



CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ VÀ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TRONG THAI KỲ

TS. Phạm Chí Kong

Bệnh viện Phụ nữ TP. Đà Nẵng

MỞ ĐẦU

Hiện nay, có sự gia tăng các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung (CTC) ở các phụ nữ trẻ, có thể do hoạt động tình dục sớm và nhiễm HPV. Tỉ lệ ung thư CTC trong thai kỳ khoảng 1-10/10.000 trường hợp mang thai. Khoảng 30% phụ nữ được chẩn đoán ung thư CTC trong độ tuổi sinh sản và 3% ung thư CTC được chẩn đoán trong thời kỳ mang thai (Palle và cs., 2000).

Thai kỳ được xem là cơ hội để chẩn đoán sớm ung thư CTC bởi vì việc quan sát bằng mắt thường, xét nghiệm tế bào học và khám bằng tay là một phần của chăm sóc tiền sản. Tỉ lệ tế bào học cổ tử cung bất thường ở phụ nữ có thai tương tự ở phụ nữ không mang thai, vào khoảng 5-8%; khoảng 1,2% các trường hợp có tế bào học CTC bất thường sẽ bị ung thư CTC.

Có đủ bằng chứng cho thấy khả năng chẩn đoán ung thư CTC ở thai phụ cao gấp 2-3 lần so với phụ nữ không mang thai (Zemlickis và cs., 1991). Trong hai nghiên cứu ở các phụ nữ có thai bị ung thư CTC, tỉ lệ ung thư CTC giai đoạn I, II, III và IV lần lượt là: 69-83%, 11-23%, 3-8% và 0-3%, trong khi đó tỉ lệ này ở nhóm chúng là 42%, 35%, 21% và 2%. Điều này có thể do việc khám vùng chậu thường xuyên trong chăm sóc tiền sản và có thể các giai đoạn tiến triển sẽ ngăn chặn việc có thai (Zemlickis và cs., 1991; Jones và cs., 1996).

Chẩn đoán và điều trị các tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC ở phụ nữ mang thai là vấn đề khó do những thay đổi sinh lý liên quan đến thai kỳ cũng như do sự hiện diện của thai nhi. Tuổi thai là yếu tố quan trọng nhất trong việc xác định điều trị bảo tồn hay phẫu thuật can thiệp (Tseng và cs., 2012). Mặc dù việc điều trị thường được chỉ định



trong giai đoạn sớm, nhưng trì hoãn 6-12 tuần trong tam cá nguyệt thứ hai để phổi thai nhi trưởng thành được xem là an toàn. Nên thảo luận với bệnh nhân về tân hóa trị liệu bổ trợ trong giai đoạn trì hoãn này.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán ung thư CTC trong thai kỳ dựa vào khám lâm sàng, tế bào học CTC, soi CTC, sinh thiết trực tiếp nếu cần thiết, khoét chớp (chỉ định hạn chế) và chẩn đoán hình ảnh.

TRIỆU CHỨNG

Các dấu hiệu và triệu chứng ung thư CTC ở thai phụ phụ thuộc vào giai đoạn lâm sàng, vào thời điểm chẩn đoán và kích thước tổn thương. Hầu hết các bệnh nhân giai đoạn I không có triệu chứng. Các bệnh nhân có triệu chứng có thể là chảy máu âm đạo bất thường (đa số là ra máu sau giao hợp) hay ra khí hư. Cần đánh giá cẩn thận tất cả các trường hợp ra máu hay ra khí hư bất thường và nên sinh thiết các tổn thương rõ ràng trên lâm sàng. Có thể quan sát toàn bộ vùng chuyển tiếp do sự lộn ra của vùng kết nối biểu mô lát-trụ (thay đổi sinh lý bình thường khi có thai).

GIÁ TRỊ CỦA TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG TRONG THAI KỲ

Sự hiện diện của tế bào lát không điển hình ở phiến đồ CTC trong thai kỳ liên quan một cách đáng kể với tân sinh trong biểu mô CTC. Sự phù hợp giữa tế bào học và

chẩn đoán sau cùng là 55,6% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tin cậy của tế bào học CTC giữa phụ nữ có thai và không có thai.

Mặc dù tế bào học CTC là một xét nghiệm tầm soát có hiệu quả nhưng các nhà tế bào học cần phải biết là bệnh nhân đang có thai. Nồng độ cao estrogen trong thai kỳ gây ra những thay đổi lớn (nhưng bình thường) ở các tuyến và mô đệm CTC và điều này có thể dẫn đến những đánh giá quá mức các tổn thương. Chẩn đoán phân biệt không điển hình tế bào ở phụ nữ có thai và trong giai đoạn hậu sản bao gồm: (i) tăng sản tuyến CTC trong như tăng sản vi tuyến; (ii) những thay đổi của tế bào liên quan đến thai kỳ như lộ tuyến, tế bào rụng, phản ứng Arias-Stella và tế bào nuôi và (iii) các tổn thương tân sinh và tiền ung thư có nguồn gốc từ cả biểu mô lát và tuyến (Chhieng và cs., 2001).

Sự lộn ra ngoài của cổ trong CTC trong thai kỳ thường làm cho niêm mạc cổ trong phát triển ra ngoài, vì vậy việc lấy mẫu sẽ dễ dàng hơn. Tuy nhiên, việc biểu mô tuyến phơi nhiễm thường xuyên với chấn thương và viêm nhiễm có thể dẫn đến những thay đổi phản ứng và tái tạo. Các tế bào trụ tiếp xúc với pH acid của âm đạo gây ra chuyển sản tế bào lát và điều này có thể dẫn đến việc đọc kết quả là loạn sản. Ngoài ra, các tuyến của cổ trong CTC thường có những thay đổi tăng sản và chế tiết do sự kích thích của hormone. Vì thế, các tế bào tuyến thường có những thay đổi tế bào như tổn thương tiền tân sinh hay tân sinh và kết quả là chẩn đoán không điển hình tế bào tuyến có ý nghĩa không xác định (AGUS). Mặc dù có sự chẩn đoán quá mức về tế bào học nhưng tỉ lệ thật sự của AGUS ở phụ nữ có thai tương tự như trong dân số chung là 0,17-1,83, trung bình là 0,6% (Chhieng và cs., 2001).

GIÁ TRỊ CỦA SOI CỔ TỬ CUNG VÀ SINH THIẾT TRONG THAI KỲ

Tất cả các trường hợp có tế bào học CTC bất thường phải được soi CTC. Soi CTC cẩn thận sẽ giúp loại trừ các tổn

thương vi xâm lấn hoặc ung thư xâm lấn và điều này cho phép trì hoãn việc điều trị tích cực đến giai đoạn hậu sản, khi mà các nguy cơ cho mẹ và con đã giảm đáng kể. Tuy nhiên, cần phải có các bác sĩ soi CTC có kinh nghiệm để phân biệt giữa những thay đổi do có thai với các tổn thương bệnh lý.

Những thay đổi mô học trong thai kỳ có thể gây ra sự chuyển sản đáng kể và tăng các hình thái bất thường khi soi CTC cũng như các hình ảnh tương tự như tổn thương ác tính. Các dấu hiệu liên quan đến thai kỳ gồm tăng thể tích CTC, phù mô đệm, tăng sản các tuyến của cổ trong CTC kèm với tăng sản xuất chất nhầy và phản ứng màng rụng. Biểu mô trụ của cổ trong CTC lộn ra cổ ngoài (lộ tuyến) cùng với sự chuyển sản tế bào lát do môi trường acid của âm đạo. Một thuận lợi của những thay đổi sinh lý này là có thể nhìn thấy chỗ tiếp nối biểu mô trụ lát ở 90-100% bệnh nhân. Ngược lại, sự gia tăng mạch máu ở CTC có thể làm tăng quá mức phản ứng chuyển sản gai chưa trưởng thành (immature metaplastic epithelium) đối với acid acetic và tạo ra hình ảnh mạch máu có thể nhầm lẫn với tổn thương nghi ngờ và tổn thương mức độ nặng.

Một thay đổi đặc trưng là phản ứng màng rụng của mô đệm, thường biểu hiện ở sâu trong mô đệm CTC nên khó thấy khi soi CTC. Tuy nhiên, phản ứng này có thể lan rộng ra và thậm chí có thể tạo nên các tổn thương dạng polyp, có màu vàng và không được bao phủ bởi biểu mô lát. Cần phân biệt chúng với các polyp thường gặp của cổ trong CTC.

Soi CTC có độ phù hợp, đánh giá quá mức và đánh giá nhẹ hơn so với chẩn đoán cuối cùng là 72,6%, 17,6% và 9,8%. Độ tin cậy của soi CTC và sinh thiết không liên quan đến tình trạng mang thai. Bởi vì mục đích quan trọng nhất của soi CTC là loại trừ ung thư xâm lấn và có những hình ảnh "giả" khi soi CTC nên điều quan trọng là sinh thiết CTC (Baldauf và cs., 1995).

Sinh thiết CTC dưới soi CTC trong thai kỳ là một phương pháp an toàn, chính xác và tin cậy. Sự phù hợp giữa các

đặc điểm mô học của sinh thiết trực tiếp với chẩn đoán cuối cùng là 83,7%. Nguy cơ chảy máu là 1-3% và có thể gây sinh non.

Khoét chớp CTC là một thủ thuật hạn chế trong thời gian mang thai vì liên quan đến các biến chứng cho cả mẹ và con, thường được chỉ định khi tổn thương ở cổ ngoài và với mục đích chẩn đoán chứ không phải điều trị bởi vì tỉ lệ sót tổn thương cao. Các chỉ định khoét chớp ở phụ nữ không mang thai không áp dụng được cho phụ nữ có thai. Chỉ có một chỉ định duy nhất khoét chớp trong thai kỳ là để xác định hay loại trừ các tổn thương vi xâm lấn hay xâm lấn để chẩn đoán chính xác hơn, từ đó không làm thay đổi thời điểm hay cách thức sinh. Vì vậy, khoét chớp trong thai kỳ được chỉ định trong những trường hợp có bằng chứng rõ ràng hay nghi ngờ ung thư xâm lấn khi sinh thiết và/hoặc soi CTC (hay phiến đồ CTC có tổn thương mức độ cao và không phù hợp với soi CTC). Đối với các trường hợp còn lại, khoét chớp được trì hoãn đến giai đoạn hậu sản. Các biến chứng thường gặp nhất là chảy máu (5-15%), sẩy thai tự nhiên (25%), chuyển dạ / sinh non và nhiễm trùng. Nguy cơ chảy máu nặng gia tăng cùng với tuổi thai: không đáng kể trong tam cá nguyệt thứ nhất, 5% trong tam cá nguyệt giữa và 10% trong tam cá nguyệt thứ ba. Sẩy thai trong tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai là 7-50%, sinh non 12% (đặc biệt là khoét chớp vào giai đoạn cuối của thai kỳ). Để giảm nguy cơ sẩy thai và chảy máu, thời điểm phù hợp để khoét chớp là tam cá nguyệt thứ hai, thường là 14-20 tuần (Van Calsteren và cs., 2005).

Nạo ống CTC không được khuyến cáo trong thai kỳ vì nguy cơ ối vỡ non.

ĐIỀU TRỊ

Các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung trong thai kỳ

Đối với các trường hợp tân sinh trong biểu mô CTC được xác định và nhìn thấy rõ ràng (trên phiến đồ CTC, soi CTC và sinh thiết), có thể theo dõi mỗi 6-8 tuần bằng tế



bào CTC và soi CTC. Hiếm khi cần phải sinh thiết ngoại trừ trường hợp soi CTC nghi ngờ có sự tiến triển đến giai đoạn xâm lấn. Tám tuần sau hậu sản, đánh giá lại bệnh nhân bằng tế bào học CTC, soi CTC, sinh thiết và can thiệp ở mức độ trung bình (áp lạnh hay cắt bỏ tổn thương) nếu như đã xác định được chẩn đoán (điều trị hai bước) hoặc cắt bằng loop ở vùng chuyển tiếp đối với CIN 2/3 (điều trị một bước). Đối với điều trị hai bước, cần phải tư vấn bệnh nhân về tầm quan trọng của việc theo dõi bởi vì nguy cơ mất dấu trong giai đoạn hậu sản là 6-33% (Van Calsteren và cs., 2005).

Các tổn thương tân sinh trong biểu mô có thể được chẩn đoán và khoét chớp để loại trừ bệnh lý vi xâm lấn hay xâm lấn. Tuy nhiên, cần phải nhớ rằng khoét chớp trong thai kỳ có tỉ lệ sót tổn thương cao và có thể cần phải tái điều trị trong giai đoạn hậu sản (Sơ đồ 1).

Rất hiếm gặp sự tiến triển của tổn thương tiền ác tính đến giai đoạn vi xâm lấn hay xâm lấn trong thời gian mang thai (Hunter và cs., 2008). Tuy nhiên, một vài nghiên cứu cho thấy các tổn thương mức độ cao có khả năng tồn tại lâu dài. Điều này cho thấy sự cần thiết của việc theo dõi bằng tế bào học và soi CTC trong suốt thai kỳ (vào khoảng 20-30 tuần) và giai đoạn hậu sản (sau 6 tuần) (Apgar và cs., 2009). Lưu đồ 1 trình bày kế hoạch điều trị tân sinh trong biểu mô CTC ở các phụ nữ mang thai (Tseng và cs., 2012).

Ung thư cổ tử cung trong thai kỳ

Đối với ung thư CTC trong thai kỳ, việc điều trị phụ thuộc vào tuổi thai, giai đoạn bệnh, kích thước tổn thương,

mong muốn giữ thai của bệnh nhân và nhu cầu sinh sản sau này (Van Calsteren K và cs., 2005).

Việc đánh giá chính xác giai đoạn bằng các phương tiện hình ảnh là cần thiết và khả thi, tuy nhiên cần chú ý đến tình trạng có thai. Tránh sử dụng tia X, chụp cắt lớp. Siêu âm và chụp cộng hưởng từ được chỉ định để phân chia giai đoạn ung thư trong thai kỳ. Siêu âm được dùng để đánh giá gan và sự liên quan của hệ niệu dục. Cộng hưởng từ được dùng để đánh giá thể tích khối u, sự di căn đến các cơ quan lân cận, di căn hạch. Do chưa xác định rõ ràng tính an toàn của MRI trong thai kỳ nên các tác giả không khuyến cáo sử dụng kỹ thuật này trong tam cá nguyệt thứ nhất.

Một phân tích gộp (gồm 27 nghiên cứu) đã so sánh các phương thức điều trị bảo tồn đối với các tổn thương tân sinh trong biểu mô CTC hay ung thư CTC xâm lấn giai đoạn sớm. Kết quả cho thấy khoét chớp bằng dao liên quan đến sinh non (RR=2,5), trọng lượng sơ sinh thấp (RR=2,53) và mổ lấy thai (RR=3,17). Khoét chớp bằng vòng loop liên quan đến sinh non (RR=1,7), trọng lượng sơ sinh thấp (RR=1,82) và ối vỡ non (RR=2,69). Khoét chớp bằng laser cho tỉ lệ tương tự nhưng không liên quan đáng kể đến sinh non (Giacalone và cs., 1999).

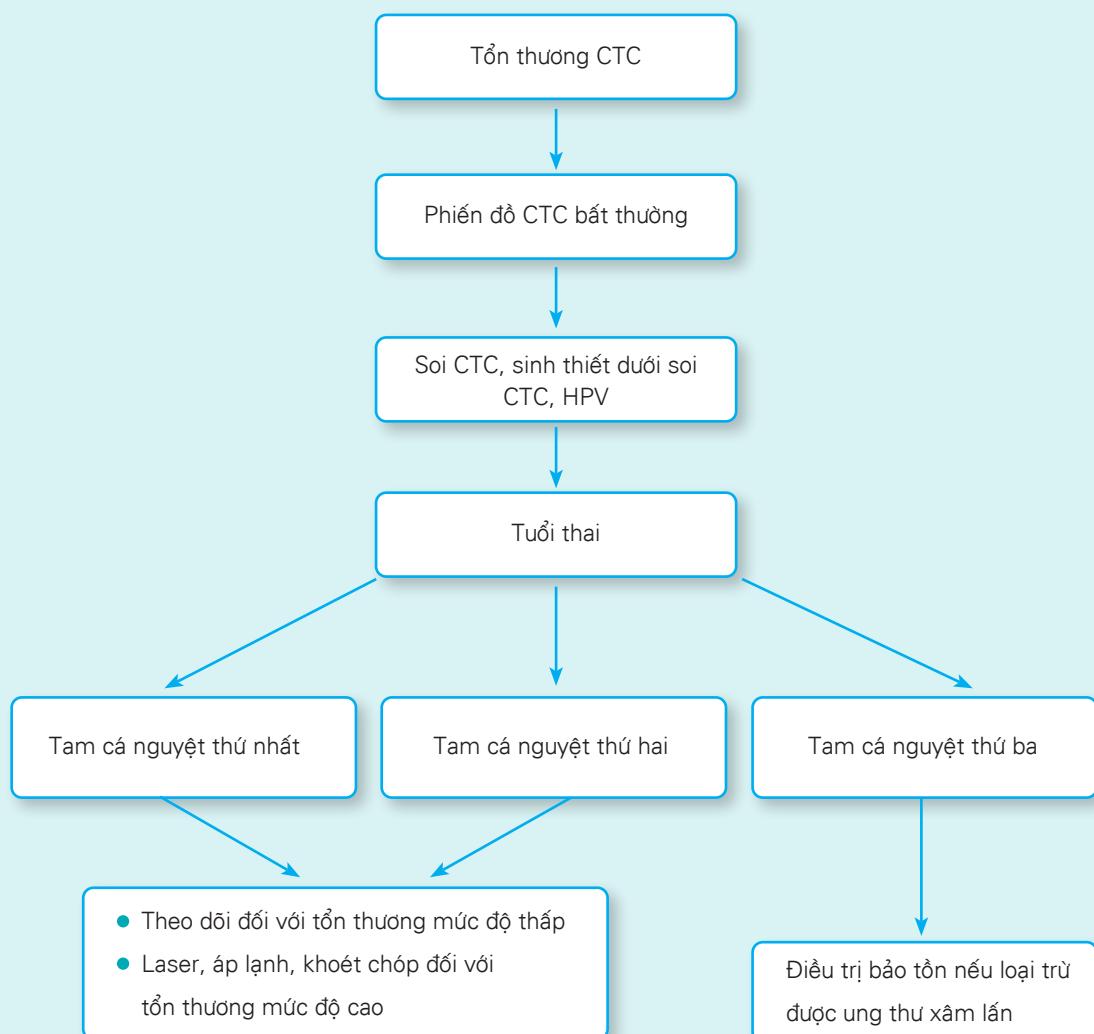
KẾT LUẬN

Điều trị các bất thường CTC ở phụ nữ mang thai nhìn chung cũng tương tự ở phụ nữ không có thai. Soi CTC có mục đích chính là loại trừ các tổn thương xâm lấn vì điều trị bảo tồn là phương thức thường được chỉ định đối với các tổn thương tiền xâm lấn. Một chỉ định duy nhất của khoét chớp CTC trong thai kỳ là để xác định hay loại trừ tổn thương vi xâm lấn hay xâm lấn nhằm mục đích thay đổi thời điểm hay cách thức sinh. Rất hiếm khi gặp ung thư CTC trong thai kỳ. Việc điều trị tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, tuổi thai, mong muốn giữ thai của bệnh nhân. Mặc dù việc điều trị thường được chỉ định trong giai đoạn sớm, nhưng trì hoãn 6-12 tuần trong tam cá nguyệt thứ hai để phôi thai nhi trưởng thành được xem là an toàn. Nên thảo luận với bệnh nhân về tân hóa trị liệu bổ trợ

trong giai đoạn trì hoãn này. Mổ lấy thai là cách thúc sinh thường được lựa chọn. Tiết lượng ung thư CTC trong thai kỳ tương tự như ở phụ nữ không mang thai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, et al. (2009). Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. American Family Physician; 80,147-155.
2. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J & Philippe E (1995). Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 62,31-36.
3. Chhieng DC, Elgert P, Cangiarella JF & Cohen JM (2001). Significance of AGUS Pap smears in pregnant and postpartum women. Acta Cytol; 45,294-299.
4. Giacalone PL, Laffargue F, Aligier N, et al. (1999). Randomized study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision. Gynecologic Oncology; 73,356-360.
5. Hunter MI, Monk BJ & Tewari KS (2008). Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 199,3-9.
6. JonesWB, Shingleton HM, Russell A, et al. (1996). Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. Cancer; 77,1479-1488.
7. Palle C, Bangsbøll S & Andreasson B (2000). Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand; 79,306-310.
8. Tseng YY, Bastu E, Gungor-ugurlucan F (2012). Management of precancerous lesions prior to conception and during pregnancy: a narrative review of the literature. European Journal of Cancer Care; 21,703-711.
9. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F (2005). Cervical neoplasia during pregnancy: Diagnosis, management and prognosis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology; 19(4):611-630.
10. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. (1991). Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. J Clin Oncol; 9,1956-1961.



Sơ đồ 1. Xử trí tổn thương tiền ung thư CTC trong thai kỳ