



## GIÁ TRỊ CỦA NHỮNG HÌNH ẢNH MỚI TRONG DỰ ĐOÁN TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG MỨC ĐỘ CAO

**BS. CKI. Bùi Quang Trung**

*Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức*

Đến nay, dù đã có rất nhiều tiến bộ trong công tác phòng chống và điều trị ung thư cổ tử cung (CTC) nhưng đây vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe phụ nữ ở Việt Nam cũng như trên toàn cầu (Bộ Y tế, 2011; WHO, 2014). Dù các số liệu thống kê ở nước ta vẫn còn chưa được đầy đủ, nhưng năm 2010, cả nước có 5.664 phụ nữ mắc ung thư CTC và tỉ lệ mắc mới là 13.6/100.000 phụ nữ (Bộ Y tế, 2011). Trên bản đồ ung thư CTC thế giới, tỉ lệ mắc bệnh và tử vong ở Việt Nam vẫn nằm trong mức cao (WHO, 2014). Lý do chính là vì ở nước ta còn thiếu các chương trình dự phòng, phát hiện và điều trị sớm ung thư CTC hiệu quả hay do thiếu sự đầu tư đồng bộ cho tất cả các chương trình này (WHO, 2013; WHO, 2014). Do đó, ung thư CTC thường

chỉ được phát hiện khi đang tiến triển ở giai đoạn muộn và lúc đó, các biện pháp can thiệp điều trị thường không hiệu quả và tỉ lệ tử vong cao là điều tất yếu xảy ra (Bộ Y tế, 2011; WHO, 2014).

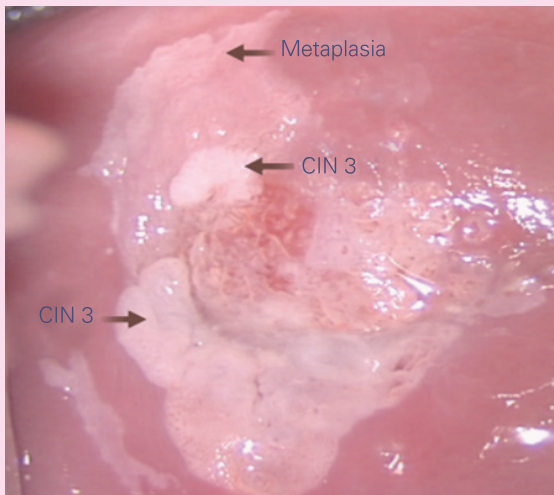
Hàng năm, trên thế giới có rất nhiều hướng dẫn, khuyến cáo được đưa ra, nhưng chỉ tập trung vào xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV, không có hướng dẫn nào đưa ra tập trung vào kỹ thuật soi CTC. Trong khi trên thực tế lâm sàng, soi CTC là một công cụ quan trọng trong bước dự phòng thứ cấp ung thư CTC (Bộ Y tế, 2011).

Thực hành lâm sàng soi CTC ở nước ta thường dựa vào

các hình ảnh vết trắng (aceto white), chấm đấy, hay lát đá... để đánh giá mức độ của tổn thương ở CTC và cho thấy có nhiều giá trị (Trần Thị Phương Mai, 2007; Châu Khắc Tú, 2011). Tuy nhiên, theo thời gian, y văn thế giới còn giới thiệu thêm những hình ảnh mới có nhiều ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ tổn thương CTC. Bài viết ngắn này xin được giới thiệu những hình ảnh đó.

## DẤU HIỆU “INNER BORDER”

Dấu hiệu “inner border” là một đường ranh giới rõ rệt phân chia giữa vùng trắng dày và mỏng trong cùng một tổn thương (Hình 1). Dấu hiệu này được bác sĩ phụ khoa người Đức Scheungraber và cộng sự nghiên cứu và đưa ra. Trong nghiên cứu hồi cứu được đăng trên Journal of Lower Genital Tract Disease, trong số 947 phụ nữ có các bất thường được tìm thấy ở CTC thì tỉ lệ xuất hiện của dấu hiệu “inner border” ở những phụ nữ có vùng chuyển tiếp không điển hình là 7,6% (53/695). Khoảng 70% trong số này có kết quả mô học của tổn thương ở CTC là CIN 2 hay CIN 3. Độ nhạy của dấu hiệu “inner border” trong việc phát hiện CIN 2 hay CIN 3 là 20% và độ đặc hiệu lên đến 97%. Với một bệnh nhân có dấu hiệu “inner border” thì khả năng CTC có tổn thương



Hình 1. Trong vùng trắng có 2 vùng trắng dày hơn vùng xung quanh, có ranh giới rõ rệt (dấu hiệu “inner border”). Kết quả mô học vùng trắng dày là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehns-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border - a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). J Low Genit Tract Dis; 13: 1-4)

mức độ CIN 2 hay CIN 3 là  $OR=7,7$  (95% CI 4,2-14,3). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy sự xuất hiện của dấu hiệu này không liên quan với bất cứ type HPV nguy cơ cao nào. Tuy nhiên, CIN 2 hay CIN 3 mà CTC có dấu hiệu “inner border” thường xuất hiện ở bệnh nhân dưới 35 tuổi (Scheungraber và cs., 2009a). Như vậy, dấu hiệu “inner border” tuy hiếm gặp nhưng lại rất đặc hiệu cho CIN 2 hay CIN 3 ở phụ nữ trẻ.

Trong một nghiên cứu của Vercellino và cộng sự đến từ Đức, đăng trên Obstetrics & Gynecology số tháng 03/2013 phân tích kết quả soi CTC và kết quả giải phẫu bệnh lý của 335 bệnh nhân cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của dấu hiệu “inner border” trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 20%, 99%, 97,9% và 34,8%. Các tác giả còn phân tích về tỉ số khả dĩ dương (LR+) và tỉ số khả dĩ âm (LR-). LR+ cao (lớn hơn 10), là 20,3 – tức là khả năng cao bị CIN 2/3 khi CTC có dấu hiệu “inner border”. Tuy nhiên, khi không có dấu hiệu này thì khả năng CTC bị CIN 2/3 chỉ giảm ở một mức độ không đáng kể, với LR- bằng 0,81 (lớn hơn 0,5) (Vercellino và cs., 2013).

Cũng trong một nghiên cứu tương tự được công bố sau đó với cỡ mẫu lớn hơn, Vercellino và cộng sự cũng cho thấy kết quả tương đương. Lần này, với cỡ mẫu 444 bệnh nhân, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của dấu hiệu “inner border” trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 19,3%, 99,2%, 98,3% và 35,8%. LR- cũng là 0,81, tuy nhiên, LR+ thậm chí còn cao hơn là 26,7 (Vercellino và cs., 2015).

## DẤU HIỆU “RIDGE”

Một dấu hiệu khác cũng được Scheungraber cùng cộng sự nghiên cứu và đưa ra là dấu hiệu “ridge” – một chỗ mờ đục nhô lên tại vùng vết trắng bên trong vùng chuyển tiếp (Hình 2). Trong kết quả của nghiên cứu được thiết kế tương tự nghiên cứu về dấu hiệu “inner border”, các tác giả cho thấy có 83/592 bệnh nhân (14%) có dấu hiệu “ridge”. Xem xét kết quả giải

phẫu bệnh lý có 53/83 trường hợp bị CIN 2/3, chiếm 63,8%. Độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc phát hiện CIN 2/3 là 33,1% và 93,1%. Đặc biệt, nghiên cứu còn cho thấy dấu hiệu "ridge" xuất hiện ở phụ nữ trẻ nhiều hơn ở phụ nữ lớn tuổi ( $P < 0,001$ ) và liên quan với việc nhiễm HPV 16 ( $P < 0,001$ ) (Scheungraber và cs., 2009b). Như vậy, dấu hiệu "ridge" là một chỉ điểm đặc biệt cho CIN 2/3 ở phụ nữ trẻ và liên quan với nhiễm HPV 16.

Trong nghiên cứu của Vercellino và cộng sự vào năm 2013, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm của dấu hiệu "ridge" trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 52,5%, 96,4%, 96,8% và 46,6%. LR+ là 13,2, tương ứng khả năng cao bị CIN 2/3 khi có dấu hiệu "ridge". Trong khi đó, LR- là 0,49 – có nghĩa là khả năng CTC bị CIN 2/3 chỉ giảm ở mức nhẹ khi không có dấu hiệu "ridge". Đây cũng là dấu hiệu duy nhất trong nghiên cứu cho thấy có liên quan đến độ tuổi dưới 35 ( $P < 0,05$ ) (Vercellino và cs., 2013).

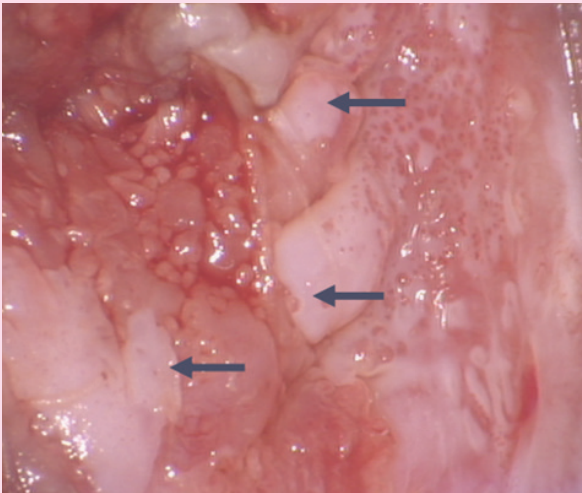
Trong nghiên cứu tương tự được công bố vào năm 2015, Vercellino và cộng sự cũng cho thấy kết quả tương

ương. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của dấu hiệu "ridge" trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 53,1%, 93,5%, 94,7% và 47,6%. LR- là 0,5, trong khi đó, LR+ là 8,2 – nghĩa là khả năng bị CIN 2/3 khi CTC có dấu hiệu "ridge" chỉ ở mức trung bình (Vercellino và cs., 2015).

## DẤU HIỆU "RAG"

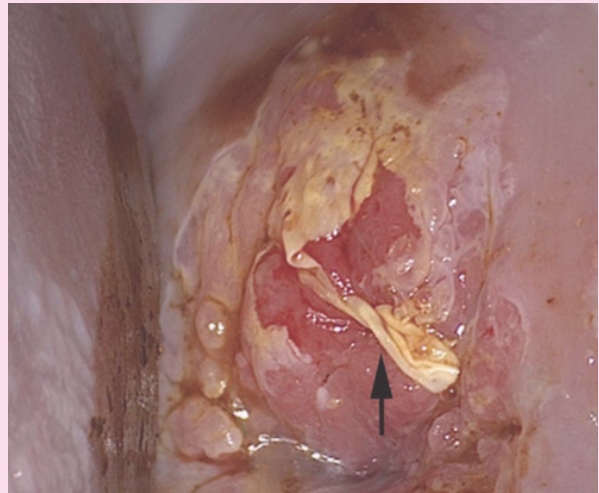
Bên cạnh việc nghiên cứu về giá trị của hai dấu hiệu trên, nhóm của Vercellino và cộng sự cũng phát hiện và tập trung nghiên cứu về một dấu hiệu khác được cho là cũng có liên quan đến CIN 2/3. Đó là dấu hiệu "rag" được mô tả là một mảnh biểu mô trắng nhỏ bị bong ra do tác động cơ học lên CTC (lúc lấy mẫu xét nghiệm tế bào học, HPV hay khi bôi dung dịch acid acetic, Lugol) (Hình 3) (Vercellino và cs., 2013).

Trong kết quả nghiên cứu của mình, Vercellino và cộng sự cho thấy giá trị cao của dấu hiệu "rag" trong việc phát hiện CIN 2/3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm lần lượt là 38,4%, 96%, 95,7% và 40,2%. LR+ là 9,7, trong khi LR- là 0,6 – có nghĩa là khi



Hình 2. Vị trí các mũi tên là các vùng trắng đục, nhô cao hơn bề mặt xung quanh (dấu hiệu "inner border"). Kết quả mô học là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Koenig U, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009b). The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women. *J Low Genit Tract Dis*; 13:13-16)



Hình 3. Mảnh biểu mô lát trắng đục (mũi tên đen) bong ra trong lúc soi CTC. Kết quả mô học là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border - a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia [cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3]. *J Low Genit Tract Dis*; 13:1-4)

có dấu hiệu “rag” thì khả năng bị CIN 2/3 chỉ ở mức trung bình, nhưng khi không có dấu hiệu này thì khả năng bị CIN 2/3 chỉ giảm không đáng kể (Vercellino và cs., 2013). Trong nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn sau đó, vai trò của dấu hiệu này biểu hiện rõ ràng hơn với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm đều cao hơn (40,7%, 96,4%, 96,1% và 42,5%), LR-tương tự, bằng 0,62. Tuy nhiên, LR+ cao hơn, là 11,3 – nghĩa là khi có dấu hiệu này thì khả năng bị CIN 2/3 cao (Vercellino và cs., 2015).

## GIÁ TRỊ KẾT HỢP

Qua các kết quả ở trên, có thể thấy dù khả năng tiên đoán âm tính của cả ba dấu hiệu “inner border”, “ridge” và “rag” đều không tốt với LR- thay đổi 0,49-0,81. Nhưng với LR+ cao, các dấu hiệu mới này đều có giá trị cao trong việc tiên đoán tổn thương CIN 2/3, mà “inner border” là dấu hiệu giá trị nhất với LR+ 20,3-26,7. Và thực tế thì chúng ta tập trung nhiều đến LR+ hơn LR-, vì LR+ có ý nghĩa quan trọng hơn đến việc chẩn đoán bệnh (Vercellino và cs., 2013, Vercellino và cs., 2015).

Khi phân tích kết hợp các dấu hiệu này với nhau, kết quả trong nghiên cứu của Vercellino và cộng sự (2013) cho thấy với sự xuất hiện của ít nhất một trong ba dấu hiệu kể trên thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm đối với CIN 2/3 lần lượt là 77,8%, 93%, 96,2%, 63%. LR+ và LR- tương ứng là 11,2 và 0,2 – có nghĩa là khi xuất hiện ít nhất một trong số các dấu hiệu trên thì khả năng CTC bị tổn thương CIN 2/3 là cao, còn khi không có sự hiện diện của bất cứ dấu hiệu nào thì khả năng CTC bị tổn thương CIN 2/3 giảm ở mức trung bình (Vercellino và cs., 2013).

Các tác giả còn cho thấy một bệnh nhân nếu có hai trong ba dấu hiệu trên sẽ có khả năng cao hơn bị CIN 2/3 với độ đặc hiệu lên tới 98% (94,59-99,83). LR+

cũng cao hơn (14,6) – có nghĩa là khi xuất hiện hai trong ba dấu hiệu trên thì khả năng CTC bị tổn thương CIN 2/3 là cao hơn (Vercellino và cs., 2013).

Trong nghiên cứu vào năm 2015, Vercellino và cộng sự còn đánh giá giá trị của các dấu hiệu được coi là những dấu hiệu “cổ điển” trong việc tiên đoán khả năng bị CIN 2/3. Cụ thể, các hình ảnh lát đá thô (12,4%), chấm đáy thô (3,6%), vết trắng bắt màu nhanh (40/6%), vết trắng dày (83,9%), bờ tổn thương sắc nét (65,2%), không bắt màu Lugol (84,5%) và bạch sản (1,3%) xuất hiện với các tỉ lệ khác nhau ở bệnh nhân bị CIN 2/3. Tuy nhiên, trong các dấu hiệu này, chỉ có hình ảnh vết trắng dày (LR+ là 2,99 (2,3-3,9)) và không bắt màu Lugol (LR+ là 2,81 (2,2-3,6)) là có giá trị LR+ cao nhất. Nhưng giá trị LR+ dưới 5 cho thấy dù có sự hiện diện của hai dấu hiệu này thì khả năng bị CIN 2/3 là thấp và cũng khó phân biệt giữa CIN 2/3 với CIN 1 hay CTC bình thường (Vercellino và cs., 2015). Như vậy, có thể thấy các dấu hiệu mới có giá trị hơn những dấu hiệu “cổ điển” trong việc tiên đoán khả năng bị CIN 2/3.

## KẾT LUẬN

Với những giá trị đã được chứng minh, dấu hiệu “inner border” và dấu hiệu “ridge” đã được Liên đoàn Quốc tế về Soi CTC và Bệnh lý CTC (IFCPC) đưa vào bảng danh pháp mới IFCPC (2011) thay thế cho các bảng danh pháp được sử dụng trước đó và khuyến cáo sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán, điều trị cũng như nghiên cứu về bệnh lý CTC (Bornstein và cs., 2012).

Qua những thông tin được cung cấp qua bài viết này, chúng ta thấy sự cần thiết của công tác huấn luyện để nhanh chóng đưa việc áp dụng giá trị của những hình ảnh mới này trong thực hành soi CTC. Từ đó, sẽ giúp nâng cao hơn nữa hiệu quả của soi CTC – một công cụ quan trọng trong bước dự phòng thứ cấp ung thư CTC, ở việc phát hiện các tổn thương mức độ cao cần phải điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M et al. (2012). Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*; 120:166-172.
2. Châu Khắc Tú NVQH (2011). Soi cổ tử cung. In Châu Khắc Tú NVQH (ed) *Ung thư cổ tử cung - Từ dự phòng đến can thiệp sớm*. Nhà xuất bản Đại học Huế, Huế.
3. Hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thứ cấp ung thư cổ tử cung (2011). Bộ Y tế.
4. Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). *J Low Genit Tract Dis*; 13:1-4.
5. Scheungraber C, Koenig U, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009b). The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women. *J Low Genit Tract Dis*; 13:13-16.
6. Trần Thị Phương Mai DTC, Nguyễn Đức Vy, Đinh Xuân Túu (2007). Soi cổ tử cung phát hiện sớm ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Vercellino G, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Malak A-H, Schneider A and Böhmer G (2015). Clinical relevance of objectifying colposcopy. *Arch Gynecol Obstet*; 291:907-915.
8. Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, Schneider A and Bohmer G (2013). Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*; 121:624-631.
9. WHO (2013). Comprehensive cervical cancer prevention and control - a healthier future for girls and women. WHO guidance note.
10. WHO (2014). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd edition.



Kính gửi quý hội viên,

American Journal of Obstetrics and Gynecology và Obstetrics and Gynecology (green journal) là 2 tạp chí uy tín cập nhật nhiều bài viết, nghiên cứu trong lĩnh vực sản phụ khoa.

Nhằm đáp ứng nhu cầu tìm hiểu và cập nhật thông tin mới, kiến thức chuyên ngành của quý hội viên phục vụ mục đích học tập, làm việc, nghiên cứu qua các bài viết được xuất bản bởi 2 tạp chí trên, HOSREM sẽ triển khai Dịch vụ "Tra cứu tài liệu tham khảo chuyên ngành online".

Tuần đầu tiên mỗi tháng, chúng tôi sẽ gửi danh mục các bài báo mới của các tạp chí trên đến các hội viên qua e-mail. Bài tóm tắt (abstract) của mỗi bài báo được đăng tải trên website HOSREM trong chuyên mục **THƯ VIỆN**.

Nếu có nhu cầu tra cứu bài toàn văn (fulltext), quý hội viên vui lòng đến trực tiếp Văn phòng HOSREM để xem online và có thể in ấn (tại chỗ) các tài liệu này.

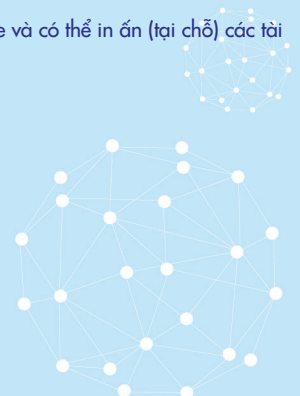
Qui định khi sử dụng Dịch vụ "Tra cứu tài liệu tham khảo chuyên ngành online":

- Là hội viên HOSREM.
- Tham khảo tất cả các bài báo của 2 tạp chí trên trực tiếp tại Văn phòng HOSREM.
- In tối đa 5 bài báo/lần (nếu nhiều hơn thì tính phí 100.000đ/bài).
- Không lưu bài toàn văn trên USB hay gửi bài báo qua e-mail.

Chúng tôi tin rằng 2 tạp chí trên sẽ là những tài liệu hữu ích đến quý hội viên!

Trân trọng,

Văn phòng HOSREM





## HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN và VÔ SINH TP HCM (HOSREM)

### Sứ mệnh

HOSREM thúc đẩy và thực hiện các hoạt động đào tạo liên tục nhằm không ngừng nâng cao năng lực chuyên môn của nhân viên y tế trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản.

### Tầm nhìn

Nỗ lực xây dựng HOSREM thành một tổ chức tin cậy, thân thiết, cùng chia sẻ kiến thức và kinh nghiệm, nâng cao năng lực chuyên môn nhằm chăm sóc sức khỏe sinh sản cho cộng đồng với chất lượng ngày càng cao.

### Các giá trị cơ bản

Tri thức, sáng tạo, mẫu mực, tiên phong, trách nhiệm và nhân bản.