

CẢI THIỆN HIỆU QUẢ CHẨN ĐOÁN CIN 2 + BẰNG KỸ THUẬT SOI CỔ TỬ CUNG

Bùi Quang Trung
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Ung thư cổ tử cung là nguyên nhân gây ra hàng trăm ngàn lượt tử vong mỗi năm trên toàn cầu và đa số xảy ra ở các nước kém phát triển trong đó có nước ta. Dự phòng thứ cấp là một bước quan trọng trong dự phòng ung thư cổ tử cung, bao gồm phát hiện các tổn thương tiền ung thư và điều trị chúng. Cùng với xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV, soi cổ tử cung cũng là một công cụ quan trọng trong bước dự phòng thứ cấp ung thư cổ tử cung. Các công cụ này, trong đó có các thiết bị soi cổ tử cung hiện tại chúng ta đều được trang bị tiệm cận với thế giới. Vậy tại sao kết quả phòng chống ung thư cổ tử cung của chúng ta vẫn chưa đạt được hiệu quả cao? Với mong muốn nâng cao hơn nữa hiệu quả của kỹ thuật soi cổ tử cung trong phát hiện và điều trị sớm các tổn thương tiền ung thư, bài viết này tập trung đề cập đến những thay đổi, những cập nhật cải tiến trong kỹ thuật soi cổ tử cung hiện chưa được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng ở nước ta.

Abstract

HOW TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF HIGH- GRADE CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA DIAGNOSING BY COLPOSCOPY

Cervical cancer is a leading cause of cancer-related death in women worldwide, almost occurs in underdeveloped countries, including Vietnam. Secondary prevention of cervical cancer is by screening for precancerous lesions and early diagnosis followed by adequate treatment. The main techniques used are cytological screening of cervical cells, human papillomavirus (HPV) test detects the presence of human papillomavirus and colposcopy is a procedure to find out whether there are abnormal cells.

We are equipped enough all of these techniques. Why does the cervical cancer prevention program of Vietnam still inefficiency? This article aims to introduce clinical values of three new colposcopic signs

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Bùi Quang Trung,
email: dr.trungbui@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 10/06/2016
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
24/06/2016
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 30/06/2016

for detection of high-grade CIN; Swede score – A model for scoring colposcopy findings was designed to improve the predictive value of colposcopy; and provide good-quality data to guide us regarding the number of biopsies we should perform to best detect high-grade cervical.

1. Đại cương

Các bệnh ung thư phụ nữ, trong đó có ung thư cổ tử cung (CTC) là nguyên nhân gây ra hàng trăm ngàn lượt tử vong mỗi năm trên toàn cầu. Những tiến bộ hiện nay đã giúp chúng ta biết được nguyên nhân gây ra ung thư CTC là do nhiễm một hay nhiều type HPV (human papillomavirus) nguy cơ cao; chúng ta cũng biết được chu trình phát triển và gây bệnh rất chậm của HPV; những loại vaccine phòng ngừa HPV đã ra đời và được phát triển mạnh mẽ; những công cụ xét nghiệm tế bào học hay giúp phát hiện HPV cũng không ngừng được cải tiến, những khuyến cáo, những phác đồ mới được cập nhật hàng năm... Tuy nhiên, ung thư CTC vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe phụ nữ trên toàn thế giới [1]

Theo số liệu thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, năm 2012 trên toàn cầu có 528.000 ca ung thư CTC mới được phát hiện và đa số (khoảng 85%) xảy ra ở các nước kém phát triển [1]. Cũng trong năm này, có tổng số 266.000 trường hợp tử vong, trong đó có 9 trên 10 trường hợp xảy ra ở các nước có mức thu nhập thấp và trung bình. Trong khi đó, chỉ 1 trong 10 trường hợp xảy ra ở các nước có mức thu nhập cao [1]

Hiện nay, các số liệu thống kê ở nước ta vẫn còn chưa được đầy đủ. Năm 2010, nước ta có 5.664 phụ nữ mắc ung thư CTC và tỉ lệ mắc mới ung thư CTC 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]. Hơn nữa, ung thư CTC 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].

Dự phòng thứ cấp là một bước quan trọng trong dự phòng ung thư CTC, bao gồm phát hiện các

tổn thương tiền ung thư và điều trị chúng. Cùng với xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV, soi CTC cũng là một công cụ quan trọng trong bước dự phòng thứ cấp ung thư CTC [2].

Các công cụ này, trong đó có các thiết bị soi CTC hiện tại chúng ta đều được trang bị tiệm cận với thế giới. Vậy tại sao kết quả phòng chống ung thư CTC của chúng ta vẫn chưa đạt được hiệu quả cao?

Với mong muốn nâng cao hơn nữa hiệu quả của kỹ thuật soi CTC trong phát hiện và điều trị sớm các tổn thương tiền ung thư, bài viết này tập trung đề cập đến những thay đổi, những cập nhật cải tiến trong kỹ thuật soi CTC hiện chưa được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng ở nước ta.

2. Những hình ảnh mới giúp dự đoán tổn thương CTC mức độ cao

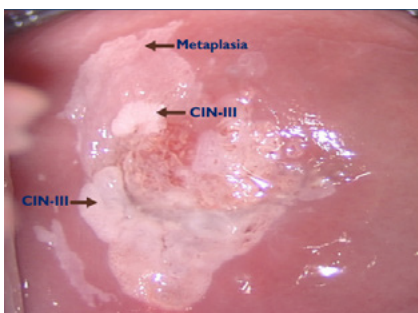
Thực hành lâm sàng soi CTC ở nước ta thường dựa vào các hình ảnh vết trắng, chấm đốm hay lát đá... để đánh giá mức độ của tổn thương ở CTC và cho thấy có nhiều giá trị [3,4]. Tuy nhiên, theo thời gian y văn thế giới còn giới thiệu thêm những hình ảnh mới nhiều ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ tổn thương CTC.

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 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 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 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 [5]. 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) [6].

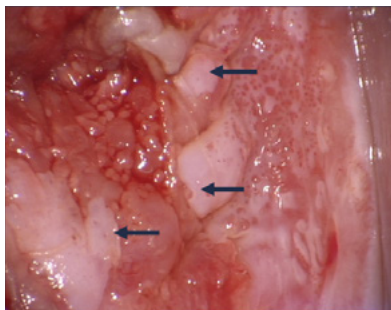


Hình 1. Trong vùng trắng có 2 vùng trắng dày hơn vùng xung quanh, có ranh giới rõ rệt (dấu hiệu "inner border"). Kết quả mô học vùng trắng dày là CIN 3. (Nguồn hình: Scheungraber C và cộng sự)

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 [7]

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 nhỏ 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 ($p < 0,001$) [8]. Như vậy, dấu hiệu "ridge" là một chi điểm đặc biệt cho CIN 2/3 ở phụ nữ trẻ và liên quan với nhiễm HPV 16.



Hình 2. Vị trí các mũi tên là các vùng trắng đục, nhỏ cao hơn bề mặt xung quanh (dấu hiệu "ridge"). Kết quả mô học là CIN 3. (Nguồn hình: Scheungraber C và cộng sự)

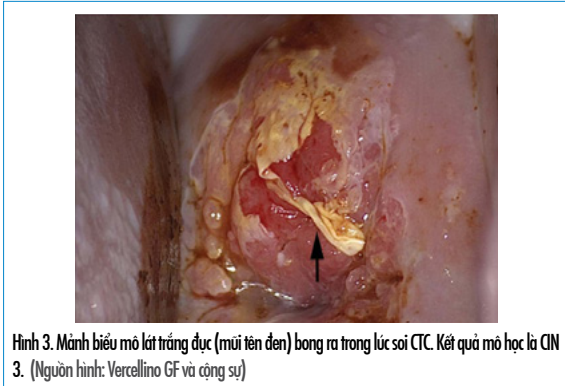
Trong nghiên cứu của Vercellino và cộng sự năm 2013, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm của dấu hiệu "ridge" trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 52,5%, 96,4%, 96,8% và 46,6%. LR+ 13,2, tương ứng khả năng cao bị CIN 2/3 khi có dấu hiệu "ridge". Trong khi đó LR- là 0,49, có nghĩa 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 ($p < 0,05$) [6]

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 [7]

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) [6]



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 và cộng sự)

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 [6]. 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 [7]

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 [6,7]

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 [6]

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 [6]

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 đậy 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+ 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 [7]. 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.

3. Bảng điểm swede giúp cải thiện khả năng dự đoán cin 2+

Sự ra đời của Swede score

Với mong muốn thiết lập nên một hệ thống điểm số soi CTC dễ học, dễ sử dụng và có khả năng cao hơn trong việc giúp xác định hoặc giúp loại trừ tổn thương CTC mức độ cao so với các hệ thống đã ra đời trước đó, năm 2005, một nhóm các bác sĩ soi CTC ở Gothenburg (Thụy Điển) đã giới thiệu một hệ thống điểm số soi cổ tử cung mới, gọi là Swede score [9]. Swede score dựa vào các đặc điểm của hệ thống Reid colposcopic index (RCI) được sử dụng rất rộng rãi thời gian đó [10]. Tuy nhiên, thay vì chỉ dựa vào 4 nhóm đặc điểm: màu sắc (sau khi bôi acid acetic), bờ

và hình dạng tổn thương, hình ảnh mạch máu, hình ảnh sau khi bôi lugol như RCI để đánh giá, thì Swede score bổ sung thêm nhóm đặc điểm thứ năm là kích thước của vùng tổn thương trên cổ tử cung. Đây cũng là lần đầu tiên kích thước vùng tổn thương được đánh giá như là một biến số độc lập [9]. Sở dĩ kích thước vùng tổn thương được đánh giá quan trọng, ngang bằng với các đặc điểm khác, bởi có những nghiên cứu trước đó cho thấy kích thước có liên quan với mức độ nghiêm trọng của tổn thương [11,12].

Đặc điểm và cách đánh giá Swede score

Các đặc điểm chi tiết và cách cho điểm đánh giá của Swede score được trình bày như trong Bảng 1 dưới đây. Các nhóm đặc điểm được cho điểm số từ 0 đến 2. Và như vậy, điểm số tổng cộng tối đa là 10 điểm [9].

Trong nghiên cứu kèm theo bài báo giới thiệu về Swede score, các tác giả tiến hành một nghiên cứu tiến cứu trên 297 phụ nữ tuổi trung bình 34, không mang thai và có kết quả tế bào học CTC bất thường. Tất cả đều được soi CTC, được đánh giá và cho điểm số theo năm nhóm đặc điểm (như Bảng 1), và đều được bấm sinh thiết hay khoét chóp CTC [9].

Kết quả, trong số 297 mẫu mô bệnh học có 30% là lành tính, 25% cho thấy có dấu hiệu koilocytosis (nhiễm HPV) hoặc CIN1, 13% CIN2, 28% CIN3, và 3% ung thư xâm lấn. Kết quả này sau đó được phân tích so sánh với điểm số soi CTC của mỗi bệnh nhân. Sử dụng mô hình phân tích logistic đa biến, các tác giả cho thấy tất cả 5 nhóm đặc điểm đều có đóng góp nhất định và độc lập với nhau trong việc xác định mối liên quan với tổn thương CTC mức độ cao. Mức độ liên quan được xếp theo thứ tự giảm dần như sau: màu sắc sau khi bôi acid acetic, bờ và hình dạng tổn thương, kích thước tổn thương, hình ảnh sau khi bôi lugol và cuối cùng là hình ảnh mạch máu. Như vậy, kích thước của tổn thương là một đặc điểm mới được đưa vào hệ thống đánh giá nhưng lại có vai trò quan trọng hơn hình ảnh sau khi bôi lugol và hình ảnh mạch máu đã được sử dụng rộng rãi trong các hệ thống đánh giá trước đó [9].

Ngoài ra, với mỗi điểm số khác nhau sẽ có một khả năng khác nhau trong việc giúp xác định hay loại trừ tổn thương CTC mức độ cao [9]. Trong nghiên cứu này, không có tổn thương CIN 2, CIN 3 hay ung thư (CIN 2+) được phát hiện ở phụ nữ có tổng điểm nhỏ hơn 5 (51/297 số trường hợp). Ở nhóm 5 điểm cũng chỉ có 2 trường hợp bị CIN 2 (chiếm 5.3% trong

số trường hợp 5 điểm). Như vậy, có khoảng 1/6 số trường hợp không cần phải sinh thiết khi tổng số điểm nhỏ hơn 5 mà vẫn an toàn. Điểm số từ 8 trở lên (87/297 số trường hợp) có độ đặc hiệu 90% cho CIN 2+ với độ nhạy 52%. Với độ đặc hiệu 90%, có thể xem xét điều trị ngay mà không cần phải bấm sinh thiết, với tỉ lệ điều trị quá mức ở một mức độ cho phép. Khoảng 50% (160/297) trường hợp còn lại với số điểm từ 5 đến 7, cần phải sinh thiết để chẩn đoán. Tuy nhiên, chỉ khoảng 40% số trường hợp 5 đến 7 điểm bị CIN 2+.

Bảng 1: Hệ thống Swede score

Các đặc điểm	Điểm số		
	0	1	2
Hình ảnh trắng sau nhuộm acid acetic	Không có hoặc trong suốt	Trắng mờ, trắng đục như sữa	Trắng rõ, trắng như tương sấp
Bờ và hình dạng tổn thương	Không có tổn thương hay tổn thương phân tán	Sắc nét nhưng không đều, hình răng cưa, hình bản đồ	Sắc nét và đều, phân lớp khác nhau ở bề mặt
Hình ảnh mạch máu	Mịn, đều	Không có	Thô hoặc không điển hình
Kích thước tổn thương	< 5mm	5-15 mm hay trải dài qua 2 góc phân tư	>15mm hay trải dài qua 3-4 góc phân tư hoặc lấn sâu vào kênh CTC
Sau nhuộm Lugol	Nâu	Vàng nhạt hoặc vàng không đều (loang lổ)	Vàng đều, rõ rệt

Trong nghiên cứu, các tác giả cũng cho thấy nếu không sử dụng Swede score, có 6/114 trường hợp lành tính hay tổn thương mức độ thấp bị đánh giá quá mức. Trong khi đó, có đến 18/85 trường hợp tổn thương mức độ cao được đánh giá không đúng mức độ và sẽ dẫn tới thiếu sót trong việc bấm sinh thiết chẩn đoán hay đưa ra quyết định điều trị. Như vậy, có một sự sai khác nhất định khi có hay không sử dụng Swede score, dù đó là những nhà soi CTC nhiều kinh nghiệm [9].

Giá trị của Swede score trên thực tế ứng dụng lâm sàng

Năm 2010, một nghiên cứu tiến cứu của Bowring và cộng sự nhằm xác nhận giá trị của Swede score để đưa vào công tác giảng dạy soi CTC. Nghiên cứu đánh giá kết quả soi CTC của phụ nữ được thực hiện tại Royal Free Hospital, London. Trong khoảng thời gian 4 tháng, 200 phụ nữ được quản lý ngoại trú hay điều trị nội trú vì tân sinh trong biểu mô CTC (CIN) được đưa vào nghiên cứu. Tham gia vào nghiên cứu này có 3 bác sỹ soi CTC đang được đào tạo và 4 bác sỹ soi CTC đã được đào tạo theo đầy đủ các tiêu chí của Hiệp hội Soi CTC và Bệnh lý CTC Anh Quốc. Điểm số dựa vào Swede score được đánh giá và ghi nhận lại trong lúc soi CTC, sau đó sẽ được so sánh với kết quả

chẩn đoán mô học (được xem là tiêu chuẩn vàng) thu được thông qua bấm sinh thiết hay khoét chop CTC. Mỗi điểm số theo Swede score đều được đánh giá bởi độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm. Kết quả được công bố trên Journal of Lower Genital Tract Disease cho thấy, với điểm số lớn hơn hoặc bằng 8, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm cho CIN2+ lần lượt là 38%, 95%, 83% và 70%. Với độ đặc hiệu cao, rõ ràng việc áp dụng Swede score rất thích hợp cho việc điều trị ngay mà không cần thông qua bước bấm sinh thiết chẩn đoán. Ngoài ra, khi so sánh kết quả đánh giá giữa hai nhóm thực hiện cho thấy không có sự khác biệt về kết quả giữa nhóm đang được đào tạo so với nhóm đã được đào tạo đầy đủ. Điều này cho thấy Swede score có thể dễ dàng thực hiện và cũng dễ dàng đưa vào trong công tác giảng dạy [13]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện tại Bangladesh với sự tham gia của các nhà nghiên cứu đến từ Thụy Điển và Bangladesh, nhằm đánh giá các bất thường CTC dựa vào Swede score, xét nghiệm tế bào học nhúng dịch (liquid-based cytology), xét nghiệm HPV và chẩn đoán mô học [14]. Đối tượng nghiên cứu gồm 540 phụ nữ có VIA (+), Kết quả được công bố trên International Journal of Gynecological Cancer cho thấy, bấm sinh thiết dựa vào Swede score với điểm số lớn hơn hoặc bằng 4 giúp phát hiện 38 trường hợp CIN 2+ (7%) cao hơn có ý nghĩa so với xét nghiệm tế bào học nhúng dịch khi chỉ giúp phát hiện 13 trường hợp CIN 2+ (2.5%). Ngoài ra, với điểm số lớn hơn hoặc bằng 8, kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy có thể áp dụng điều trị ngay mà không cần sinh thiết chẩn đoán. Đồng thời qua nghiên cứu này, các tác giả còn khuyến cáo có thể áp dụng Swede score kết hợp với VIA hay xét nghiệm tế bào học trong tầm soát ung thư CTC. Đồng thời khuyến cáo ngưỡng bấm sinh thiết dựa vào Swede score là 4 điểm nếu áp dụng trong phác đồ kết hợp với VIA hoặc xét nghiệm tế bào học [14].

Một kết quả nghiên cứu khác còn cho thấy, áp dụng Swede score còn là một công cụ hữu ích để đánh giá xét nghiệm tế bào học bất thường ở phụ nữ mang thai, đồng thời giúp giảm bớt số trường hợp phải bấm sinh thiết hay can thiệp không cần thiết khi tổng số điểm nhỏ hơn hoặc bằng 4 [15]. Đồng thời, với những nơi điều kiện còn khó khăn, khi nguồn lực y tế còn thiếu thốn, y tá có thể là người thực hiện soi

CTC thì việc áp dụng Swede score được chứng minh có thể mang đến những kết quả khá khả quan [16].

4. Những hướng tiếp cận mới trong thực hành bấm sinh thiết CTC

Như đã đề cập ở phần mở đầu, ưu điểm của soi CTC là giúp phát hiện các tổn thương đồng thời hướng dẫn thực hiện các biện pháp can thiệp sớm. Trong đó, bấm sinh thiết vùng tổn thương nghi ngờ ở CTC là một bước quan trọng. Thời gian gần đây, các hướng dẫn mới liên tục được đưa ra, tuy nhiên chỉ tập trung vào xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV. Không có hướng dẫn nào đưa ra tập trung vào việc tối ưu kỹ thuật soi CTC và bấm sinh thiết CTC.

Trên thực tế lâm sàng ở nước ta cũng như nhiều nơi khác trên thế giới, việc bấm sinh thiết bao nhiêu mẫu luôn là một câu hỏi khó trả lời. Nhiều bác sĩ chỉ bấm sinh thiết một mẫu duy nhất ở cổ ngoài CTC. Những bác sĩ khác lại bấm sinh thiết hai hay nhiều mẫu hơn. Tuy nhiên, những kết quả nghiên cứu gần đây đã đưa ra được những dữ liệu có chất lượng để hướng dẫn cho các nhà thực hành lâm sàng về số lượng mẫu sinh thiết cần thiết giúp phát hiện tốt nhất các tổn thương mức độ cao cần phải điều trị [17,18]

Bấm sinh thiết nhiều mẫu

Một nghiên cứu được tiến hành bởi Viện Nghiên cứu Ung thư Hoa Kỳ, phân tích kết quả bấm sinh thiết của 690 phụ nữ có chỉ định soi CTC do có bất thường khi thực hiện tầm soát ung thư CTC. Độ tuổi trong nghiên cứu từ 18 tuổi trở lên (tuổi trung bình là 26) và được thực hiện trong thời gian từ 2009 – 2012. Tổng cộng có 189 bệnh nhân bị nhiễm HPV 16, 348 bệnh nhân bị nhiễm các type HPV nguy cơ cao khác và 86 bệnh nhân nhiễm HPV nguy cơ thấp. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm tất cả bệnh nhân đã có tiền sử điều trị tân sinh CTC. Tham gia vào nghiên cứu có 6 bác sĩ soi CTC được đào tạo bài bản và có nhiều kinh nghiệm. Mỗi người sẽ thực hiện ít nhất 60 lượt soi CTC trong toàn bộ nghiên cứu này. Có 690 phụ nữ trong nghiên cứu được chia thành các nhóm: soi CTC không phát hiện bất thường; chỉ có vết trắng CTC; có hình ảnh nghi ngờ tổn thương mức độ thấp, có hình ảnh nghi ngờ tổn thương mức độ cao. Các bác sĩ sẽ thực hiện trung bình một, ba và bốn mẫu bấm sinh thiết ở các nhóm đối tượng này. Các tổn thương trong biểu mô lát mức độ cao (HSIL, tương ứng CIN 2/3, ung thư) là tiêu

chuẩn vàng để đánh giá kết quả của nghiên cứu. Cuối cùng tất cả bệnh nhân đều được thực hiện ít nhất một lần bấm sinh thiết. Có 54,6% được bấm sinh thiết 4 mẫu, 26,6% được bấm sinh thiết 3 mẫu và 18,8% còn lại được bấm sinh thiết ít hơn 3 mẫu. Kết quả cho thấy độ nhạy cho việc phát hiện HSIL gia tăng từ 60,6% (95% CI 54,8– 66,6%) đối với 1 mẫu bấm sinh thiết lên 85,6% (95% CI 80,3 – 90,2%) khi bấm sinh thiết 2 mẫu và lên đến 95,6% (95% CI 91,3 – 99,2%) khi bấm sinh thiết 3 mẫu. Xu hướng này được ghi nhận ở tất cả các bác sĩ tham gia trong nghiên cứu và tất cả các nhóm đối tượng. Tuy vậy, nghiên cứu cũng ghi nhận đối với nhóm đồng thời có xét nghiệm tế bào học HSIL, HPV 16 và có hình ảnh nghi ngờ tổn thương mức độ cao trên soi CTC thì khả năng được chẩn đoán CIN 2/3 hay ung thư là cao nhất [18]

Kết quả này tương tự kết quả phân tích của nghiên cứu ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) cho thấy soi CTC và bấm sinh thiết giúp phát hiện đến khoảng 2/3 số trường hợp CIN 3+ (CIN 3 và ung thư). Độ nhạy của việc chẩn đoán CIN 3+ tăng lên đáng kể khi được bấm sinh thiết từ 2 mẫu trở lên so với chỉ bấm sinh thiết 1 mẫu (81,8% so với 68,3%, $p < 0,01$), đặc biệt kết quả này không phụ thuộc vào kinh nghiệm hay mức độ đào tạo của người thực hiện soi CTC (y tá, bác sĩ phụ khoa, bác sĩ ung thư phụ khoa) [17]. Đồng thời bấm sinh thiết từ hai mẫu trở lên cũng được khuyến cáo trong hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội Sản Phụ khoa Canada năm 2012 [19].

Như vậy, kết quả của các nghiên cứu trên cung cấp cho chúng ta những thông tin hết sức có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng. Mặc dù bấm sinh thiết nhiều mẫu làm cho bệnh nhân đau, khó chịu, đôi khi chảy máu...Tuy nhiên, nếu các tổn thương CIN 2+ không được chẩn đoán sẽ dẫn tới việc bệnh nhân không được điều trị kịp thời, mất nhiều thời gian theo dõi và đánh giá lại, thậm chí tồi tệ hơn là bệnh nhân có thể bị diễn tiến qua ung thư xâm lấn. Do đó, thay vì chỉ bấm sinh thiết một mẫu ở vị trí tổn thương nặng nề nhất thì nên bấm sinh thiết 2 đến 3 mẫu ở các vùng tổn thương khác nhau.

Bấm sinh thiết ngẫu nhiên

Trong thực tế lâm sàng khi thực hiện soi CTC cho bệnh nhân có xét nghiệm tế bào học bất thường hoặc dương tính với các type HPV nguy cơ cao, nhiều trường hợp các bác sĩ sẽ không quan sát thấy hình ảnh bất thường nghi ngờ ở CTC. Trong những tình huống này

xử trí như thế nào là phù hợp? Theo dõi tiếp, thực hiện lặp lại các xét nghiệm? Soi CTC kiểm tra lại? Bấm sinh thiết ngẫu nhiên? Hay cần lấy mẫu từ ống cổ tử cung?

Một nghiên cứu về trường hợp này vừa được đăng trên *Obstetrics & Gynecology*, phân tích dữ liệu trong nghiên cứu ATHENA, một nghiên cứu đa trung tâm rất lớn ở Hoa Kỳ với hơn 47.000 bệnh nhân [20]. Nghiên cứu này tập trung phân tích nhóm phụ nữ từ 25 tuổi trở lên. Tất cả bệnh nhân đều được làm xét nghiệm tế bào học và HPV DNA định type nguy cơ cao. Soi CTC được thực hiện cho tất cả bệnh nhân có xét nghiệm tế bào học bất thường hoặc dương tính với các type HPV nguy cơ cao. Đối với các trường hợp soi CTC đầy đủ nhưng không quan sát thấy tổn thương sẽ được bấm sinh thiết ngẫu nhiên một mẫu ở vùng tiếp giáp biểu mô lát - trụ. Trong 7.100 trường hợp được thực hiện bấm sinh thiết, có 2.839 trường hợp được bấm sinh thiết ngẫu nhiên và có 2.796 kết quả đủ điều kiện đánh giá. Kết quả giải phẫu bệnh lý cho thấy 90% (2.552) trường hợp là bình thường, 5,7% (163) trường hợp bị CIN 1, có 1,3% (36) trường hợp CIN 2, có 1,4% (41) trường hợp bị CIN 3 và 0,14% (4) trường hợp nặng hơn CIN 3. Như vậy, tổng cộng bấm sinh thiết ngẫu nhiên giúp chẩn đoán 20,9% (81/388, 95% CI 16,9– 25,3%) trường hợp CIN 2+ và 18,9% (45/238, 95% CI 14,1– 24,5%) trường hợp CIN 3+ trong toàn bộ dân số nghiên cứu từ 25 tuổi trở lên. Khi phân tích mối liên quan với tình trạng nhiễm HPV, kết quả cho thấy đối với các trường hợp nhiễm HPV 16 hay HPV 18 thì nguy cơ tuyệt đối cho việc phát hiện CIN 2+ và CIN 3+ khi bấm sinh thiết ngẫu nhiên trong dân số chung là 13,1% (40/305, 95% CI 9,8– 17,4%) và 8,2% (25/305, 95% CI 5,6– 11,8%). Trong khi đó, nguy cơ tuyệt đối ở nhóm 12 type HPV nguy cơ cao khác lần lượt là 3,5% (29/820, 95% CI 2,5–5%) và 1,7% (14/820, 95% CI 1,0– 2,8%) thấp hơn rất nhiều so với 2 type HPV 16 và HPV 18.

Như vậy, việc bấm sinh thiết ngẫu nhiên có hiệu quả không? Câu trả lời của nghiên cứu này là có, với khoảng 20% tổn thương CIN 2, CIN 3 hay nặng hơn được phát hiện. Và đặc biệt có hiệu quả cao nhất ở nhóm nhiễm HPV 16 hay HPV 18.

Tuy nhiên, việc áp dụng bấm sinh thiết ngẫu nhiên cần phải hết sức cân nhắc và tùy thuộc vào từng tình huống lâm sàng cụ thể. Bởi theo một nghiên cứu lớn ở Anh vừa được công bố trên *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, với các trường

hợp kết quả xét nghiệm tế bào học có tế bào bất thường mức độ thấp, nếu kết quả soi CTC không phát hiện thấy hình ảnh bất thường thì nên tiếp tục theo dõi dù bệnh nhân dương tính với HPV nguy cơ cao. Bởi trong trường hợp này nguy cơ CIN 2+ cũng như CIN 3+ là rất thấp [21].

Ngoài ra, nghiên cứu ở trên cũng cho ta thấy được những hạn chế của soi CTC tương tự như nhiều kết quả báo cáo trước đây. Trong tất cả những yếu tố liên quan đến hiệu quả của soi CTC, yếu tố con người và công tác đào tạo luôn được coi như là chìa khóa quan trọng nhất [19,22]. Bởi bác sĩ soi CTC chính là người trực tiếp tiếp xúc với bệnh nhân, đồng thời cũng là người đưa ra các quyết định chẩn đoán và xử trí. Việc nâng cao công tác đào tạo sẽ góp phần giảm bớt phần nào số trường hợp đánh giá sai lệch về kết quả soi CTC, từ đó góp phần nâng cao hơn nữa hiệu quả của soi CTC.

5. Kết luận

Trong nỗ lực nhằm làm giảm gánh nặng do ung thư CTC gây ra, chúng ta dễ nhận thấy việc đẩy mạnh bước dự phòng thứ cấp đóng vai trò hết sức quan trọng. Xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV được đầu tư nghiên cứu nhiều và ngày càng có nhiều tiến bộ vượt bậc. Tuy nhiên, soi CTC với những ưu điểm đặc biệt vẫn duy trì được vị trí quan trọng.

Nhưng với tính chất phụ thuộc nhiều vào yếu tố con người cùng với việc chưa được cập nhật với những thay đổi, cải tiến trên thế giới nên hiệu quả của kỹ thuật soi CTC ở nước ta chưa cao. Qua bài viết này nhấn mạnh vai trò của yếu tố con người và của công tác đào tạo đóng vai trò then chốt trong việc nâng cao hiệu quả của kỹ thuật soi CTC trong công tác phòng chống ung thư CTC ở nước ta.

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 thủ cấp ung thư cổ tử cung. 2011.
3. Trần Thị Phương Mai, Nguyễn Đức Vy, Đinh Xuân Túu. Soi cổ tử cung phát hiện sớm ung thư, NXB Y học Hà Nội; 2007.
4. Châu Khắc Tú, Nguyễn Vũ Quốc Huy. Ung thư cổ tử cung - Từ dự phòng đến can thiệp sớm. NXB Đại học Huế; 2011.
5. Scheungraber C, Glutig K, Fechtel 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.
6. Vercellino G, 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.
7. 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.
8. Scheungraber C, Koenig U, Fechtel 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.
9. Strander B, Ellström-Andersson A, Franzén S, Silsom I, Rådberg T. The performance of a new scoring system for colposcopy in detecting high-grade dysplasia in the uterine cervix. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2005;84(10):1013-7.
10. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;153(6):611-8.
11. Kierkegaard O, Byralsen C, Hansen KC, Frandsen KH, Frydenberg M. Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: the significance of the size of the lesion. *Gynecologic oncology*. 1995;57(1):66-71.
12. Shafi MI, Finn CB, Luesley DM, Jordan JA, Dunn J. Lesion size and histology

of atypical cervical transformation zone. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1991;98(5):490-2.

13. Bowring J, Strander B, Young M, Evans H, Walker P. The Swede Score: Evaluation of a Scoring System Designed to Improve the Predictive Value of Colposcopy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2010;14(4):301-5.

14. Nessa A, Wistrand C, Begum SA, Thuresson M, Shemer I, Thorsell M, et al. Evaluation of stationary colposcope and the Gynocular, by the Swede score systematic colposcopic system in VIA positive women: a crossover randomized trial. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(2):339-45.

15. KÄRBERG C, Ryd W, Strander B, BrÄNSTRÖM M, RÅDBERG T. Histological diagnosis and evaluation of the Swede score colposcopic system in a large cohort of pregnant women with atypical cervical cytology or cervical malignancy signs. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(8):952-8.

16. Nessa A, Roy JS, Chowdhury MA, Khanam Q, Afroz R, Wistrand C, et al. Evaluation of the accuracy in detecting cervical lesions by nurses versus doctors using a stationary colposcope and Gynocular in a low-resource setting. *BMJ Open*. 2014;4(11).

17. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):264-72.

18. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):83-9.

19. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(12):1188-206.

20. Huh WK, Sideri M, Stoler M, Zhang G, Feldman R, Behrens CM. Relevance of Random Biopsy at the Transformation Zone When Colposcopy Is Negative. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(4):670-8.

21. Cruickshank ME, Cotton SC, Sharp L, Smart L, Walker LG, Little J. Management of women with low grade cytology: how reassuring is a normal colposcopy examination? *Bjog*. 2015;122(3):380-6.

22. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*. 2009;20(1):5-16.