

DỰ PHÒNG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG DỰA TRÊN BẢNG CHỨNG: CẬP NHẬT 2010

Nguyễn Vũ Quốc Huy

Bộ môn Phụ sản, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Xét nghiệm ADN HPV và vaccin HPV mở ra một kỷ nguyên mới trong dự phòng sơ cấp, thứ cấp và cả tam cấp ung thư cổ tử cung. Bên cạnh các phương pháp hiện đại được sử dụng trong điều kiện bệnh viện và tuyến cao, các phương pháp cổ điển như xét nghiệm tế bào học cổ tử cung và nhất là VIA (Visual Inspection with Acetic Acid) tỏ ra rất hữu hiệu trong sàng lọc tổn thương cổ tử cung, đặc biệt tại tuyến y tế cơ sở và điều kiện nguồn lực hạn chế. Các lựa chọn xử trí thương tổn tiền ung thư cổ tử cung hiện nay bao gồm theo dõi, các phương pháp phá hủy và các phương pháp cắt bỏ. Các phương pháp phá hủy bao gồm áp lạnh, hóa hơi bằng laser hoặc đốt điện; các phương pháp cắt bỏ bao gồm khoét chóp, khoét chóp bằng laser, LEEP hoặc cắt tử cung. Các phương pháp này có hiệu quả và tỷ lệ biến chứng tương đương nhau trong việc loại bỏ thương tổn CIN, cả ở các quốc gia phát triển lẫn trong điều kiện nguồn lực hạn chế.

Abstract

EVIDENCE-BASED CERVICAL CANCER PREVENTION: 2010 UPDATES

Nguyen Vu Quoc Huy

HPV DNA testing and HPV vaccines are milestones in the new era of primary, secondary and even tertiary prevention of cervical cancer. Parallel to modern methods being used in hospitals and high-level settings, classical and simple methods, such as cervical cytology and especially visual inspection with acetic acid appear to be effective in screening cervical preinvasive lesions, especially at the limited-resource settings and grass-root level. Current management options for cervical intraepithelial neoplasia include observation, ablative methods and excisional methods. Ablative methods consist of cryotherapy, laser vaporization or electrocoagulation diathermy; excisional methods consist of cold-knife conization, laser conization, LEEP or hysterectomy. Their efficacy and complications rate are similar in removal of CIN, both in developed countries and in limited-resource settings.

1. MỞ ĐẦU

Đối nghịch với sự cải thiện đáng kể gánh nặng bệnh tật do ung thư cổ tử cung tại các quốc gia phát triển kể từ khi triển khai sàng lọc bằng xét nghiệm tế bào học, những kết quả này chưa hề đạt được ở các nước phát triển, nơi mà hạ tầng và nguồn lực chỉ đủ để cung cấp sàng lọc bằng tế bào học đạt chất lượng cho một nhóm nhỏ các phụ nữ. Tỷ lệ mất dấu theo dõi cao sau xét nghiệm và quy trình sàng lọc/điều trị đòi hỏi nhiều lần tái khám tác động bất lợi đến khả năng thành công của

các chương trình sàng lọc bằng tế bào học. Từ gần 4 năm nay, vaccin phòng nhiễm Human Papilloma Virus (HPV) được đưa vào sử dụng nhưng chưa được phổ biến ở các nước đang phát triển, chủ yếu do cản trở về giá thành. Bên cạnh đó vaccin HPV sẽ không thể thay thế hoàn toàn các biện pháp dự phòng thứ cấp [1]. Vì vậy nhiều nỗ lực đã được tập trung cho việc phát triển và khẳng định giá trị của các cách tiếp cận đơn giản và phù hợp hơn cho điều kiện nguồn lực hạn chế. Những nỗ lực này đã đưa đến việc sàng lọc các phụ nữ trung

niên ở các nước đang phát triển bằng cách quan sát trực tiếp cổ tử cung (sau bôi dung dịch acid acetic hoặc Lugol) hoặc xét nghiệm tìm ADN của HPV nguy cơ cao, phối hợp với xử trí tổn thương được tìm thấy ngay lập tức hoặc chỉ trì hoãn một thời gian rất ngắn sau đó [2]. Mặc dù nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các phương pháp này phù hợp với điều kiện y tế các nước đang phát triển, vẫn còn nhiều vấn đề cần được giải đáp thỏa đáng, bao gồm các test cần sử dụng, định nghĩa quần thể đích, các biện pháp đảm bảo chất lượng về lâu dài và sự cam kết của đội ngũ cán bộ. Một trong những “nhược điểm” thường bị chỉ trích của cách tiếp cận “phát hiện và điều trị tức thời” mà không có chẩn đoán mô học là có đến 80 - 90% phụ nữ được điều trị ngay sau kết quả test sàng lọc bất thường không có các thương tổn CIN2 (+) [3].

2. DỰ PHÒNG SƠ CẤP - VACCIN HPV

Hiện nay trên thế giới có 2 loại vaccin phòng nhiễm HPV là Gardasil® (MSD) và Cervarix® (GSK). Gardasil chứa protein capsid của 4 týp (6, 11, 16, 18), đã được cấp phép lưu hành tại 102 quốc gia; Cervarix chứa protein của 2 týp (16, 18) đã được cấp phép lưu hành tại hơn 100 quốc gia, trong đó Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép cho Gardasil ngày 08.6.2006 và Cervarix vào ngày 19.10.2009. Cả hai loại đều đã được Tổ chức Y tế thế giới chấp thuận và đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam.

Đối tượng tiêm vaccin phòng HPV tốt nhất là các em gái vị thành niên trước khi bước vào tuổi có quan hệ tình dục để có thể tạo ra kháng thể phòng nhiễm HPV. Ở Việt Nam tuổi được khuyến cáo là 9-26 tuổi đối với Gardasil và 10-25 tuổi cho Cervarix.

Thành phần của vaccin không bao gồm ADN hay tế bào sống nên không có khả năng gây nhiễm. Vaccin HPV có hiệu quả trên 90%

đối với phòng týp HPV 16 và 18, đạt hiệu quả cao nhất khi mỗi em gái được tiêm đủ 3 lần trong vòng 6 tháng, đúng lịch và tiêm trước khi có quan hệ tình dục lần đầu tiên. Vắc xin HPV không có tác dụng ngừa thai, phòng các bệnh như HIV/AIDS hay bệnh lây truyền qua đường tình dục khác. Chú ý rằng vắc xin không có tác dụng “bảo vệ ngược” đối với các tổn thương đã hình thành/đang phát triển do nhiễm HPV từ trước.

Các phản ứng sau tiêm vaccin HPV thường nhẹ, bao gồm sưng nhẹ, đỏ, đau tại chỗ tiêm, đau đầu, chóng mặt, có thể kéo dài một vài ngày. Có rất ít trường hợp phản ứng nghiêm trọng sau tiêm vắc xin HPV. Một số trường hợp được ghi nhận trong các nghiên cứu bao gồm: đau đầu, viêm dạ dày ruột, viêm ruột thừa, viêm xương chậu, viêm cơ thắt phế quản và hen phế quản; tuy nhiên tỷ lệ này ở nhóm tiêm vaccin không thực sự cao hơn nhóm tiêm giả dược.

Là một tác nhân lây truyền qua đường tình dục, sự lây nhiễm HPV cần có vai trò tham gia của nam giới. Người ta hy vọng chủng vaccin cho nam giới có thể làm giảm tỷ lệ lây nhiễm HPV nói chung, trong đó có cả nhóm HPV nguy cơ cao sinh ung thư cổ tử cung lẫn nhóm HPV nguy cơ thấp gây sùi mào gà. Ngày 16.10.2009, FDA Hoa Kỳ đã cấp phép lưu hành cho Gardasil với mục đích dự phòng sùi mào gà do HPV týp 6 và 11 ở nam giới trong độ tuổi 9 - 26. Cơ sở của sự cho phép này là một thử nghiệm lâm sàng do Palefsky và cộng sự tiến hành trên 4.055 nam giới trong độ tuổi 16 - 26. Kết quả cho thấy ở đối tượng chưa bị nhiễm HPV týp 6 và 11 tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, Gardasil có hiệu quả lên đến gần 90% phòng nhiễm sùi mào gà sinh dục do HPV týp 6 và 11 gây ra [4]. Gardasil tỏ ra hữu hiệu nhất trong nhóm đồng tính luyến ái nam, là nhóm có nguy cơ rất cao nhiễm HPV, gây ra sùi mào gà sinh dục và ung thư hậu môn.

3. DỰ PHÒNG THỨ CẤP – XÉT NGHIỆM TẾ BÀO HỌC, ADN HPV, VIA/VILI

Mặc dù các chương trình sàng lọc ung thư cổ tử cung dựa trên tế bào học đã được chứng minh là thành công ở Hoa Kỳ và các nước đang phát triển khác, việc duy trì tính

bền vững cho các chương trình như vậy ở các nước có nguồn lực hạn chế gặp phải nhiều khó khăn. Trong điều kiện nguồn lực hạn chế cần có chiến lược dự phòng hiệu quả về mặt chi phí đồng thời thời đảm bảo khả năng tiếp cận và kiểm soát chất lượng.

Bảng 1. Hướng dẫn sàng lọc ung thư cổ tử cung của Hội Phụ Sản Hoa Kỳ (2009)[5]

Tuổi	Khuyến cáo sàng lọc bằng tế bào cổ tử cung
Dưới 21 tuổi	Không sàng lọc
21 - 29 tuổi	Mỗi 2 năm
30 - 65 hoặc 70 tuổi*	Có thể mỗi 3 năm*
Từ 65 hoặc 70 tuổi	Có thể ngừng sàng lọc**

* Áp dụng cho phụ nữ có 3 xét nghiệm trước đó âm tính, ngoại trừ đối tượng nhiễm HIV, có tiền sử CIN 2 hoặc 3.
 ** Chỉ áp dụng cho phụ nữ có ít nhất 3 xét nghiệm trước đó âm tính, không có test bất thường trong 10 năm trước đó, ngoại trừ đối tượng có nhiều bạn tình.

Cuối năm 2008, Arbyn và cộng sự đã tổng hợp 11 nghiên cứu từ Ấn độ và châu Phi trên hơn 58.000 phụ nữ trong độ tuổi 25-64, được sàng lọc bằng ít nhất 2 trong 5 test: VIA, VILI, VIAM, tế bào cổ tử cung và HPV (HybridCapture 2), tất cả đối tượng đều được theo dõi với soi cổ tử cung và sinh thiết khi có chỉ định, đầu ra là thương tổn CIN trở lên [6]. Soi cổ tử cung âm tính được xem là âm tính thật. VIA có độ nhạy 79% (95% CI 73–85%) và 83% (95% CI 77–89%), độ đặc hiệu 85% (95% CI 81–89%) và 84% (95% CI 80–88%) đối với đầu ra là CIN2 hay CIN3. Tính trung bình VILI có độ nhạy cao hơn khoảng 10% và độ đặc hiệu tương đương. VIAM có kết quả tương đương VIA. Tế bào cổ tử cung có độ nhạy thấp nhất, ngay cả với giá trị ngưỡng ASC-US (57%; 95% CI 38–76% đối với CIN 2) nhưng độ đặc hiệu cao (93%; 95% CI 89–97%). HC2 có độ nhạy phát hiện CIN 2 62% (95% CI 56–68%) và độ đặc hiệu 94% (95% CI 92–95%). Độ chính xác của các phương pháp quan sát bằng mắt thường và tế bào cổ tử cung gia tăng theo thời gian, của phản ứng HC2 ổn định. Kết quả của các phương pháp

quan sát và soi cổ tử cung có độ phù hợp cao.

Để khảo sát giá trị dự báo dài hạn, của xét nghiệm tế bào học và ADN HPV với đầu ra là thương tổn CIN 3 hoặc nặng hơn, Dillner và cộng sự (2008) đã thực hiện một nghiên cứu thuần tập tại 6 quốc gia Âu châu [7]. Tổng cộng đã có 24.295 phụ nữ được đưa vào nghiên cứu và được theo dõi bằng ít nhất một xét nghiệm tế bào học hoặc mô học. Nhóm tác giả đã chỉ ra rằng tỷ lệ tần suất tích lũy của CIN3+ sau 6 năm ở nhóm có đầu vào HPV âm tính (0,27%, 95%CI 0,12% - 0,45%) thấp hơn đáng kể so với nhóm có đầu vào tế bào học âm tính (0,97%, 0,53% to 1,34%). Tỷ lệ tần suất tích lũy ở nhóm phụ nữ có tế bào học âm tính nhưng HPV (+) tăng dần theo thời gian, đạt đến 10% sau 6 năm, trong khi đó tỷ lệ tần suất tích lũy của nhóm tế bào học (+) và HPV (-) rất thấp dưới 3%. Như vậy, với tỷ lệ tần suất tích lũy CIN3+ thấp một cách ổn định ở nhóm HPV (-) sau 6 năm theo dõi cho thấy chiến lược sàng lọc bằng HPV mỗi 6 năm vẫn có thể đảm bảo được độ an toàn và tính hiệu quả.

Sankaranayananan và cộng sự (2007) đã thực hiện test VIA ± điều trị theo chỉ định (áp

lạnh), theo dõi trên 49.000 phụ nữ trong độ tuổi 30–59 tại Ấn độ trong vòng hơn 7 năm và phát hiện rằng chương trình có tác động lớn nhất đối với phụ nữ trong độ tuổi 30–39 [8]. Bệnh suất và tử suất chung giảm tương ứng là 25% và 35% đối với toàn thể nhóm nghiên cứu nhưng đạt đến 38% và 66% trong nhóm tuổi 30–39. Kết quả này gợi ý rằng chú trọng nhóm đích độ tuổi 30 sẽ đạt được lợi ích lớn nhất về mặt y tế công cộng. Một khi có đủ nguồn lực có thể mở rộng chương trình ra nhóm các phụ nữ trong độ tuổi lớn hơn. Trong Báo cáo đặc biệt dựa trên bằng chứng mới nhất của Alliance for Cervical Cancer Prevention vào tháng 9.2009, Sherris và cộng sự cũng khẳng định lại khuyến cáo này [9].

Trong nghiên cứu ngang vừa được Murillo và cộng sự công bố tháng 6.2010 trên 4.957 phụ nữ, test VIA được các y tá được huấn luyện thực hiện, sau đó tất cả đối tượng được kiểm tra lại toàn bộ bằng soi cổ tử cung và sinh thiết khi có chỉ định [10]. Tỷ lệ thương tổn HSIL 1,3%, LSIL 4,3%, VIA (+) 7,4% và VIA-VILI (+) 0,1%. Độ nhạy của tế bào học là 52,9% (mức LSIL) và 36,8% (mức HSIL), của VIA 53,6% và của VIA-VILI 68,1%. Độ đặc hiệu tương ứng là 95,0%, 99,2%, 93,2% và 90,8%. Phối hợp VIA-VILI và mức tế bào LSIL cho kết quả sàng lọc tốt nhất. Các tác giả kết luận việc phối hợp cả hai test VIA và VILI – giả lập 2 test Hinselmann và Schiller trong soi cổ tử cung – và do các y tá được huấn luyện thực hiện có thể là một biện pháp hữu hiệu để triển khai các chương trình sàng lọc ở khu vực Mỹ La-tinh.

Xét nghiệm ADN HPV được biết là có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp hơn tế bào học trong phát hiện thương tổn CIN. Một nghiên cứu của Sankaranayanan và cộng sự (2009) lại cho thấy xét nghiệm ADN HPV thậm chí còn có giá trị hơn tế bào học hay VIA trong việc làm giảm tỷ lệ ung thư xâm lấn [11]. Lý do được đưa ra ở đây là nghiên cứu này có tỷ lệ điều trị bằng áp lạnh thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác, đặc biệt là nghiên cứu năm 2007 của cùng nhóm tác giả trên một địa bàn khác của Ấn độ.

Trong một nghiên cứu được công bố tháng 3.2010, Ronco và cộng sự đã báo cáo hiệu quả

của chính sách sàng lọc ung thư cổ tử cung dựa trên test HPV trên phụ nữ độ tuổi 25–60 tuổi, trong đó một nhóm bằng tế bào học kinh điển, nhóm thứ hai làm tế bào học trong dung dịch và xét nghiệm HPV, tiêu chuẩn đầu ra là CIN 2(+) [12]. Đã có 47.001 phụ nữ được phân phối ngẫu nhiên vào nhóm tế bào học và 47.369 phụ nữ vào nhóm test HPV. Có 33.851 phụ nữ thuộc nhóm 1 và 32.998 thuộc nhóm 2 tái khám và tham gia vào chu kỳ sàng lọc thứ hai. Tỷ lệ phát hiện ung thư cổ tử cung tương đương nhau ở vòng 1 (9 trong nhóm tế bào và 7 trong nhóm HPV, $p=0,62$); đến vòng 2 không có trường hợp ung thư nào được phát hiện trong nhóm HPV, so với 7 trường hợp trong nhóm tế bào ($p=0,004$). Tính chung, tỷ lệ phát hiện thương tổn CIN 2(+) ở phụ nữ trong độ tuổi 25–34 giữa HPV/tế bào học là 4,09 (2,24–7,48) ở vòng 1 và 0,64 (0,23–1,27) ở vòng 2. Các tác giả kết luận rằng sàng lọc bằng HPV có độ nhạy cao hơn tế bào học trong dự phòng ung thư cổ tử cung, bằng cách phát hiện các thương tổn độ cao tồn tại lâu và cung cấp một “thời kỳ có nguy cơ thấp” dài hơn; tuy vậy ở phụ nữ trẻ việc sàng lọc bằng HPV sẽ dẫn đến việc chẩn đoán quá mức các trường hợp CIN 2 có thể thoái triển.

Các test ADN HPV như *digene* HybridCapture II (HCII, Qiagen Inc.) là test chuẩn, tuy nhiên tương đối đắt tiền, đòi hỏi phải được thực hiện tại phòng xét nghiệm tương đối hiện đại, kết quả chỉ có được sau khoảng 7 giờ. Kinh nghiệm cho thấy các yếu tố trên cùng với các khó khăn trong việc lấy mẫu bệnh phẩm sẽ hạn chế khả năng phổ cập của các test đã được thương mại hóa cho đến nay. Chính vì vậy, từ năm 2004 Tổ chức PATH đã bắt đầu phối hợp với Công ty Qiagen và Quỹ Melinda & Bill Gates phát triển một test HPV thích hợp cho việc sử dụng trong điều kiện hẻo lánh, nguồn lực hạn chế ở nhiều quốc gia. Test *careHPV* (Qiagen) là một kỹ thuật đơn giản, có chi phí thấp, có thể thực hiện trong điều kiện cơ động và cho kết quả chỉ sau gần 3 giờ. Tháng 10.2008, Tạp chí *Lancet Oncology* công bố một thử nghiệm lâm sàng đầu tiên sử dụng *careHPV* trên 2.500 phụ nữ nông thôn

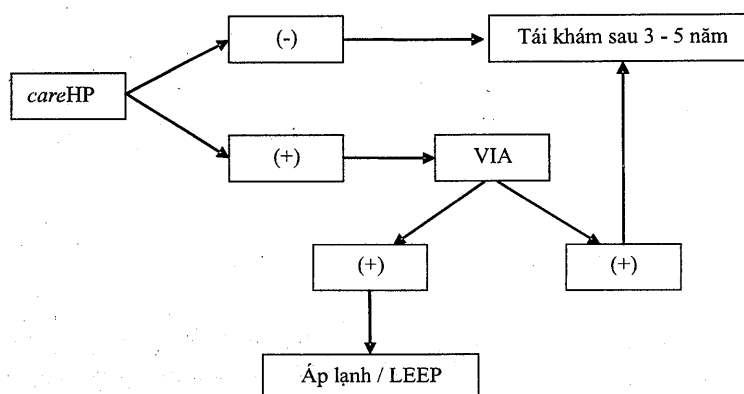
Trung quốc trong độ tuổi 30-54 [13]. Kết quả cho thấy *careHPV* có độ chính xác tương đương với test *digene* HybridCapture II; có độ nhạy cao hơn VIA (90,2% so với 41,4%) và độ đặc hiệu thấp hơn (84,2% so với 94,5%) trong việc xác định các thương tổn CIN 2+. Các thử

thử nghiệm lâm sàng khác với *careHPV* đang tiếp tục được thực hiện tại Rwanda, Trung quốc và Nigeria (Qiagen) và tại Nicaragua (PATH). Dự kiến test *careHPV* sẽ được sản xuất và đưa vào sử dụng rộng rãi vào đầu năm 2011, đầu tiên là tại Trung quốc và Ấn độ.

Bảng 1. Một số xét nghiệm HPV trong sàng lọc UTCTC tại quần thể

Tiêu chuẩn	<i>digene</i> [®] HybridCapture II	<i>careHPV</i> [™]
Cơ sở y tế thích hợp	Bất kỳ quốc gia đã / đang phát triển nào có phòng xét nghiệm tập trung	Quốc gia có nguồn lực hạn chế
Điều kiện	Phòng xét nghiệm hoàn chỉnh, nhiệt độ được kiểm soát, có tủ lạnh, nước tinh khiết, điện. Nhân viên được đào tạo, có kinh nghiệm để thực hiện test và quản lý trang thiết bị	Bất kỳ phòng khám nào. Không cần nước máy, có thể không cần điện (sử dụng ắc quy), hoạt động được trong điều kiện nhiệt độ khắc nghiệt. Nhân viên được huấn luyện cơ bản.
Công suất	Công suất cao: mỗi lượt có thể cho đến 352 kết quả, tự động hóa cao	Công suất thấp: 24-90 mẫu được xử lý bằng tay
Thời gian có kết quả	Sau 6 giờ rưỡi	Sau 2 giờ rưỡi
Cấp phép lưu hành	FDA (Hoa Kỳ) CE (Châu Âu) SFDA (Trung quốc) Hồ sơ đã nộp cho WHO	Hồ sơ đã nộp cho WHO Hồ sơ sẽ nộp cho SFDA và xin phép xuất khẩu sang Ấn độ
Sản phẩm thương mại	Hiện có và đang được sử dụng tại nhiều quốc gia	Trong giai đoạn phát triển cuối cùng, dự kiến sẽ có tại Trung quốc đầu năm 2011, các nước đang phát triển khác 2012
Giá thành	20 – 30 USD / test	~ 2 USD / test

Sơ đồ 1. Quy trình đề xuất sàng lọc ung thư cổ tử cung dựa trên test *careHPV* và VIA [14].



Tại Việt Nam, năm 2008 đã có một nghiên cứu mô tả cắt ngang về VIA trong điều kiện bệnh viện trên 1.125 phụ nữ từ 20 tuổi trở lên được công bố [15]. Các đối tượng được xét nghiệm tế bào học cổ tử cung và VIA hàng loạt, nếu có kết quả bất thường sẽ được soi cổ tử cung và sinh thiết để khẳng định chẩn đoán. Giá trị của phương pháp VIA trong chẩn đoán thương tổn tiền ác tính và ác tính ở cổ tử cung: VIA so với tế bào học: độ nhạy 90,9%; độ đặc hiệu 97,8%, giá trị chẩn đoán dương (PPV) 90,0% và giá trị chẩn đoán âm (NPV) 98,1%; VIA so với soi CTC: độ nhạy 90,5%, độ đặc hiệu 23,4%, PPV 47,5%, NPV 76,7%; VIA so với mô học: độ nhạy 94,4%, độ đặc hiệu 21,4%, PPV 69,9% và NPV 66,7%. Như vậy VIA có các giá trị tương đương với tế bào học cổ tử cung trong chẩn đoán thương tổn tiền ung thư và ung thư cổ tử cung; so sánh với “tiêu chuẩn vàng” soi cổ tử cung và mô học thì VIA có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp. Nhóm tác giả đưa ra khuyến cáo có thể xem xét sử dụng VIA để sàng lọc ung thư cổ tử cung ở tuyến chưa có đầy đủ điều kiện làm tế bào cổ tử cung hàng loạt.

Năm 2009, Trần Thị Lợi và cộng sự đã công bố một nghiên cứu về giá trị của VIA trong sàng lọc ung thư cổ tử cung trên 1.550 phụ nữ tại Thành phố Hồ Chí Minh [16]. Kết hợp VIA và tế bào cổ tử cung sẽ có độ nhạy 86,7% và độ đặc hiệu 80,7% trong phát hiện thương tổn CIN 2+. Trên cơ sở các kết luận rút ra từ nghiên cứu, nhóm tác giả đã đề xuất:

- Tại những cơ sở đã có xét nghiệm tế bào cổ tử cung, có thể kết hợp thêm VIA để giúp tăng độ nhạy và giảm tỷ lệ dương tính giả.

- Tại những cơ sở chưa có xét nghiệm tế bào cổ tử cung, có thể sử dụng VIA như một xét nghiệm tầm soát ung thư cổ tử cung nhằm phát hiện những trường hợp nghi ngờ

có tổn thương tiền ung thư cổ tử cung để chuyển đến các tuyến cao hơn, nơi bệnh nhân có thể được xét nghiệm tế bào học, soi cổ tử cung, sinh thiết và điều trị thích hợp.

Sàng lọc ung thư cổ tử cung trong bối cảnh tiêm chủng vaccin phòng nhiễm HPV

Mặc dù giá thành vaccin HPV hiện nay đang còn cao và khả năng tiếp cận số đông còn hạn chế, nhiều nước đã triển khai hoặc có ý định xem xét đưa vaccin HPV vào chương trình tiêm chủng quốc gia, trong đó có Việt Nam. Theo một mô hình tính toán, hiệu quả làm giảm tần suất thương tổn cổ tử cung chỉ quan sát được sau khi vaccin được đưa vào sử dụng rộng rãi khoảng 20-30 năm; trong khoảng thời gian đó cộng đồng và mỗi phụ nữ đều cần đến các biện pháp sàng lọc thứ cấp như VIA, tế bào học, xét nghiệm ADN HPV... Với hiệu lực của vaccin đạt đến trên 90% trong việc phòng nhiễm HPV 16, 18 và tác dụng bảo vệ chéo của các vaccin hiện nay đối với các týp khác ngoài 16 và 18, tiêm vaccin ước tính sẽ có tác dụng dự phòng đối với khoảng 70-80% các trường hợp ung thư cổ tử cung do các týp 16, 18 và một số týp liên quan khác, đặc biệt là 31 và 45 [17]. Như vậy ít nhất trong 20-30 năm đến, việc sàng lọc thường quy vẫn cần thiết để phát hiện sớm những trường hợp có thể rơi vào nhóm 20-30% còn lại.

Nếu vaccin phòng nhiễm HPV được triển khai ở quy mô Chương trình tiêm chủng mở rộng, sau khoảng 20-30 năm tỷ lệ các thương tổn cổ tử cung do HPV nguy cơ cao gây ra sẽ giảm đi khoảng 40%–60%. Sự sụt giảm này là dấu hiệu tốt trong việc giảm chi phí cho cả hệ thống y tế và người dân, tuy nhiên có khả năng sẽ dẫn đến việc sụt giảm chất lượng của việc sàng lọc bằng tế bào học. Trong bối cảnh đó, một test ADN HPV có các đặc tính sàng lọc hoàn hảo sẽ là

ứng cử viên phù hợp nhất cho việc phát hiện sớm. Khi đó, định danh HPV cũng có thể giúp chỉ ra thương tổn hình thành là hậu quả của nhiễm HPV 16, 18 thoát khỏi sự kiểm soát của vaccin hay là do các týp HPV nguy cơ cao khác.

4. XỬ TRÍ TIỀN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Các lựa chọn xử trí thương tổn tiền ung thư cổ tử cung (Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN) hiện nay bao gồm theo dõi, các phương pháp phá hủy và các phương pháp cắt bỏ. Các phương pháp phá hủy gồm áp lạnh, hóa hơi bằng laser hoặc đốt điện; các phương pháp cắt bỏ gồm khoét chóp, khoét chóp bằng laser, LEEP (Loop Electrosurgical Excisional Procedure) hoặc cắt tử cung.

Bảng 2. Các nguyên tắc cần tôn trọng trước khi chỉ định điều trị CIN

Nếu có thể: khẳng định chẩn đoán bằng mô học
Loại trừ thương tổn xâm lấn
Định vị và xác định rõ ranh giới thương tổn
Cung cấp tư vấn thích hợp

Trong khoảng thời gian 1995 – 2005 đã có nhiều tranh cãi quanh thái độ xử trí thương tổn CIN 1. Một số lý do giải thích cho việc không cần phải điều trị CIN 1 bao gồm nguy cơ tiến triển đến bệnh lý xâm lấn rất thấp, quá trình tiến triển lâu dài, các biến chứng điều trị có thể vượt quá nguy cơ hình thành ung thư, khả năng chẩn đoán “quá mức” cũng như tiêu hao nguồn lực không đáng có. Bên cạnh đó cũng tồn tại nhóm lý do ủng hộ cho việc điều trị thương tổn CIN 1, bao gồm nguy cơ tiến triển thành HSIL/ bệnh lý xâm lấn mặc dù rất nhỏ nhưng tồn tại, khó khăn trong việc xác định trường hợp nào sẽ thoái triển, bệnh nhân lo lắng hoặc đề nghị được điều trị, bệnh nhân dễ “mất dấu” và cuối cùng là nhóm bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Năm 2007, Hiệp hội Soi cổ tử cung và bệnh lý cổ tử cung Hoa Kỳ (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) đã đưa ra hướng dẫn đồng thuận mới trong xử trí CIN.¹⁸ Theo đó, CIN 1 sẽ được theo dõi là chính, trong khi CIN 2, 3 cần được điều trị ngay.

- CIN 1: Bệnh nhân với chẩn đoán mô học CIN 1 sau một kết quả tế bào học ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL) hoặc LSIL sẽ được theo dõi bằng xét nghiệm ADN HPV sau 12 tháng hoặc tế bào học mỗi 6 đến 12 tháng. Đối tượng trong độ tuổi vị thành niên sẽ được theo dõi bằng tế bào học hàng năm. Phụ nữ mang thai cũng được theo dõi mà không cần điều trị.

- CIN 2, 3: Có thể sử dụng cả hai nhóm phương pháp phá hủy và cắt bỏ cho phụ nữ có mô học CIN 2, 3 và soi cổ tử cung đạt yêu cầu. Phụ nữ có CIN 2, 3 tái phát cần cắt bỏ thương tổn để chẩn đoán mô học. Cắt tử cung không phải là điều trị chọn lựa đầu tay đối với CIN 2, 3. Ở phụ nữ mang thai, nếu không có bệnh lý xâm lấn và đang ở trong nửa đầu của thai kỳ, có thể theo dõi mỗi 12 tuần với soi cổ tử cung và tế bào học cho đến hết thời kỳ hậu sản.

- Ung thư tuyến tại chỗ (Adenocarcinoma In Situ – AIS): phương pháp được khuyến cáo là cắt tử cung đối với phụ nữ đã đủ con, ngược lại có thể sử dụng các phương pháp cắt bỏ và xét nghiệm mô học. Nếu bờ bệnh phẩm chưa phải là bờ lành cần tiếp tục cắt bỏ thêm. Sau điều trị cần theo dõi bệnh nhân sau 6 tháng với tế bào học, ADN HPV, soi cổ tử cung có nạo ống cổ tử cung. Cần theo dõi dài hạn đối với phụ nữ không cắt tử cung.

Trong điều kiện nguồn lực hạn chế, áp lạnh đã được chứng minh là một phương pháp an toàn, hữu hiệu và có chi phí thấp để điều trị tất cả các thương tổn CIN 1, 2

và 3. Tỷ lệ lành bệnh sau áp lạnh đạt 86 – 95%, tương đương với LEEP [19]. Tổng quan hệ thống bao gồm 32 công trình nghiên cứu về áp lạnh và LEEP đã được Chamot và cộng sự công bố vào tháng 4.2010 [20]. Tổng cộng đã có 6.902 phụ nữ được điều trị với áp lạnh và 4.524 trường hợp bằng LEEP. Đa số nghiên cứu được thực hiện tại các trung tâm nghiên cứu hoặc tuyến cao ở Châu Á và Châu Phi. Các biến chứng gần và xa của áp lạnh và LEEP tỏ ra phù hợp với những gì được mô tả trong y văn, chủ yếu xuất phát từ các nước phát triển: đau hạ vị, ra khí hư, ra máu, nhiễm trùng, xơ hẹp cổ tử cung ... Tỷ lệ biến chứng của áp lạnh và LEEP không khác biệt đáng kể với các nước phát triển. Một mô hình hiện nay đang được đề xuất và ứng dụng khá rộng rãi là đánh giá các trường hợp có thương tổn VIA (+) tại tuyến huyện với soi cổ tử cung ± sinh thiết, nếu đủ điều kiện áp lạnh sẽ được thực hiện ngay trong phiên soi cổ tử cung mà không cần đợi kết quả mô học. Cách tiếp cận “phát hiện và điều trị” cải tiến như vậy có thể giúp làm giảm các bệnh nhân “mất dấu” và gia tăng hiệu quả của chương trình. Thương tổn cổ tử cung không đủ điều kiện áp lạnh cần được điều trị bằng LEEP tại tuyến huyện trở lên.

Bảng 2. Các chống chỉ định áp lạnh

Không quan sát được toàn bộ thương tổn trắng acetic
Thương tổn trắng acetic $\geq 75\%$ vùng chuyển tiếp
Không thể che phủ toàn bộ thương tổn trắng acetic bằng đầu áp
Có tổn thương cổ tử cung (polyp) hoặc khiếm khuyết giải phẫu (sẹo, xơ) làm đầu áp không tiếp xúc liên tục với thương tổn trắng acetic/vùng chuyển tiếp
Nghi ngờ ung thư (xâm lấn)

Gần đây nhất, vào tháng 6.2010, Hirsch và cộng sự đã công bố tổng quan Cochrane về hiệu quả và tác dụng phụ của các phương pháp khoét chóp, khoét chóp bằng laser, khoét chóp bằng vòng điện (Large loop excision of the transformation zone - LLETZ và LEEP), hóa hơi bằng laser và áp lạnh trong điều trị CIN [21]. Có 29 thử nghiệm với 5.441 đối tượng được đưa vào tổng quan, việc phân tích được tiến hành trên 4.509 đối tượng. Bằng chứng từ 29 thử nghiệm nói trên cho thấy không có một phương pháp nào trội hơn hẳn trong việc loại bỏ thương tổn CIN. Áp lạnh là phương pháp dễ sử dụng, chi phí thấp và có tỷ lệ biến chứng thấp. Nó được xem là một lựa chọn điều trị lý tưởng cho CIN 2, đặc biệt trong điều kiện nguồn lực hạn chế. Khoét chóp cổ điển có vai trò lớn nếu nghi ngờ có thương tổn xâm lấn hoặc có thành phần biểu mô tuyến ống cổ tử cung, ngược lại khoét chóp bằng LEEP hoặc laser trong trường hợp này có thể tạo ra hình ảnh nhiễu do tác dụng nhiệt, cản trở việc đánh giá rìa của bệnh phẩm.

5. KẾT LUẬN

Xét nghiệm ADN HPV và vaccin HPV mở ra một kỷ nguyên mới trong dự phòng sơ cấp, thứ cấp và cả tam cấp ung thư cổ tử cung. Bên cạnh các phương pháp hiện đại được sử dụng trong điều kiện bệnh viện và tuyến cao, các phương pháp cổ điển như xét nghiệm tế bào học cổ tử cung và nhất là VIA tỏ ra rất hữu hiệu trong sàng lọc tổn thương cổ tử cung, đặc biệt tại tuyến y tế cơ sở và điều kiện nguồn lực hạn chế. Các phương pháp điều trị bằng áp lạnh, hóa hơi bằng laser, khoét chóp, khoét chóp bằng laser, LEEP có giá trị tương đương nhau trong điều trị thương tổn CIN.

THÔNG DIỆP THỰC HÀNH

- Trong điều kiện nguồn lực hạn chế, cần có chiến lược dự phòng hiệu quả về mặt chi phí đồng thời đảm bảo khả năng tiếp cận và kiểm soát chất lượng.
- Quan sát cổ tử cung với acid acetic (VIA) là phương pháp đơn giản để hỗ trợ sàng lọc tiền ung thư cổ tử cung.
- Chiến lược hiệu quả nhất để phát hiện tiền ung thư cổ tử cung ở điều kiện nguồn lực hạn chế là sàng lọc bằng VIA hoặc xét nghiệm ADN HPV (careHPV™).
- Chiến lược sàng lọc bằng HPV mỗi 6 năm vẫn có thể đảm bảo được độ an toàn và tính hiệu quả.
- Điều trị thương tổn tiền ung thư cổ tử cung bằng LEEP, áp lạnh hay laser có tỷ lệ thành công tương đương nhau.
- Chiến lược hiệu quả nhất để điều trị tiền ung thư cổ tử cung ở điều kiện nguồn lực hạn chế là điều trị bằng áp lạnh ngay tức thời hoặc trì hoãn ngắn sau test sàng lọc (+).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Katz IT, Wright AA (2006): Preventing cervical cancer in the developing world. N Engl J Med 2006, 354:1110.
2. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S, et al (2002): Cost and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. J Nat Cancer Inst 2002, 94:1469-1483.
3. Chamot E, Kristensen S, Stringer JSA, Mwanahamuntu MH (2010). Are treatments for cervical precancerous lesions in less-developed countries safe enough to promote scaling-up of cervical screening programs? A systematic review. BMC Women's Health 2010, 10:11-21.
4. Palefsky J (2010), Male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial team. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against anal intraepithelial neoplasia in men having sex with men [Abstract]. EUROGIN 9th International Multidisciplinary Congress, Monte Carlo, Monaco. February 17-20, 2010.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (2009). ACOG Practice Bulletin number 109, December 2009: cervical cytology screening. Obstet Gynecol 2009;114:1409-20.
6. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R et al (2008). Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. Int. J. Cancer, 2008, 123:153-160.
7. Dillner J et al (2008). Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ 2008;377:a1754 doi:10.1136/bmj.a1754
8. Sankaranarayanan R et al (2007). Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. Lancet, 2007, 370(9585):398-406.
9. Sherris J, Wittet S, Kleine A, Sellors J, Luciani S, Sankaranarayanan R et al (2009). Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. International

- Perspectives on Sexual and Reproductive Health 2009, 35(3):147-52.
- 10 Murillo R, Luna J, Gamboa O, Osorio E, Bonilla J, Cendales R (2010); INC Cervical Cancer Screening Study Group. Cervical cancer screening with naked-eye visual inspection in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 109(3):230-4.
 - 11 Sankaranarayanan R et al., HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360:1385-94.
 - 12 Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2010, 11(3):249-57.
 - 13 Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a crosssectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008;9:929-36.
 - 14 Jeronimo J. Recent researches on VIA and cryotherapy, personal communication. PATH, 2010.
 - 15 Nguyễn Vũ Quốc Huy và cộng sự. Phát hiện thương tổn tiền ung thư và ung thư cổ tử cung bằng phương pháp quan sát cổ tử cung sau bôi axit axêtic. *Tạp chí Phụ Sản*, 2008, 7(2):58-65.
 - 16 Trần Thị Lợi và cộng sự. Khảo sát giá trị của xét nghiệm VIA trong tầm soát tổn thương tiền ung thư cổ tử cung. *Kỷ yếu Hội nghị Phòng chống ung thư phụ khoa lần thứ IV. Bệnh viện Từ Dũ, TP HCM*, 2009.
 - 17 Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol.* 2008;110(3 Suppl 1):S18-25.
 - 18 Wright Jr. TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or squamous carcinoma in situ. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2007, 11(4):223-239.
 - 19 Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Effectiveness, safety and acceptance of cryotherapy: A systematic literature review. In: *Cervical cancer prevention issues in depth 1*. Seattle: ACCP; 2003.
 - 20 Chamot E, Kristensen S, Stringer JSA, Mwanahamuntu MH. Are treatments for cervical precancerous lesions in less-developed countries safe enough to promote scaling-up of cervical screening programs? A systematic review *BMC Women's Health* 2010, 10:1-11.
 - 21 Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD001318.