

NGUY CƠ SINH NON SAU ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG

ThS. BS. Dương Văn Sang

Bệnh viện Quốc tế Becamex

GIỚI THIỆU

Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (Cervical intraepithelial neoplasia – CIN) là tổn thương tiền ung thư chủ yếu do virus u nhú ở người gây ra. Trên thế giới, ung thư cổ tử cung là bệnh ác tính phổ biến và chiếm 7,5% trong các bệnh lý ung thư gây tử vong ở phụ nữ.

Các tổn thương tiền ung thư thường xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, tuổi trung bình được chẩn đoán và điều trị CIN là từ 25 đến 30 tuổi. Cùng với sự phát triển của sàng lọc sớm, độ tuổi phát hiện có xu hướng trẻ hóa. Điều trị bảo tồn tại chỗ thường được chỉ định đối với các tổn thương trong biểu mô tế bào gai mức độ cao bao gồm: CIN2, CIN3 hay ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm (trước giai đoạn IA1) khi khối u rất nhỏ và còn khu trú ở cổ tử cung. Các kỹ thuật điều trị phổ biến bao gồm hủy mô bằng áp lạnh hay đốt laser; các phương pháp lấy bỏ tổn thương: cắt bằng vòng điện (Loop electrosurgical excisional procedure – LEEP), cắt vùng chuyển tiếp bằng vòng điện lớn (Large loop excision of the transformation zone – LLETZ) hay cắt bằng dao lạnh^[1].

Việc điều trị hiệu quả các tổn thương có tiềm năng ác tính cao rất quan trọng. Tuy nhiên, các

phương pháp điều trị này liệu có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong tương lai và có làm tăng kết cục thai kỳ bất lợi ở nhóm phụ nữ này hay không? Một số nghiên cứu cho thấy việc điều trị tại chỗ cho CIN và ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm làm tăng nguy cơ sinh non trong những lần mang thai tiếp theo.

Nguy cơ sinh non

Việc loại bỏ hay phá hủy một phần mô đệm làm thay đổi cấu trúc mô cổ tử cung, giảm độ đàn hồi do mất hay rối loạn chức năng tái tạo collagen của mô đệm sau quá trình lành thương, cổ tử cung bị suy yếu, tăng nguy cơ sinh non hay sẩy thai lớn. Bên cạnh đó, có thể làm thay đổi đặc tính chất nhầy cổ tử cung do giảm bài tiết hoặc giảm chế tiết các hợp chất kháng khuẩn vào chất nhầy. Những thay đổi trong chất nhầy cổ tử cung, cũng như giảm độ đàn hồi của mô đệm tạo điều kiện thuận lợi cho sự xâm nhập của các vi sinh vật gây hại qua kênh cổ tử cung trong thời kỳ mang thai. Quá trình tạo sẹo sau điều trị và giảm tính đàn hồi có thể gây chít hẹp cổ tử cung^[2].

Tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2017 trên thư viện Cochrane, đánh giá kết cục thai kỳ sau điều trị bảo tồn do tổn thương trong biểu mô cổ tử cung ở các giai đoạn CIN và ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, trước giai đoạn IA1. Kết quả cho thấy^[1]:

So với nhóm thai kỳ không có tiền sử điều trị, nhóm có cắt bỏ hay áp lạnh cổ tử cung có nguy cơ sinh non tự phát (Spontaneous preterm birth – PTB) cao hơn: PTB ở tuổi thai <37



Hình 1. Lấy bỏ tổn thương cắt bằng vòng điện (LEEP).

tuần (9,5% so với 5,4%, RR: 1,75, KTC 95%, 1,57 – 1,96); PTB <32 – 34 tuần (3,2% so với 1,4%, RR: 2,25, KTC 95%, 1,79 – 2,82); PTB <28 – 30 tuần (0,7% so với 0,3%, RR: 2,23, KTC 95%, 1,55 – 3,22); ối vỡ non trên thai non tháng (8,0% so với 3,4%; RR: 2,36, KTC 95%, 1,76 – 3,17); nhập đơn vị hồi sức sơ sinh (13,0% so với 8,9%, RR: 1,45, KTC 95%, 1,16 – 1,18); tử vong chu sinh (1,1% so với 0,7%, RR: 1,51, KTC 95%, 1,13 – 2,03).

Nguy cơ tổng hợp PTB cao hơn ở nhóm bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ so với nhóm điều trị áp lạnh (11,2% so với 7,7%) và nhóm được điều trị lặp lại (13,2%). Cả ba nhóm trên đều có nguy cơ PTB cao hơn so với nhóm không điều trị (5,5% so với 4,6%). PTB gia tăng với các phương pháp điều trị ngoại khoa triệt để hơn. Nguy cơ này với phương pháp khoét chóp cổ tử cung bằng dao lạnh (RR: 2,70, KTC 95%, 2,14 – 3,40); cắt bằng dao laser (RR: 2,11, KTC 95%, 1,26 – 3,54) và LLETZ (RR: 1,58, KTC 95%, 1,37 – 1,81).

Ở thai kỳ đa thai, tiền căn điều trị tổn thương ở cổ tử cung có liên quan đến sự gia tăng đáng kể nguy cơ PTB <28 tuần, nhưng không có sự khác biệt nguy cơ sinh non ở tuổi thai <37 hoặc <32 đến 34 tuần so với không điều trị. Bên cạnh đó, những phụ nữ mang thai có tổn thương CIN mà không được điều trị trước đó có nguy cơ PTB cao hơn so với dân số chung (5,9% so với 5,6%; RR: 1,24, KTC 95%, 1,14 – 1,34).

Một nghiên cứu khác của He W và cộng sự năm 2022, đánh giá kết cục thai nhi ở các phụ nữ mang thai có tiền căn điều trị CIN3 bằng phương pháp cắt bỏ hoặc phá hủy một phần mô cổ tử cung. Đối tượng nghiên cứu gồm 78.450 trẻ được sinh ra từ những thai kỳ đơn thai ở phụ nữ được chẩn đoán CIN 3 và 784.500 trẻ được sinh ra từ những phụ nữ trong dân số chung không được chẩn đoán CIN3. Kết quả cho thấy thai kỳ có tiền sử điều trị CIN3 liên quan đến các kết cục bất lợi: so với dân số chung, những phụ nữ được chẩn đoán và điều trị CIN3 trước đây có nhiều khả năng sinh non hơn, đặc biệt là sinh

cực non (22 đến 28 tuần; OR: 3,00, KTC 95%, 2,69 – 3,34) hoặc sinh non tự phát (OR: 2,12, KTC 95%, 2,05 – 2,20); tăng nguy cơ nhiễm trùng trong thai kỳ: viêm màng ối (OR: 3,23, KTC 95%, 2,89 – 3,62) và nhiễm trùng huyết sơ sinh (OR: 1,72, KTC 95%, 1,60 – 1,86); tử vong sơ sinh sớm (OR: 1,83, KTC 95%, 1,61 – 2,09)^[3].

Nghiên cứu thuần tập quan sát đánh giá mối liên quan giữa các phẫu thuật cắt bỏ chuyên biệt trong điều trị CIN và nguy cơ sinh non tự phát trên dân số Hà Lan. Đối tượng nghiên cứu gồm các phụ nữ mang thai ở độ tuổi từ 29 đến 41 được chia làm 3 nhóm: nhóm chứng gồm những phụ nữ không có tiền căn chẩn đoán CIN (n: 29.907); nhóm có CIN nhưng không được điều trị (n: 5.940) và nhóm có tiền căn điều trị CIN (n: 9.412). Kết quả cho thấy tỷ lệ sinh non tự phát ở 3 nhóm trên lần lượt là 4,8%; 6,9%; 9,5% và tỷ lệ này ở nhóm có tiền căn điều trị CIN nhiều lần là 15,6%. So với nhóm chứng, nguy cơ sinh non cao gấp 1,38 lần (KTC 95%, 1,19 – 1,60; P<0,001) ở nhóm phụ nữ có CIN không được điều trị, tăng gấp 2,07 lần (KTC 95%, 1,85 – 2,33; P<0,001) ở nhóm phụ nữ có tiền căn điều trị CIN. Phụ nữ có CIN được điều trị có tỷ lệ sinh non tăng gấp 1,51 lần (KTC 95%, 1,29 – 1,76; P<0,001) so với phụ nữ có CIN không được điều trị^[4].

Trong nghiên cứu này, có mối liên quan giữa thể tích khối mô cổ tử cung bị cắt bỏ và nguy cơ sinh non. Nguy cơ sinh non tăng lên tỷ lệ thuận với thể tích mô cổ tử cung bị cắt bỏ: nếu thể tích mô cắt bỏ từ 0,5 – 0,9 cm³ làm tăng tỷ lệ sinh non gấp 2,2 lần (KTC 95%, 1,52 – 3,20; P<0,001); tăng lên 3,13 lần khi thể tích cắt bỏ từ 4,0 – 8,9 cm³ (KTC 95%, 2,44 – 4,01; P<0,001) và lên đến 5,93 lần nếu thể tích cắt bỏ ≥9,0 cm³ (KTC 95%, 3,86 – 9,13; P<0,001)^[4]. Kết quả này tương tự trong tổng quan hệ thống của tác giả Kyrgiou M năm 2017, nguy cơ PTB tăng lên tỷ lệ thuận với độ sâu hình nón cổ tử cung bị cắt bỏ: <10 đến 12 mm: 7,1%; >10 đến 12mm: 9,8%; >15 đến 17 mm: 10,1%; và ≥20 mm: 10,2%^[1].

Để cân bằng giữa hiệu quả điều trị CIN và

nguy cơ sinh non sau này, đặc biệt ở những phụ nữ có kế hoạch mang thai trong tương lai, một tổng quan hệ thống và phân tích gộp nhằm so sánh nguy cơ sinh non giữa các phương pháp điều trị CIN. 71 nghiên cứu đủ tiêu chuẩn được đưa vào đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị CIN và 29 nghiên cứu đánh giá nguy cơ sinh non. So với LLETZ, nguy cơ thất bại điều trị CIN giảm đối với các phương pháp phẫu thuật cắt bỏ: phương pháp laser (OR: 0,59, KTC 95%, 0,44 – 0,79); khoét chóp bằng dao lạnh (cold knife conisation – CKC) (OR: 0,63, KTC 95%, 0,50 – 0,81) và tăng lên đối với phương pháp đốt bằng laser (OR: 1,69, KTC 95%, 1,27 – 2,24) hay áp lạnh cổ tử cung (OR: 1,84, KTC 95%, 1,33 – 2,56). Không có sự khác biệt nào được tìm thấy khi so sánh giữa phương pháp áp nhiệt cổ tử cung và LLETZ (OR: 1,09, KTC 95% 0,68 – 1,74). So với nhóm không điều trị CIN, nguy cơ sinh non tăng lên đối với các phương pháp phẫu thuật cắt bỏ: phương pháp CKC (OR: 2,27, KTC 95%, 1,70 – 3,02); phương pháp laser (OR: 1,77, KTC 95%, 1,29 – 2,43); LLETZ (OR: 1,37, KTC 95%, 1,16 – 1,62), trong khi đó không có sự khác biệt nào được tìm thấy đối với các phương pháp hủy mô: đốt bằng laser (OR: 1,05, KTC 95% 0,78 – 1,41); áp lạnh cổ tử cung (OR: 1,01, KTC 95%, 0,35 – 2,92) và áp nhiệt cổ tử cung (OR: 0,67, KTC 95%, 0,02 – 29,15). Tuy nhiên, bằng chứng chủ yếu dựa trên các nghiên cứu quan sát nên độ tin cậy của nhiều so sánh là chưa cao. Các kỹ thuật phẫu thuật triệt để hơn, làm giảm nguy cơ thất bại trong điều trị CIN nhưng lại làm tăng nguy cơ sinh non. Trong nghiên cứu này, phương pháp LLETZ có hiệu quả cân bằng giữa hiệu quả điều trị CIN và nguy cơ sinh non trong tương lai. Tuy nhiên, cần nhắc lựa chọn điều trị nên dựa trên tuổi, kích thước, vị trí tổn thương và kế hoạch mang thai trong tương lai^[5].

Thời điểm có thai

Để giảm nguy cơ sinh non và sẩy thai lớn, thời điểm tư vấn có thai sau can thiệp thủ thuật

hay phẫu thuật ở cổ tử cung rất quan trọng. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng đủ mạnh để đưa ra thời điểm có thai tối ưu nhất. Có thai trong vòng 2 – 3 tháng sau điều trị tăng nguy cơ sinh non^[6].

Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng sau điều trị LEEP trên thai kỳ, có 596 phụ nữ đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu, có thời gian trung bình từ lúc điều trị LEEP đến lúc có thai là 30,8 tháng. Kết quả cho thấy: 56 phụ nữ có thai trong vòng 12 tháng và 540 (90,6%) có thai sau đó trên 1 năm. Tỷ lệ chung của sẩy thai tự nhiên, sinh non dưới 34 tuần và sinh non dưới 37 tuần lần lượt là 6%, 8,7% và 18,1%. Có sự khác biệt về tỷ lệ sẩy thai giữa có thai trong vòng 12 tháng sau điều trị LEEP với có thai sau 1 năm (17,9% so với 4,6%; OR: 5,6, KTC 95%, 2,5 – 12,7), trong đó nguy cơ cao nhất trong 6 tháng đầu tiên (OR: 16,8, KTC 95%, 3,5 – 81,6). Như vậy, phụ nữ có thai trong vòng 12 tháng sau khi được khoét chóp cổ tử cung bằng vòng điện có nguy cơ sẩy thai cao gấp gần 6 lần so với người có thai sau khoảng thời gian này^[7]. Nguy cơ sinh non cao nhất đối với các trường hợp mang thai sau điều trị bằng phương pháp phẫu thuật cắt bỏ (RR: 3,26, KTC 95%, 1,41 – 7,53)^[8]. Nên cá thể hóa thời điểm mang thai để giảm nguy cơ sẩy thai lớn hay sinh non sau điều trị khoét chóp. Cần nhắc thời điểm này dựa vào độ sâu khối cắt bỏ, phương pháp cắt bỏ tổn thương cổ tử cung, tình trạng mong con... và trì hoãn việc mang thai sau 12 tháng có thể là một lựa chọn.

Quản lý thai kỳ sau điều trị CIN

Bệnh nhân có tiền sử điều trị CIN nên được tư vấn về nguy cơ sinh non và sẩy thai ở quý thứ hai. Điều quan trọng là những nguy cơ này tăng lên tỷ lệ thuận với khối lượng và thể tích mô bị cắt bỏ hay bị phá hủy.

Chưa có khuyến cáo thực hành tiêu chuẩn trong quản lý những thai kỳ sau điều trị CIN, đa số được chấp nhận chăm sóc trước sinh một cách thường quy. Quyết định đánh giá và quản lý của nhà lâm sàng tùy thuộc vào cơ sở y tế và các yếu tố nguy cơ cụ thể của bệnh nhân (tiền

sử sản khoa, kích thước mô bị cắt bỏ và phần cổ tử cung còn lại). Ở những bệnh nhân trải qua điều trị CIN bằng phương pháp cắt bỏ, được theo dõi chiều dài cổ tử cung tương tự ở những bệnh nhân chưa trải qua các thủ thuật như vậy. Siêu âm sàng lọc thường quy sinh non ở tuổi thai 16 đến 20 tuần phù hợp cho những bệnh nhân không có tiền sử PTB tự phát, có thể lặp lại mỗi 2 tuần cho đến thai 28 tuần.

Sàng lọc sinh non thường quy và sử dụng thuốc trường thành phổi giúp cải thiện kết cục thai kỳ sau điều trị CIN. Ở thai kỳ đơn thai không triệu chứng, không phân biệt các yếu tố nguy cơ, chiều dài cổ tử cung (Cervical Length – CL) ≤ 25 mm có thể được sử dụng như là ngưỡng cắt số đo ban đầu để dự phòng PTB. Ở thai kỳ sau điều trị CIN, xử trí tùy thuộc vào triệu chứng sinh non và độ dài kênh cổ tử cung.

Hạn chế hoạt động thể chất cơ bản không được khuyến cáo ở những thai phụ không triệu chứng nguy cơ của PTB. Progesterone: ở những thai phụ đơn thai không triệu chứng và không có tiền sử PTB tự phát có chiều dài cổ tử cung ≤ 25 mm qua siêu âm đầu dò âm đạo trước 24 tuần, chỉ định progesterone tự nhiên đặt âm đạo được khuyến cáo, từ thời điểm phát hiện kênh cổ tử cung ngắn đến tuổi thai 36 tuần. Khâu vòng cổ tử cung: thai kỳ có chỉ định điều trị progesterone ban đầu, theo dõi chiều dài cổ tử cung mỗi 1 – 2 tuần cho đến 24 tuần có thể phát hiện cổ tử cung ngắn dần. Khâu vòng cổ tử cung có thể được xem xét ở những thai phụ cổ tử cung ngắn < 10 mm mặc dù đang điều trị dự phòng bằng progesterone. Các dữ liệu quan sát cho thấy: khâu vòng cổ tử cung có liên quan đến kết cục sơ sinh tốt hơn so với progesterone ở những bệnh nhân có chiều dài cổ tử cung rất ngắn ($< 8 - 10$ mm). Vòng nâng: Các bằng chứng hiện tại không ủng hộ việc sử dụng vòng nâng để dự phòng PTB ở những bệnh nhân không triệu chứng có chiều dài cổ tử cung < 25 mm^[9]. So với nhóm chỉ đặt progesterone âm đạo, việc đặt vòng nâng kết hợp với progesterone âm đạo làm tăng tiết dịch âm đạo nhiều hơn đáng

kể (51,6% so với 25,4%, $P < 0,001$), đau hơn (33,1% so với 24,1%, $P = 0,002$) và xuất huyết âm đạo nhiều hơn (9,7% so với 4,8%, $P = 0,004$) so với progesterone âm đạo đơn thuần^[10].

Theo dõi chuyển dạ sinh sau điều trị CIN dựa trên các chỉ định sản khoa tiêu chuẩn. Hẹp cổ tử cung sau điều trị có thể làm chuyển dạ không thuận lợi, nếu bỏ qua có thể dẫn đến biến chứng như kẹt vai hay vỡ tử cung, tránh sinh hỗ trợ vì có thể làm rách cổ tử cung hoặc đoạn dưới tử cung, sinh mổ có thể là lựa chọn tối ưu trong trường hợp này. Tiền căn điều trị CIN trước đó không phải là một yếu tố làm tăng hay giảm tỷ lệ mổ lấy thai^[2].

KẾT LUẬN

Điều trị bảo tồn tân sinh trong biểu mô cổ tử cung làm tăng nguy cơ sinh non trong tương lai. Lựa chọn phương pháp điều trị, sàng lọc dự phòng trước sinh và chọn thời điểm mang thai phù hợp có thể làm giảm nguy cơ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phadnis SV, Atilade A, Bowring J and et al. Regeneration of cervix after excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a study of collagen distribution. BJOG. 2011 Dec;118(13):1585-91. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03085.x. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21895948.
2. Kyrgiou M, Athanasiou A, and et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 2;11(11):CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847. PMID: 29095502; PMCID: PMC6486192.
3. He W, Sparén P, Fang F and et al. Pregnancy Outcomes in Women With a Prior Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 Diagnosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study With Sibling Comparison Design. Ann Intern Med. 2022 Feb;175(2):210-218. doi: 10.7326/M21-2793. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35130050.
4. Loopik DL, van Drongelen J, and et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm births: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. PLoS Med. 2021 Jun 4;18(6):e1003665. doi: 10.1371/journal.pmed.1003665. PMID: 34086680; PMCID: PMC8213165.
5. Athanasiou A, Veroniki AA and et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1097-1108. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00334-5. Epub 2022 Jul 11. ERRatum in: Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):e370. PMID: 35835138.
6. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. Obstet Gynecol. 2007 Feb;109(2 Pt 1):314-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000251497.55065.74. PMID: 17267830.
7. Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2013 Dec;122(6):1154-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000435454.31850.79. PMID: 24201682; PMCID: PMC3908542.
8. Weinmann S, Naleway A, and et al. Pregnancy Outcomes after Treatment for Cervical Cancer Precursor Lesions: An Observational Study. PLoS One. 2017 Jan 4;12(1):e0165276. doi: 10.1371/journal.pone.0165276. ERRatum in: PLoS One. 2017 Feb 13;12(2):e0172417. PMID: 28052083; PMCID: PMC5214346.
9. Coutinho CM and et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Sep;60(3):435-456. doi: 10.1002/uog.26020. Epub 2022 Jul 29.
10. Pacagnella RC, Silva TV and et al. Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth in Women With Short Cervixes: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2022 Jan 1;139(1):41-51. doi: 10.1097/AOG.0000000000004634.