

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SOI CỔ TỬ CUNG Ở NHỮNG BỆNH NHÂN CÓ TẾ BÀO ÂM ĐẠO CỔ TỬ CUNG BẤT THƯỜNG NHIỄM HUMAN PAPILOME VIRUS TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Cung Thị Thu Thủy*, Hồ Thị Phương Thảo**

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu kết quả soi cổ tử cung (CTC) ở những bệnh nhân có tế bào âm đạo cổ tử cung bất thường nhiễm Human papillome virus (HPV) tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2011. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang gồm 154 Bệnh nhân tế bào âm đạo cổ tử cung bất thường, có xét nghiệm chẩn đoán HPV được soi cổ tử cung. **Kết quả:** 28,6% trường hợp có kết quả soi cổ tử cung không thấy hình ảnh bất thường; 65,6% soi cổ tử cung có hình ảnh bất thường, Tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm soi CTC không thấy hình ảnh bất thường là 38,6%, ở nhóm soi CTC thấy hình ảnh bất thường là 62,4% và ở nhóm nghi ngờ ung thư xâm lấn là 100%; Những bệnh nhân nhiễm HPV kết quả Soi CTC có hình ảnh bất thường chiếm tỷ lệ (80,9%) cao hơn nhiều so với tỷ lệ những bệnh nhân soi CTC không thấy bất thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Tỷ lệ nhiễm HPV của các nhóm tăng dần theo mức độ nặng của kết quả soi cổ tử cung và hình ảnh soi CTC bất thường có liên quan đến nhiễm HPV

Từ khóa: Soi CTC, Tế bào học ÂĐ – CTC bất thường, nhiễm HPV.

Abstract

Results of colposcopy in patients with abnormal vaginal cervical cytology and HPV infection at National Hospital on the Gynecology and Obstetric.

Objectives: To study the results of colposcopy in patients with abnormal vaginal cervical cytology and HPV infection at National Hospital on the Gynecology and Obstetric(NHOG) in 2011. **Methods:** a cross-sectional study including 154 case of abnormal vaginal cervical cytology and HPV infection. Results: 28,6% cases had normal colposcopy ; 65,6%. cases had abnormal colposcopy, The rate of HPV infection in the normal colposcopy group was 38,6%, in the abnormal colposcopy group was 62,4% and in the cancer suspected group was 100%. In 89 cases with positive HPV DNA test: The abnormal colposcopy group (80,1%) was higher significantly than normal colposcopy group (19,1%). **Conclusion:** The rate of HPV infection increased with the severity of colposcopy. Abnormal colposcopy images was associated with HPV infection.

Key words: Colposcopy, vagino- cervical cytology. HPV infection

(*) Đại Học Y Hà Nội, (**) Trường Cao đẳng Y tế Hà Đông

Đặt vấn đề

Mỗi năm có khoảng 6 triệu trường hợp mới nhiễm HPV [8]. Nhiễm HPV thường xảy ra ở phụ nữ trẻ, đang trong độ tuổi sinh hoạt tình dục, nhiễm HPV nhiều lần và dai dẳng sẽ gây tổn thương CTC. Mức độ tổn thương tế bào CTC từ ASC đến HSIL tăng dần theo tỷ lệ nhiễm HPV. Đây là dấu hiệu báo trước khả năng tiến triển sang ung thư CTC rất cao. Theo Masad (2001), ở các trường hợp HSIL, soi CTC có khả năng phát hiện tổn thương CIN 2 trở lên từ 53 – 66% và ung thư CTC khoảng 2% [8]. Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu nghiên cứu kết quả soi cổ tử cung ở những bệnh nhân có tế bào âm đạo cổ tử cung bất thường nhiễm HPV

tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2011.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

Trong đó p: Tỷ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân có kết quả tế bào CTC bất thường là 62,1% [12]. e: Độ chính xác tương đối, chọn $e = 0,14$.

Chọn được 154 Bệnh nhân có tế bào âm đạo cổ tử cung bất thường được làm xét nghiệm chẩn đoán HPV tại BVPSTW từ tháng 1 đến tháng 8 năm 2011.

Kết quả nghiên cứu

Phân bố nhiễm HPV theo kết quả tế bào học

Bảng 1. Phân bố nhiễm HPV theo kết quả tế bào học

Kết quả tế bào học		HPV DNA (+)	HPV DNA (-)	Tổng
		n (%)	n (%)	n (%)
Tế bào phản ứng	ASC	34 (45,3)	41 (54,7)	75 (100)
	AGC	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (100)
Tế bào nghi ngờ	LSIL	22 (64,7)	12 (35,3)	34 (100)
	HSIL	22 (78,6)	6 (21,4)	28 (100)
Ung thư	UT biểu mô vảy	6 (100)	0 (0)	6 (100)
	UT biểu mô tuyến	3 (100)	0 (0)	3 (100)
Tổng		89 (57,8)	65 (42,2)	154 (100)

Trong số 154 trường hợp bệnh nhân có xét nghiệm tế bào âm đạo bất thường:

- Tỷ lệ nhiễm HPV ở:

+ Nhóm AGC là 25,0%.

+ Nhóm ASC là 45,3%.

+ Nhóm LSIL là 64,7%.

+ Nhóm HSIL là 78,6%.

+ Nhóm ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến đều là 100%.

- Trong nhóm tế bào vảy, mức độ tổn thương tế bào học càng nặng thì tỷ lệ nhiễm HPV càng cao.

Phân bố kết quả soi cổ tử cung

Bảng 2. Phân bố kết quả soi cổ tử cung

Kết quả soi cổ tử cung	n	%
Không thấy bất thường:	44	28,6
Bình thường	11	7,1

Lành tính	33	21,5
Bất thường:	101	65,6
<i>Tổn thương sừng hóa</i>	<i>73</i>	<i>47,4</i>
Vết trắng ẩn	43	27,9
Vết trắng	10	6,5
Khảm	15	9,8
Lát đá	5	3,2
<i>Tổn thương hủy hoại</i>	<i>22</i>	<i>14,3</i>
<i>Tổn thương phối hợp</i>	<i>6</i>	<i>3,9</i>
Nghi ngờ ung thư xâm lấn:	9	5,8
Tổn thương sùi	6	3,9
Tổn thương loét	3	1,9
Tổn thương loét sùi	0	0
Tổng	154	100

Trong số 154 trường hợp bệnh nhân có xét nghiệm tế bào âm đạo bất thường:

- Có 44 trường hợp có kết quả soi cổ tử cung không thấy hình ảnh bất thường, chiếm tỷ lệ 28,6%.

- Có 101 trường hợp có kết quả soi cổ tử cung là hình ảnh nghi ngờ, chiếm 65,6%, trong đó tổn thương dạng vết trắng ẩn

(27,9%) và tổn thương hủy hoại (14,3%) chiếm tỷ lệ cao nhất.

- Có 9 trường hợp nghi ngờ ung thư xâm lấn qua soi cổ tử cung, chiếm tỷ lệ 5,8% trong đó tổn thương hình thái sùi chiếm tỷ lệ 3,9%, tổn thương hình thái loét chiếm tỷ lệ 1,9%.

Phân bố nhiễm HPV theo kết quả soi cổ tử cung

Bảng 3. Phân bố nhiễm HPV theo kết quả soi cổ tử cung

Kết quả soi cổ tử cung	HPV DNA (+)	HPV DNA (-)	Tổng
	n (%)	n (%)	n (%)
Không thấy bất thường	17 (38,6)	27 (61,4)	44 (100)
Bất thường	63 (62,4)	38 (37,6)	101 (100)
Nghi ngờ ung thư xâm lấn	9 (100)	0 (0)	9 (100)
Tổng	89 (57,8)	65 (42,2)	154 (100)

Trong số 154 trường hợp bệnh nhân có xét nghiệm tế bào âm đạo bất thường:

- Tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm soi CTC không thấy hình ảnh bất thường là 38,6%, ở nhóm soi CTC thấy hình ảnh bất thường là 62,4% và ở nhóm nghi ngờ ung thư xâm

lấn là 100%.

- Tỷ lệ nhiễm HPV của các nhóm tăng dần theo mức độ nặng của kết quả soi cổ tử cung.

Kết quả soi cổ tử cung những bệnh nhân TB bất thường nhiễm HPV

Bảng 4. Kết quả soi cổ tử cung những bệnh nhân TB bất thường nhiễm HPV

Kết quả soi cổ tử cung	n	%	p
Không thấy bất thường	17	19,1	0,001
Bất thường (bao gồm 10.1% trường hợp nghi K)	72	80,9	
Tổng	89	100	

Trong số 89 bệnh nhân có tế bào âm đạo - cổ tử cung bất thường *nhiễm HPV*:

- Soi CTC có hình ảnh bất thường chiếm tỷ lệ 70,8%.
- Soi CTC không thấy bất thường chiếm 19,1%.

Liên quan kết quả soi CTC với nhiễm HPV

Bảng 5. Liên quan kết quả soi CTC với nhiễm HPV

HPV	Soi CTC				Tổng	Giá trị p
	Bình thường		Bất thường và nghi ngờ ung thư			
	n	%	n	%		
DNA (+)	17	38,6	72	65,4	89	< 0,05
DNA (-)	27	61,4	38	34,6	65	< 0,05
Tổng	44	100	110	100	154	
p	< 0,01					

Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả tế soi CTC có hình ảnh bất thường và nghi ngờ ung thư ở nhóm HPV DNA dương tính là 65,4% cao hơn so với 34,6% ở nhóm HPV DNA âm tính (Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$).

Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 154 bệnh nhân đều được soi cổ tử cung. Kết quả soi CTC được ghi nhận theo danh pháp mới nhất của Liên đoàn Quốc tế về soi CTC và bệnh học CTC (2003).

Trong số 154 bệnh nhân Tỷ lệ nhiễm HPV của nhóm phụ nữ có kết quả soi CTC không thấy hình ảnh bất thường, nhóm có hình ảnh bất thường và nhóm có hình ảnh nghi ngờ ung thư xâm lấn lần lượt là 38,6%, 62,4% và 100% (bảng 2). Tỷ lệ nhiễm HPV của các nhóm tăng dần theo mức độ nặng

của kết quả soi cổ tử cung.

Trong số 89 bệnh nhân có kết quả tế bào âm đạo - CTC nhiễm HPV: Nhóm phụ nữ có kết quả soi CTC là hình ảnh bất thường chiếm tỷ lệ cao nhất (70,8%). Nhóm phụ nữ có kết quả soi CTC là nghi ngờ ung thư xâm lấn chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,1%) (bảng 4).

Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả soi CTC là hình ảnh bất thường và nghi ngờ ung thư ở nhóm nhiễm HPV là 65,4% cao hơn so với ở nhóm không nhiễm HPV (34,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 5).

Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu của một xét nghiệm đòi hỏi sự kiểm chứng độc lập của tiêu chuẩn vàng (thường dựa vào kết quả mô học). Điều này là đặc biệt khó với soi CTC vì việc lựa chọn vị trí sinh thiết hoàn toàn phụ thuộc vào soi CTC. Do sự phụ thuộc này nên việc ước tính độ chính xác của soi CTC thường được nâng lên quá

mức. Các trường hợp soi CTC âm tính được xem như âm tính thật mà không có kết quả mô học. Ngoài ra các trường hợp tổn thương tế bào tuyến hay vị trí tổn thương ở trong ống CTC thì kết quả soi CTC có thể âm tính ngay cả khi có sự hiện diện của tân sinh trong biểu mô CTC.

Một phân tích gộp của Mitchell và cộng sự gồm 9 nghiên cứu cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của soi CTC trong việc phát hiện HSIL lần lượt là 85% và 69% [9].

Trong một nghiên cứu khác có tính đặc hiệu hơn tại Pháp, Pretet JL và cộng sự không chỉ sinh thiết tại các vị trí nghi ngờ qua soi CTC mà còn sinh thiết tại 04 vị trí trong vùng ranh giới vảy trụ ở những trường hợp soi CTC âm tính [10]. Ngoài ra, nạo ống CTC cũng được thực hiện ở tất cả các trường hợp. Kết quả cho thấy, độ nhạy của soi CTC trong phát hiện tổn thương có mức độ CIN 2 trở lên chỉ là 57%. [4]. Độ nhạy của soi CTC đơn thuần trong việc phát hiện tổn thương CTC mức độ cao chỉ là 44% [7]. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc soi CTC bởi những người có kinh nghiệm và nhấn mạnh vai trò của một xét nghiệm hỗ trợ (như xét nghiệm HPV) nhằm cải thiện hiệu quả soi CTC ở những bệnh nhân này [8]. Đã có hơn 100 typ HPV được phát hiện trong đó có khoảng 40 typ gây bệnh ở đường sinh dục. Dựa vào tính gây ung thư, người ta phân thành 2 nhóm: Nhóm nguy cơ cao và nhóm nguy cơ thấp [5].

Nhóm các typ HPV nguy cơ cao thường liên quan đến loạn sản và ung thư cổ tử cung. Trong các typ này thì HPV 16 và HPV 18 là 2 loại có khả năng sinh ung thư cao nhất, các typ còn lại cũng có nguy cơ sinh ung thư nhưng với mức độ tổn thương nhẹ hơn chẳng hạn như loạn sản nhẹ. Nhóm các typ HPV nguy cơ thấp ít khi gây loạn sản và ung thư cổ tử cung mà thường liên quan tới

khối sùi vùng hậu môn sinh dục [3]

Phần lớn các typ HPV nhiễm vào cơ thể bị tiêu diệt trong vòng vài tuần đến vài tháng, chỉ có một số ít nhiễm tiềm ẩn dai dẳng trên 2 tháng trong đó một số nhỏ gây u lành (chủ yếu là typ 6, 11) và khoảng dưới 1% trường hợp (chủ yếu là các typ 16, 18) có khả năng gây ung thư biểu mô vảy cổ tử cung.

Tổn thương loạn sản hay ung thư CTC có một thời gian dài phát triển tại biểu mô và tại chỗ cổ tử cung. Khoảng thời gian trung bình cho sự tiến triển này là 10 – 20 năm. Đây chính là điều kiện thuận lợi cho việc sàng lọc ung thư CTC, giúp phát hiện và điều trị những tổn thương loạn sản cũng như ung thư CTC giai đoạn sớm. Mặc dù không phải mọi phụ nữ nhiễm HPV sinh dục đều dẫn đến ung thư CTC nhưng tình trạng nhiễm kéo dài được cho là yếu tố quan trọng nhất làm tăng sinh tế bào và dẫn đến ung thư CTC [3].

Quá trình tiến triển bệnh còn phụ thuộc vào tình trạng hệ miễn dịch và các yếu tố nguy cơ phối hợp. 80% các trường hợp nhiễm HPV chỉ là nhiễm thoáng qua, không có triệu chứng và không cần điều trị [5]. Phần lớn nhiễm HPV mang tính chất thoáng qua kéo dài khoảng 8 tháng, 30% kéo dài khoảng 12 tháng và 9% kéo dài đến 2 năm. Nhiễm HPV mạn tính thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi. Hiện tượng tái nhiễm và nhiễm thêm các typ HPV khác cũng thường gặp. Mức độ nặng tổn thương tế bào CTC hoặc tổn thương bất thường CTC qua soi CTC có liên quan đến sự tồn tại dai dẳng của chủng HPV hoặc tái nhiễm. Nhiễm HPV càng lâu thì mức độ tổn thương tế bào và tổn thương CTC càng nặng. Nếu bệnh nhân nhiễm HPV trong 6 tháng có 20- 30% virus còn tồn tại ở CTC trong đó 70% là virus nguy cơ cao nhưng giai đoạn này soi CTC thấy tổn thương nghi ngờ hoặc bình thường, tế bào ở trong giới hạn bình thường,

nhiễm HPV 18 tháng thì soi CTC hình ảnh CIN 1 – 2 tổn thương tế bào mức LSIL hoặc HSIL và nếu nhiễm trên 24 tháng tổn thương CTC hình ảnh CIN 2 – 3, ung thư tại chỗ hoặc ung thư xâm lấn, tổn thương tế bào HSIL hoặc tế bào ung thư [3],[6].

Kết luận

- Tỷ lệ nhiễm HPV của các nhóm tăng dần theo mức độ nặng của kết quả soi cổ tử cung.
- Hình ảnh soi CTC bất thường có liên quan đến nhiễm HPV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Việt Thanh (2009), *Tỷ lệ nhiễm HPV trên những người có phết tế bào CTC bất thường*, Đại hội toàn quốc và Hội nghị khoa học Hội Sản phụ khoa và sinh đẻ có kế hoạch Việt Nam lần thứ XVI, Thành phố Hạ Long, tr.103-110.
2. Lê Trung Thọ, Trần Văn Hợp (2009), “Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng phụ nữ Hà Nội, tìm hiểu một số yếu tố liên quan”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 13 (1), tr.185-189.
3. Cung Thị Thu Thủy (2011), *Soi cổ tử cung và một số tổn thương cổ tử cung*. Tr 9-166. 716 2011/CXB/7-93/YH.
4. Cung Thị Thu Thủy (2011) “Đôi chiếu kết quả soi cổ tử cung với phết đồ âm đạo-cổ tử cung ở các bệnh nhân đến soi cổ tử cung tại khoa khám, Bệnh viện Phụ sản Trung ương”, *Tạp chí Nghiên cứu Y Học*, 74(3).
5. Boulet GAV, Horvath CAJ, Berghmans S (2008), Human Papillomavirus in Cervical Cancer Screening: Important Role as Biomarker, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(4), pp.810-817.
6. De May.RM (2006), “An overview of the Bethesda System”, The Pap test, pp.235-244.
7. Inal MM, Sey KO, Yildirim Y (2007), “The relationship between Human Papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women”, *Int J Gynecol Cancer*, 17, pp.1266-1270.
8. Massa LS, Collins YC & Meyer PM (2001), Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system, *Gynecol Oncol*, 82(3), pp.516-522.
9. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R (1998), Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis, *Obstet Gynecol*, 91(4), pp.626-631.
10. Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X et al (2008), Human Papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN2/3) in France : EDITH study, *Int J Cancer*, 122, pp.424-427.