTC của từng nước cũng có thể được điều chỉnh phù hợp với từng hoàn cảnh cụ thể.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ACOG (2003). Cervical Cytology Screening. ACOG Practice Bulletin No.45. ACOG; 102:417-427.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins - Gynecology (2009). ACOG practice bulletin No.109: Cervical cytology screening. Obstet Gynecol; 114:1409-1420.
3. Committee on Practice Bulletins - Gynecology (2012). ACOG practice bulletin No.131: screening for cervical cancer. Obstet Gynecol; 120:1222-1238.
4. Moyer VA (2012). US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med; 156:880-891.
5. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. (2002). American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin; 52:342-362.
6. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. (2012). American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology: screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol; 137:516-542.
7. US Preventive Services Task Force (2003). Screening for cervical cancer. Recommendations and rationale. Am Fam Physician; 15;67(8):1759-1766.

## CÁC HƯỚNG DẪN SÀNG LỌC UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Dân số	ACS (2002)	USPSTF (2003)	ACOG (2003)	ACOG (2009)	ACS/ASCCP/ASCP (2012)	USPSTF (2012)	ACOG (2012)
<b>Bắt đầu sàng lọc</b>	3 năm sau quan hệ tình dục (QHTD) hoặc 21 tuổi	3 năm sau QHTD hoặc 21 tuổi	3 năm sau QHTD hoặc 21 tuổi	21 tuổi bất kể tuổi bắt đầu QHTD (Khuyến cáo A)	21 tuổi bất kể tuổi bắt đầu QHTD (Khuyến cáo mạnh)	21 tuổi bất kể tuổi bắt đầu QHTD (Khuyến cáo D)	21 tuổi bất kể tuổi bắt đầu QHTD (Khuyến cáo A)
<b>21-29 tuổi</b>	Mỗi năm (Pap truyền thống) hoặc mỗi 2 năm (Pap nhúng dịch)	Mỗi 3 năm	Mỗi năm	Tế bào học (TBH) mỗi 2 năm (Khuyến cáo A)	TBH mỗi 3 năm (Khuyến cáo mạnh)	TBH mỗi 3 năm (Khuyến cáo A)	TBH mỗi 3 năm (Khuyến cáo A)

<b>30-65 tuổi</b>	Mỗi 2-3 năm nếu kết hợp TBH và HPV, sau đó 3 năm nếu cả hai âm tính	Mỗi 3 năm	Mỗi 2-3 năm nếu kết hợp TBH và HPV, sau đó 2 năm nếu cả 2 âm tính	TBH và HPV mỗi 3 năm (Khuyến cáo A)	TBH và HPV mỗi 5 năm (ưu tiên), TBH mỗi 3 năm (chấp nhận được) (Khuyến cáo mạnh)	TBH và HPV mỗi 5 năm hoặc TBH mỗi 3 năm (Khuyến cáo A)	TBH và HPV mỗi 5 năm (ưu tiên), TBH mỗi 3 năm (chấp nhận được) (Khuyến cáo A)
<b>Trên 65 tuổi</b>	Ngưng ở tuổi 70 sau 3 xét nghiệm (XN) TBH âm tính trong vòng 10 năm	Ngưng ở tuổi 65	Không giới hạn độ tuổi ngưng sàng lọc	Ngưng ở tuổi 65-70 sau 3 XN TBH âm tính trong vòng 10 năm (Khuyến cáo B)	Ngưng sau tuổi 65 nếu có kết quả sàng lọc âm tính phù hợp trước đó (*), không có tiền căn CIN 2+ trong vòng 20 năm qua, không có nguy cơ cao ung thư cổ tử cung (CTC)	Ngưng sau tuổi 65 nếu có kết quả sàng lọc âm tính phù hợp trước đó (*), không có nguy cơ cao ung thư CTC (Khuyến cáo D)	Ngưng sau tuổi 65 nếu có kết quả sàng lọc âm tính phù hợp trước đó (*), không có tiền căn CIN 2+ trong vòng 20 năm qua, không có nguy cơ cao ung thư CTC (Khuyến cáo A)
<b>Sau cắt tử cung vì nguyên nhân lành tính, không có tiền căn CIN 2+</b>	Ngưng sàng lọc	Ngưng sàng lọc	Ngưng sàng lọc	Ngưng sàng lọc (Khuyến cáo B)	Ngưng sàng lọc (Khuyến cáo mạnh)	Ngưng sàng lọc (Khuyến cáo D)	Ngưng sàng lọc (Khuyến cáo A)
<b>Sau tiêm ngừa HPV</b>				Tiếp tục sàng lọc như phụ nữ chưa tiêm ngừa (Khuyến cáo C)	Tiếp tục sàng lọc như phụ nữ chưa tiêm ngừa	Tiếp tục sàng lọc như phụ nữ chưa tiêm ngừa	Tiếp tục sàng lọc như phụ nữ chưa tiêm ngừa (Khuyến cáo C)

(\*) Có 3 lần XN TBH âm tính liên tục hoặc 2 lần XN kết hợp âm tính trong vòng 10 năm, với XN gần nhất được thực hiện trong vòng 5 năm trở lại đây.