XÉT NGHIỆM TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG KIẾN THỨC CẬP NHẬT VỀ PHƯƠNG DIỆN Y HỌC CHỨNG CỨ

*Trần Thị Lợi**

PHẾT TẾ BÀO CỔ TỬ CUNG

Từ thập niên 50 của thế kỷ trước, nhờ phát minh của Papanicolaou, việc tầm soát ung thư cổ tử cung (UTCTC) bằng phết tế bào cổ tử cung (gọi tắt là PAP) ra đời, đánh dấu sự khai sinh của ngành tế bào học. Từ đó đến nay, hàng triệu phụ nữ trên thế giới đã được cứu sống nhờ phương pháp tầm soát ung thư cổ tử cung dựa trên tế bào này. Tại Hoa Kỳ, nếu tỉ lệ mới mắc của ung thư cổ tử cung vào những năm 1940 vào khoảng 32,6/100.000 dân thì hiện nay chỉ là 8,1/100.000 dân[1]. Tại Thành Phố Hồ Chí Minh, theo số liệu của bệnh viện Ung Bướu tỉ lệ mới mắc của UTCTC năm1997 là 26,8/100.000 dân thì hiện nay tỉ lệ này chỉ khoảng 16/100.000 dân.

Đã hơn nửa thế kỷ trôi qua, tỉ lệ bị ung thư cổ tử cung đã giảm nhiều, tuy nhiên có một thực tế đáng lo ngại là dù có chương trình tích cực tầm soát UTCTC thì căn bệnh này vẫn là một nguyên nhân quan trọng gây bệnh suất và tử suất ở phụ nữ. Theo số liệu của Hội Ung Thư Hoa Kỳ (American Cancer Society), vào thời điểm 2010, mỗi năm ở Mỹ có khoảng 12.000 người mới mắc UTCTC và khoảng 4.000 chết vì căn bệnh này[1]. Ngoài ra, mỗi năm tại Hoa Kỳ còn có đến 500.000 phụ nữ bị những tổn thương tiền ung thư cổ tử cung mức độ nặng: loạn sản trung bình và nặng. Bệnh nhân lại là những người có được xét nghiệm PAP định kỳ. Vì sao vậy?

Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng độ nhạy của PAP chỉ khoảng 50%, cao lắm là 70%, nghĩa là âm tính giả từ 30-50% nên mới có những bệnh nhân tuy vẫn được sàng lọc mà vẫn không phát hiện ra bệnh. Nỗ lực làm tăng độ chính xác của PAP là một vấn đề mà các nhà tế bào học không ngừng nghiên cứu.

PAP quy ước (conventional) với các nhược điểm:

Khi phết bệnh phẩm lên lam kính, chỉ khoảng 20% tế bào thu thập được phết lên lam, có đến khoảng 80% các tế bào thu được vẫn còn dính trên que Ayre hoặc chổi tế bào bị bỏ đi, trong số đó có thể còn những tế bào dị dạng.

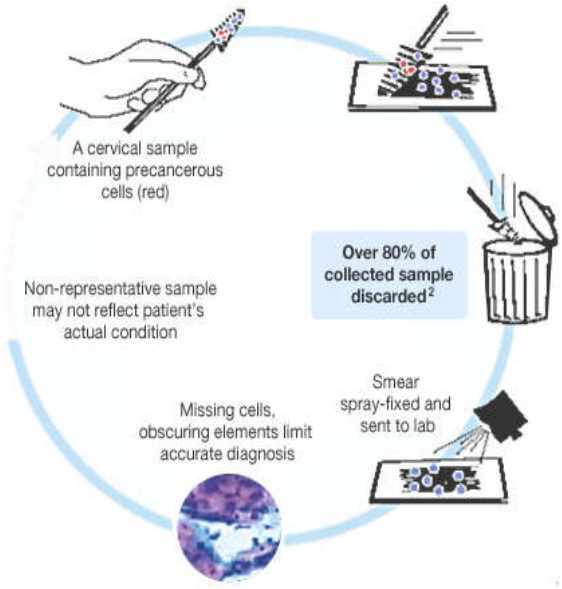
Phết thủ công khiến các tế bào chồng chất lên nhau, có lẫn máu, chất nhầy khiến kết quả đọc lam kém chính xác.

PAP nhúng dịch (liquid- based) là một tiến bộ vượt bậc của ngành tế bào học: thu thập được toàn bộ bệnh phẩm và xử lý bằng máy giúp tế bào được trải mỏng, quan sát rõ hơn. Do đó PAP nhúng dịch có độ nhạy cao hơn, có thể đến 75%[5].

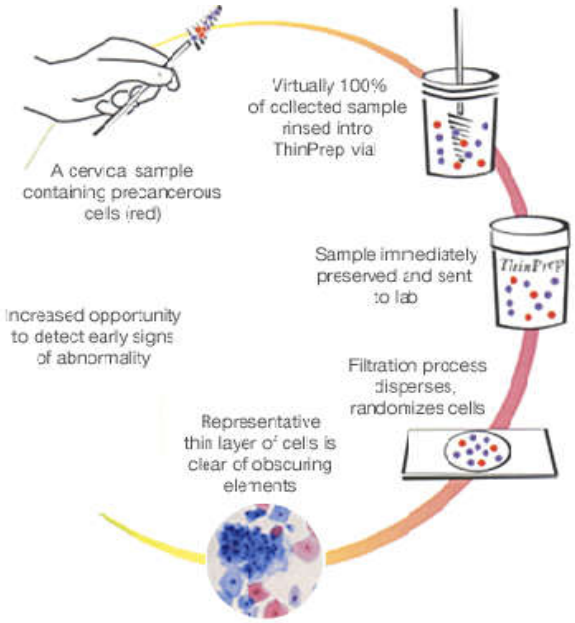
Tuy nhiên, cả PAP quy ước và PAP nhúng dịch đều tùy thuộc vào nhiều yếu tố chủ quan như: từ việc lấy bệnh phẩm, cố định, bảo quản, đến nhuộm và đọc lam, vì vậy độ nhạy cũng chưa cao lắm.

Nhằm bù trừ tính kém nhạy, và vì ung thư cổ tử cung là một bệnh tiến triển chậm qua nhiều năm tháng, PAP được lặp lại thường xuyên, mỗi hai hoặc mỗi ba năm tùy từng nơi, và như vậy, chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung trở thành là một gánh nặng quốc gia cả về phương diện tài chính cũng như việc tổ chức thăm khám phụ khoa[2,4]. Đó là lý do vì sao nhiều quốc gia không thực hiện nổi chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung.

* Bộ Môn Sức Khỏe Sinh Sản, Khoa Y, ĐHQG, TP.HCM
Tác giả liên lạc: GS.TS. Trần Thị Lợi *ĐT*: 0913678064 *Email*: tranthiloi@hotmail.com



***Hình 1**: Quy trình chuẩn bị PAP quy ước (Nguồn hình: tài liệu tham khảo số 7).*

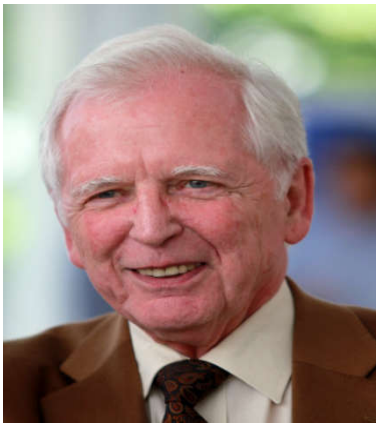


***Hình 2:** Quy trình chuẩn bị PAP nhúng dịch*

Năm 2001, hai tác giả MH. Stoler, M. Schiffman đã đăng trên tạp chí JAMA nghiên cứu "Interobsever Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations"[6] nhằm xác định độ tin cậy của PAP nhúng dịch. Nghiên cứu thực hiện trên 4948 lam PAP nhúng dịch đã được đọc bởi một nhóm các nhà tế bào học, kết quả được giữ bí mật và những lam trên được đưa cho một nhóm nhà tế bào học khác đọc lại. Cả hai nhóm đều là những chuyên gia về tế bào học. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự phù hợp về kết quả của hai nhóm: không tổn thương ác tính là: 78%, ASCUS: 43%, LSIL: 68%, HSIL: 47%. Điều đáng chú ý là sự thống nhất về kết quả HSIL giữa hai nhóm chuyên gia chỉ là 47% càng cho thấy độ tin cậy thấp đến mức nguy hiểm của PAP và cũng giải thích được vì sao ở Mỹ có những phụ nữ vẫn tầm soát ung thư cổ tử cung định kỳ mà vẫn bị ung thư cổ tử cung đến giai đoạn xâm lấn. Từ đó PAP được xem là một công cụ rất không hoàn hảo để tầm soát ung thư cổ tử cung, được ví như một viên kim cương bị khuyết.

NHỮNG THAY ĐỔI TRONG CÁC PHƯƠNG PHÁP TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Phát hiện mối liên hệ giữa HPV và ung thư cổ tử cung



***Hình 3**: Harald Zur Hausen*

Năm 1976, Harald Zur Hausen, một nhà virus học (virologist) công bố giả thuyết Human Papillomavirus (HPV) có thể là nguyên nhân quan trọng gây ra ung thư cổ tử cung, và đến những năm 1983-84 ông xác định được đó là hai týp HPV 16, 18. Phát minh này giúp ông vinh dự nhận được một nửa giải Nobel về Y Học năm 2008, một nửa giải Nobel trao cho Luc Montagnier và Françoise Barré-

Sinoussi là những nhà bác học tìm ra HIV. Phát minh của Hausen mở ra một kỷ nguyên mới trong chiến lược dự phòng ung thư cổ tử cung với dự phòng cấp 1: vắc xin HPV, và dự phòng cấp 2: tầm soát ung thư cổ tử cung bằng DNA HPV.

Từ khoảng 10 năm qua, song song với sự mất dần vị trí chủ lực trong trong tầm soát ung thư cổ tử cung của PAP, là sự xuất hiện của xét nghiệm tìm DNA HPV trong dịch âm đạo, cổ tử cung. Trên thị trường đến nay đã có rất nhiều loại xét nghiệm tầm soát nhiễm HPV, từ loại chỉ đơn thuần phát hiện có nhiễm HVP đến những loại phát hiện được các týp nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung. *Độ nhạy của các xét nghiệm tìm DNA HPV lên tới 90-95%, và điểm đáng chú ý là do có thể phát hiện nhiễm HPV trước khi có những biểu hiện bất thường trên tế bào, những đối tượng nhiễm HPV sẽ được theo dõi chặt chẽ nhờ đó sẽ được chẩn đoán và điều trị bệnh sớm hơn*[4].

Chuyển đổi từ CO-Test thành HPV DNA nguy cơ cao

Theo Hướng Dẫn Đồng Thuận tháng 3 năm 2012 của Cơ Quan Phòng Bệnh Hoa Kỳ (United States Preventive Services Task Force) kết hợp với Hội Ung Thư Hoa Kỳ (American Cancer Society), Hội Soi Cổ Tử Cung và Bệnh Học Cổ Tử Cung (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology), Hội Bệnh Học Lâm Sàng Hoa Kỳ (American Society for Clinical Pathology)[4] đã công bố bản hướng dẫn đồng thuận: **không tầm soát ung thư cổ tử cung cho phụ nữ dưới 21 tuổi bất kể tiền sử sinh hoạt tình dục**[4]. Phụ nữ từ 21 – 29 tuổi làm PAP mỗi 3 năm. Từ 30 - 65 tuổi làm co-testing: PAP kết hợp DNA HPV. Trong nhóm chỉ làm PAP đơn thuần, nếu kết quả là ASCUS thì sẽ thử thêm HPV DNA. Cách thử này bị chỉ trích vì PAP có độ nhạy thấp, vậy sẽ có những trường hợp bị nhiễm HPV mà PAP bình thường, như vậy phải thử HPV trước mới hợp lý, vì độ nhạy của HPV lên đến 95%. Để thuyết phục việc thực hiện ý tưởng làm xét nghiệm HPV DNA trước, về phương diện y học chứng cứ, nghiên cứu ATHENA (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics), một thử nghiệm lâm sàng tiến cứu, đa trung tâm đã được thực hiện tại Hoa Kỳ từ tháng 5/2008 đến tháng 8/2009. ATHENA[7] được hỗ trợ một phần bởi Roche Molecular System, tiến hành qua 2 giai đoạn: cắt ngang và theo dõi tiến cứu trong 3 năm trên 47.208 phụ nữ từ 21 tuổi trở lên, nhằm 3 mục tiêu:

- Xác định tính hiệu quả của cobas HPV test như một xét nghiệm tầm soát khi kết quả PAP là ASCUS.

- Xác định tính hiệu quả của cobas HPV test như một xét nghiệm tham gia thêm khi kết quả PAP là không tổn thương ác tính.

- Đánh giá tính hiệu quả của cobas HPV test như một xét nghiệm tầm soát ung thư cổ tử cung đầu tay cho phụ nữ từ 25 tuổi trở lên.

[Cobas HPV test: test PCR phát hiện DNA HPV các týp nguy cơ cao: 16, 18 riêng và chung cho 12 týp khác (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)].

Sau 3 năm theo dõi, trong số những phụ nữ có PAP(-) khi mới tham gia vào nghiên cứu ATHENA, tỉ lệ mới mắc cộng dồn (cumulative incidence ratio: CIR) bị tổn thương ≥CIN3 là 0,74%. Trong số những phụ nữ có HPV(-) khi mới tham gia vào nghiên cứu ATHENA, sau 3 năm, CIR bị tổn thương ≥CIN3 chỉ có 0,34%. Kết quả này có nghĩa là nhờ sử dụng xét nghiệm HPV có độ nhạy cao mà sau 3 năm, tỉ lệ phụ nữ bị bị tổn thương ≥CIN3 chỉ bằng ½ tỉ lệ này ở những phụ nữ theo dõi bằng PAP.

Phân tích chi tiết hơn tỉ lệ mới mắc cộng dồn của những phụ nữ bị tổn thương cổ tử cung ≥CIN3 theo týp HPV cho thấy:

- CIR của tổn thương ≥ CIN3 ở phụ nữ có HPV 16 và hoặc 18 (+): 21,16% (KTC 95%: 18,39-24,01).

- CIR của tổn thương ≥ CIN3 ở phụ nữ có HPV các týp khác (+): 5,4% (KTC 95%: 4,5-6,4).

Rijkaart và cộng sự, năm 2012 tại Netherland cũng có kết quả: CIR của tổn thương ≥CIN3 ở phụ nữ có HPV 16 và hoặc 18 (+) là 21,6% trong khi kết quả này của những phụ nữ HPV các týp khác (+) là 6,6%.

Từ những bằng chứng đầy thuyết phục của nghiên cứu ATHENA và các nghiên cứu khác, ngày 24 tháng 4 năm 2014, FDA duyệt cobas HPV test là xét nghiệm đầu tay được sử dụng đơn độc trong tầm soát ung thư cổ tử cung cho phụ nữ từ 25 tuổi trở lên. Xét nghiệm đầu tay cobas HPV test chưa được kết hợp vào Hướng Dẫn Đồng Thuận tầm soát ung thư cổ tử cung tuy nhiên một số nơi đã áp dụng cobas HPV test là xét nghiệm đầu tay.

Ngày 8/1/2015, Hội Soi Cổ Tử Cung và Bệnh Học Cổ Tử Cung (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology: ASCCP), và Hội Ung Thư Phụ Khoa (Society of Gynecologic Oncology: SGO) đưa ra Hướng Dẫn Lâm Sàng Tạm Thời (Interim Clinical Guidance)[3] :

- XN đầu tay tầm soát ung thư cổ tử cung HPV nguy cơ cao (**cobas®**HPV Test) cho những phụ nữ bắt đầu từ 25 tuổi được xem như thay thế phương pháp hiện nay của Hoa Kỳ dựa trên tế bào.

- Những phụ nữ HPV(-) sẽ được xét nghiệm lại sau ít nhất 3 năm.

- HPV(+) với týp 16 hoặc 18 sẽ được Soi Cổ Tử Cung.

- HPV(+) với 12 týp nguy cơ cao khác sẽ được làm PAP.

KẾT LUẬN

Những xét nghiệm tầm soát ung thư cổ tử cung đang có nhiều thay đổi nhờ sự tiến bộ vượt bậc của khoa học kỹ thuật. Việc xét nghiệm DNA HPV những týp nguy cơ cao được FDA duyệt làm xét nghiệm đầu tay trong tầm soát ung thư cổ tử cung cho những phụ nữ từ 25 tuổi trở lên là một bước chuyển quan trọng nhằm cung cấp cho những nhà lâm sàng một công cụ đáng tin cậy hơn tế bào học trong việc phát hiện sớm và theo dõi chặt chẽ những phụ nữ có nguy cơ bị ung thư cổ tử cung từ trước khi có những biểu hiện bất thường trên tế bào. Hy vọng nhờ cách tầm soát này mà bệnh suất và tử suất của ung thư cổ tử cung sẽ giảm thiểu đáng kể. Tuy nhiên để kết luận chắc chắn về lợi ích của xét nghiệm đầu tay này, vẫn còn nhiều nghiên cứu cần được tiếp tục thực hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Cancer Society (2011). What are the key statistics about cervical cancer? Available at: Http://Www.Cancer.Org/Cancer/CervicalCancer/Detailedguide/Index. Accesed March 13, 2010Centers for Disease Control and Prevention Morbid. Mortal. Weekly Rep. October 14,2011/ 60(40); 1382-1384.
2. Department of Health (2011), UK, Annual HPV Vaccine Coverage in England in 2010/2011.
3. Huh WK, Ault KA, et al (2015). Use of primary high risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. Gynecol Oncol. 136(2):178-82.
4. Humphries C (2012). Testing times. Nature OUTLOOK HUMAN PAPILLOMAVIRUS, 30 August 2012/Vol488/Issue No.7413: S8-S9.
5. http://www.thinprep.com/hcp/thinprep_difference/beyond_conventional_pap.html
6. Stoler MH, Schiffman M (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA. 285(11):1500-5.
7. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al (2012). The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. Am J Obstet Gynecol;206:46.e1-11.