

# GIÁ TRỊ LÂM SÀNG CỦA NHỮNG DẤU HIỆU MỚI TRONG VIỆC PHÁT HIỆN TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG MỨC ĐỘ CAO

Bùi Quang Trung  
Bệnh viện Mỹ Đức

## Tóm tắt

Thực hành soi CTC ở nước ta thường dựa vào các dấu hiệu cổ điển như vết trắng, chấm đốm, lát đá... để đánh giá mức độ tổn thương của CTC. Tuy nhiên, gần đây y văn thế giới còn giới thiệu thêm những dấu hiệu mới khách quan và có nhiều ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ tổn thương CTC. Bài viết ngắn này xin được giới thiệu những dấu hiệu mới này.

**Từ khóa:** Dấu hiệu "inner border", dấu hiệu "ridge", dấu hiệu "rag".

## Abstract

### CLINICAL VALUES OF THE NEW COLPOSCOPIC SIGNS FOR DETECTION OF HIGH-GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Clinical colposcopic practices in our country usually use classical signs such as acetowhite, mosaic, punctuation... to evaluate grade of cervical lesion. However, recent updates have three new colposcopic signs – "inner border sign", "ridge sign" and "rag sign". They are objective, effective colposcopic signs and are significantly associated with high-grade CIN. This article aims to introduce clinical values of three new colposcopic signs for detection of high-grade CIN.

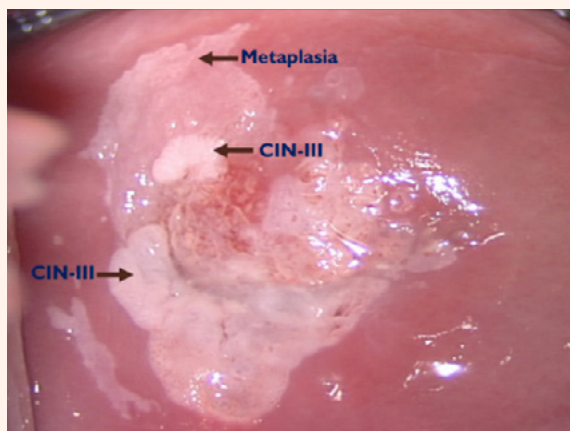
Đến nay, dù đã có rất nhiều tiến bộ trong công tác phòng chống và điều trị ung thư cổ tử cung (CTC) nhưng đây vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe phụ nữ ở nước ta cũng như trên toàn cầu (1, 2). Theo số liệu thống kê của Bộ Y tế năm 2010, nước ta có 5.664 phụ nữ mắc ung thư CTC và tỉ lệ mắc mới là 13.6/100.000 phụ nữ (2). Trên bản đồ ung thư CTC thế giới, tỉ lệ mắc bệnh và tử vong ở nước ta vẫn nằm trong mức cao (1). Lý do chính là do ở nước ta còn thiếu các chương trình dự phòng, phát hiện và điều trị sớm ung thư cổ tử cung hiệu quả hay do thiếu sự đầu tư đồng bộ cho tất cả các chương trình này (1, 3). Do đó, ung thư cổ tử cung thường chỉ được phát hiện khi đang tiến triển ở giai đoạn muộn và khi đó các biện pháp can thiệp điều trị thường không hiệu quả và tỉ lệ tử vong cao là điều tất yếu xảy ra (1, 2).

Hàng năm trên thế giới có rất nhiều hướng dẫn, khuyến cáo được đưa ra, tuy nhiên chỉ tập trung vào xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV. Gần như 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 (2).

Thực hành lâm sàng soi CTC ở nước ta thường dựa vào các hình ảnh vết trắng, chấm đốm, hay lát đá... để đánh giá mức độ của tổn thương ở CTC và cho thấy có nhiều giá trị (4, 5). Tuy nhiên, theo thời gian y văn thế giới còn giới thiệu thêm những dấu hiệu mới có nhiều ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ tổn thương CTC. Bài viết ngắn này xin được giới thiệu những dấu hiệu mới có ý nghĩa đó.

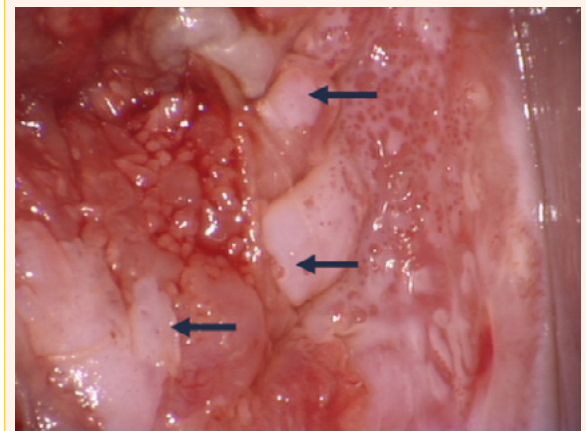
## 1. Dấu hiệu "inner border"

Dấu hiệu "inner border" là một đường ranh giới rõ rệt phân chia giữa vùng trắng dày và mỏng trong cùng một tổn thương (xem hình 1). Dấu hiệu này được bác sỹ 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 được 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). 70% trong số này có kết quả mô học của tổn thương ở CTC là tân sinh trong biểu mô CTC mức độ 2 (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



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



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

Nguồn hình: Scheungraber C, Koenig U, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A. 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* 2009b; 13:13-16.

hiệu “inner border” thì khả năng CTC có tổn thương 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 (6). 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 3/2013 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) (7).

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 (8).

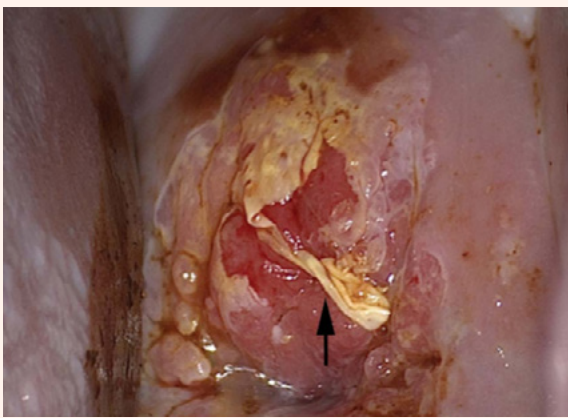
## 2. Dấu hiệu “ridge”

Một dấu hiệu khác cũng được Scheungraber cùng

cộng sự nghiên cứu và đưa ra là dấu hiệu “ridge” – là một chỗ mờ đục nhô lên tại vùng vết trắng bên trong vùng chuyển tiếp (xem 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 ( $p < 0.001$ ) (9). 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 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+ 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”. Và đây cũng là dấu hiệu duy nhất trong nghiên cứu cho thấy có liên quan đến độ tuổi dưới 35 ( $p < 0.05$ ) (7).

Trong nghiên cứu tương tự được công bố năm 2015, Vercellino và cộng sự cũng cho thấy kết quả tương đương. 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 (8).



**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 hình: Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, Schneider A and Bohmer G. Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign, and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2013; 121:624-631.

### 3. 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) (Xem hình 3) (7).

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 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 (7). 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 (8).

### 4. 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 từ 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+ từ 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 (7, 8).

Khi phân tích kết hợp các dấu hiệu này với nhau, kết quả trong nghiên cứu năm 2013 của Vercellino và cộng sự 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 (7).

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 (7).

Trong nghiên cứu 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 bất 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+ 2.99 (2.3 – 3.9)) và không bắt màu lugol (LR+ 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 (8). 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.

### 5. 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 (10).

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, trong việc phát hiện các tổn thương mức độ cao cần phải điều trị.

### Tài liệu tham khảo

1. WHO. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice - Second edition.2014.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thứ cấp ung thư cổ tử cung. 2011.
3. WHO. Comprehensive cervical cancer prevention and control - a healthier future for girls and women. WHO guidance note. 2013.
4. Trần Thị Phương Mai DTC, Nguyễn Đức Vy, Đinh Xuân Túu. Soi cổ tử cung phát hiện sớm ung thư. Trần Thị Phương Mai DTC, Nguyễn Đức Vy, Đinh Xuân Túu, editor. Hà Nội: NXBY học; 2007.
5. Châu Khắc Tú NVQH. Soi cổ tử cung. In: Châu Khắc Tú NVQH, editor. Ung thư cổ tử cung - Từ dự phòng đến can thiệp sớm. Huế: NXB Đại học Huế; 2011.
6. Scheungraber C, Glutig K, Fecthel B, Kuehne-Heid R, Duerst M, Schneider A. Inner border--a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). J Low Genit Tract Dis. 2009a;13(1):1-4.
7. Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, et al. Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign, and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2013;121(3):624-31.
8. Vercellino G, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Malak A-H, Schneider A, et al. Clinical relevance of objectifying colposcopy. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(4):907-15.
9. Scheungraber C, Koenig U, Fecthel B, Kuehne-Heid R, Duerst M, Schneider A. 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. 2009b;13(1):13-6.
10. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2012;120(1):166-72.