

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐOÀN VĂN KHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU TÍP, ĐỘ MÔ HỌC
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG UNG THƯ
BIỂU MÔ TUYẾN CỔ TỬ CUNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐOÀN VĂN KHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU TÍP, ĐỘ MÔ HỌC
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG UNG THƯ
BIỂU MÔ TUYẾN CỎ TỬ CUNG**

Chuyên ngành : Giải phẫu bệnh và Pháp y

Mã số : 62720105

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Nguyễn Vượng

PGS.TS. Trịnh Quang Diện

HÀ NỘI - 2015

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án, tôi được sự giúp đỡ của rất nhiều người.

Lời đầu tiên xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành nhất của tôi đến những bệnh nhân, người nhà bệnh nhân, đã nhiệt tình giúp đỡ, gắn bó với tôi trong suốt quá trình theo dõi bệnh và đã cung cấp các thông tin để tôi có số liệu được trình bày trong công trình nghiên cứu này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học - Trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Giải phẫu bệnh, Phòng Kế hoạch Tổng hợp - Bệnh viện K Trung ương, Ban Giám đốc - Bệnh viện C Thái Nguyên đã tạo điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

GS.TS. Nguyễn Vương - người Thầy đã luôn tận tình dạy dỗ, chỉ bảo, động viên và giúp đỡ tôi trong nhiều năm qua, đặc biệt, Thầy đã bỏ sung cho tôi nhiều kiến thức chuyên môn và những kinh nghiệm quý báu trong quá trình nghiên cứu và thực hiện luận án.

PGS.TS. Trịnh Quang Điện - người Thầy đã dành nhiều thời gian, công sức để hướng dẫn, bồi dưỡng cho tôi những kiến thức chuyên môn và luôn động viên, khích lệ tôi trong cuộc sống cũng như trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn sâu sắc đến:

PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng, người thầy đã tận tình giảng dạy và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập và cho tôi những ý kiến quý báu để hoàn thành tốt luận án.

TS. Nguyễn Thúy Hương, PGS.TS. Lê Trung Thọ, TS. Bùi Thị Mỹ Hạnh và các Thầy, Cô, các anh chị em trong Bộ môn GPB - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi rất nhiều trong học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

PGS.TS. Tạ Văn Tờ, TS. Nguyễn Phi Hùng, Ths. Nguyễn Văn Chủ, cùng tập thể các bác sĩ, kỹ thuật viên Khoa GPB - Bệnh viện K Trung ương đã nhiệt tình giúp đỡ tôi thu thập số liệu, động viên tôi học tập và nghiên cứu trong suốt quá trình 5 năm hoàn thành luận án này.

GS. Vi Huyền Trác, PGS.TS. Nguyễn Phúc Cường, PGS.TS. Nguyễn Văn Bằng, PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng, PGS.TS. Ngô Thu Thoa, PGS.TS. Bùi Diệu, PGS.TS. Lê Quang Vinh, các thầy đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thành tốt luận án.

PGS.TS. Nguyễn Văn Tuyên, Ths. Văn Quang Anh cùng tập thể cán bộ Khoa Xạ 2 và Khoa Ngoại E - Bệnh viện K Trung ương đã nhiệt tình giúp đỡ tôi, đặc biệt, đã giúp đỡ tôi thu thập số liệu, theo dõi bệnh nhân, một phần rất quan trọng trong luận án này.

BS. Đào Ngọc Tuấn, BS. Đỗ Việt Dũng, Ths. Phạm Văn Trường, cử nhân Lê Thị Thanh, cử nhân Nguyễn Hữu Trang, cùng toàn thể các điều dưỡng, kỹ thuật viên, nhân viên Khoa Ung bướu - Bệnh viện C Thái Nguyên đã dành nhiều sự quan tâm, chia sẻ trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu của tôi để hoàn thành luận án.

Tôi xin chia sẻ thành quả nhỏ bé này với lòng biết ơn sâu sắc tới những người thân yêu nhất của tôi, vợ và hai con yêu quý, bố, mẹ và các anh, em trong gia đình, bè bạn, đồng nghiệp, những người đã luôn động viên, chia sẻ giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất để tôi thực hiện thành công luận án này.

Tác giả

Đoàn Văn Khương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đoàn Văn Khương, nghiên cứu sinh khóa 28, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành giải phẫu bệnh và pháp y, xin cam đoan:

- 1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của các Thầy, GS.TS. Nguyễn Vượng và PGS.TS. Trịnh Quang Điện.*
- 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.*
- 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.*

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 22 tháng 07 năm 2015

Người viết cam đoan

Đoàn Văn Khương

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BN	: Bệnh nhân
CEA	: (Carcinoembryonic antigen) Kháng nguyên ung thư phôi
CT	: (Computer Tomography) Chụp cắt lớp vi tính
CTC	: Cổ tử cung
DES	: Diethylstilbestrol
ER	: Estrogen
GD	: Giai đoạn
FIGO	: (International Federation of Gynecology and Obstetrics) : Hiệp hội Sản Phụ Quốc tế
FDA	: (Food and Drug Administration) Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
HE	: Hematoxylin - Eosin
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
HPV	: (Human Papilloma Virus) Vi rút gây ú nhú ở người
HSBA	: Hồ sơ bệnh án
MBH	: Mô bệnh học
NCS	: Nghiên cứu sinh
MRI	: (Magnetic Resonance Imaging) Chụp cộng hưởng từ
PAS	: Periodic - Acid - Schiff
PAP	: Papanicolaou
UTBMT	: Ung thư biểu mô tuyến
UTBMTN	: Ung thư biểu mô tuyến nhày
UTBMTTBS:	Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng
WHO	: (World Health Organization) Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	i
LỜI CAM ĐOAN	iii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	iv
MỤC LỤC	v
DANH MỤC CÁC BẢNG	ix
DANH MỤC CÁC HÌNH	xi
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	xii
DANH MỤC CÁC ẢNH	xiii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Nhắc lại giải phẫu, mô học bình thường của cổ tử cung.....	3
1.1.1. Giải phẫu cổ tử cung.....	3
1.1.2. Mô học cổ tử cung.....	4
1.2. Các yếu tố nguy cơ của ung thư cổ tử cung.....	7
1.3. Phân loại mô bệnh học các u của cổ tử cung.....	11
1.3.1. Phân loại ung thư cổ tử cung của WHO năm 1979.....	11
1.3.2. Phân loại mô bệnh học các u cổ tử cung của WHO năm 2003.....	12
1.4. Định nghĩa và chú giải ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.....	14
1.4.1. Đặc điểm lâm sàng.....	15
1.4.2. Mô bệnh học UTBMT CTC.....	15
1.5. Độ mô học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.....	19
1.6. Chẩn đoán và điều trị ung thư cổ tử cung:.....	19
1.6.1. Triệu chứng lâm sàng.....	19
1.6.2. Chẩn đoán xác định.....	20
1.6.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh.....	21
1.6.4. Điều trị ung thư cổ tử cung.....	21
1.7. Các yếu tố tiên lượng của UTBMT CTC.....	25
1.8. Tình hình nghiên cứu ung thư cổ tử cung trên thế giới và Việt Nam.....	26
1.8.1. Tình hình nghiên cứu ung thư cổ tử cung trên thế giới.....	26
1.8.2. Tình hình nghiên cứu ung thư cổ tử cung ở Việt Nam.....	27

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	30
2.1. Đối tượng nghiên cứu	30
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	30
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	30
2.2. Phương pháp nghiên cứu	30
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	30
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	31
2.2.3. Nội dung nghiên cứu.....	31
2.2.4. Cách thức tiến hành.....	32
2.2.5. Xử lý số liệu.....	42
2.3. Các tiêu chuẩn đạo đức trong nghiên cứu.....	42
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	44
3.1. Phân bố UTBMT CTC theo nhóm tuổi.....	44
3.2. Phân bố típ mô bệnh học và biến thể ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.....	45
3.2.1. Phân bố típ MBH UTBMT CTC	45
3.2.2. Phân bố các biến thể của UTBMTN	47
3.3. Phân bố độ mô học.....	48
3.4. Đặc điểm mô bệnh học	49
3.4.1. Ung thư biểu mô tuyến nhày.....	49
3.4.2. Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung.....	61
3.4.3. Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng	64
3.4.4. Ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập	66
3.5. Đặc điểm độ mô học	68
3.6. Mối liên quan giữa típ MBH và độ mô học	70
3.7. Kết quả chẩn đoán theo giai đoạn bệnh (TNM và FIGO).....	70
3.7.1. Chẩn đoán theo tình trạng u (T).....	70
3.7.2. Chẩn đoán theo tình trạng hạch chậu (N)	72
3.7.3. Chẩn đoán theo tình trạng di căn xa (M)	73
3.7.4. Chẩn đoán giai đoạn bệnh (FIGO).....	74

3.8. Kết quả theo dõi thời gian sống thêm sau điều trị.....	75
3.8.1. Kết quả theo dõi chung sau điều trị	75
3.8.2. Tỷ lệ sống thêm từng năm sau điều trị.....	75
3.8.3. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với nhóm tuổi	77
3.8.4. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các típ mô bệnh học	78
3.8.5. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học	82
3.8.6. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với giai đoạn bệnh	83
Chương 4: BÀN LUẬN.....	90
4.1. Về phân bố ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo tuổi.....	90
4.2. Về kết quả xác định các típ và phân bố các típ mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.....	92
4.2.1. Về phân loại mô bệnh học	93
4.2.2. Về ung thư biểu mô tuyến nhày	97
4.2.3. Về ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung.....	101
4.2.4. Về ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng.....	102
4.2.5. Về ung thư biểu mô tuyến thanh dịch.....	103
4.2.6. Về ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận	104
4.2.7. Về ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập.....	106
4.2.8. Về ung thư biểu mô tuyến tại chỗ	106
4.3. Về phân loại độ mô học	108
4.4. Về mối liên quan giữa típ mô học và độ mô học	109
4.5. Về phân bố theo giai đoạn bệnh	111
4.5.1. Về tình trạng u.....	111
4.5.2. Về tình trạng hạch chậu	111
4.5.3. Về tình trạng di căn xa	112
4.5.4. Về giai đoạn lâm sàng theo FIGO.....	113

4.6. Về theo dõi thời gian sống thêm và mối liên quan.....	116
4.6.1. Về thông tin chung quá trình theo dõi.....	116
4.6.2. Về tỉ lệ sống thêm từng năm sau điều trị	117
4.6.3. Về thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị và nhóm tuổi ...	119
4.6.4. Về liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các típ mô bệnh học	120
4.6.5. Về liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các biến thể ung thư biểu mô tuyến nhày	121
4.6.6. Về liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học.....	122
4.7. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với giai đoạn bệnh (TMN và FIGO).....	123
4.7.1. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với tình trạng u.....	123
4.7.2. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với tình trạng di căn hạch chậu.....	124
4.7.3. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với di căn xa (M)	124
4.7.4. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với giai đoạn lâm sàng (FIGO).....	125
KẾT LUẬN	128
KIẾN NGHỊ.....	130
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO, CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1.	Phân loại ung thư biểu mô cổ tử cung theo Hiệp Hội Sản Phụ quốc tế (FIGO-2008) và TMN	39
Bảng 2.2.	Nhóm giai đoạn ung thư CTC theo FIGO - 2008 và TMN	40
Bảng 3.1.	Phân bố UTBMT CTC theo nhóm tuổi	44
Bảng 3.2.	Phân bố các tít MBH UTBMT CTC	46
Bảng 3.3.	Phân bố các biến thể UTBMTN CTC	47
Bảng 3.4.	Phân bố độ mô học UTBMTN CTC	48
Bảng 3.5.	Mối liên quan giữa tít MBH và độ mô học	70
Bảng 3.6.	Chẩn đoán theo tình trạng u (T)	71
Bảng 3.7.	Chẩn đoán theo tình trạng hạch chậu (N)	72
Bảng 3.8.	Chẩn đoán theo tình trạng di căn xa (M)	73
Bảng 3.9.	Chẩn đoán giai đoạn bệnh (FIGO)	74
Bảng 3.10.	Thông tin theo dõi chung sau điều trị	75
Bảng 3.11.	Tỉ lệ sống thêm sau điều trị từng năm	76
Bảng 3.12.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với nhóm tuổi	77
Bảng 3.13.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các tít MBH	79
Bảng 3.14.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các biến thể UTBMTN	80
Bảng 3.15.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học	82
Bảng 3.16.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng u	83

Bảng 3.17.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn hạch chậu (N).....	85
Bảng 3.18.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với di căn xa (M).....	86
Bảng 3.19.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với giai đoạn bệnh (FIGO).....	88
Bảng 4.1.	So sánh độ tuổi mắc bệnh ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.....	90
Bảng 4.2.	So sánh tỉ lệ chẩn đoán giai đoạn bệnh.....	114
Bảng 4.3.	So sánh kết quả nghiên cứu tỉ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung	125

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Sơ đồ giải phẫu cổ tử cung.....	3
Hình 2.1. Sơ đồ pha bệnh phẩm cắt chóp CTC.....	33
Hình 2.2. Sơ đồ pha bệnh phẩm tử cung toàn bộ.....	35
Hình 2.3. Sơ đồ phương pháp nghiên cứu	43

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố UTBMT CTC theo 2 nhóm tuổi	44
Biểu đồ 3.1a.	Phân bố UTBMT CTC theo từng tuổi.....	45
Biểu đồ 3.2.	Phân bố các tít MBH UTBMT CTC	46
Biểu đồ 3.3.	Phân bố các biến thể UTBMTN	47
Biểu đồ 3.4.	Phân bố độ mô học UTBMTN CTC	48
Biểu đồ 3.5.	Phân bố chẩn đoán theo tình trạng u (T)	71
Biểu đồ 3.6.	Phân bố chẩn đoán theo tình trạng hạch chậu (N)	72
Biểu đồ 3.7.	Phân bố chẩn đoán theo tình trạng di căn xa (M)	73
Biểu đồ 3.8.	Phân bố theo giai đoạn bệnh (FIGO).....	74
Biểu đồ 3.9.	Tỉ lệ sống thêm sau điều trị từng năm	76
Biểu đồ 3.10.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với 2 nhóm tuổi	78
Biểu đồ 3.11.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các tít MBH.....	79
Biểu đồ 3.12.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các biến thể UTBMTN	81
Biểu đồ 3.13.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học.....	82
Biểu đồ 3.14.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng u	84
Biểu đồ 3.15.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn hạch chậu (N).....	85
Biểu đồ 3.16.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn xa (M).....	87
Biểu đồ 3.17.	Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với giai đoạn bệnh.....	88

DANH MỤC CÁC ẢNH

Ảnh 1.1. Tuyến cổ trong cổ tử cung.....	6
Ảnh 3.1. UTBMTN cổ trong	50
Ảnh 3.2. UTBMTN cổ trong.....	50
Ảnh 3.3. UTBMTN cổ trong.....	51
Ảnh 3.4. UTBMTN cổ trong.....	51
Ảnh 3.5. UTBMTN cổ trong.....	52
Ảnh 3.6. UTBMTN cổ trong.....	52
Ảnh 3.7. UTBMTN cổ trong.....	53
Ảnh 3.8. UTBMTN cổ trong.....	53
Ảnh 3.9. UTBMTN biến thể ruột.....	54
Ảnh 3.10. UTBMTN biến thể ruột.....	55
Ảnh 3.11. UTBMTN biến thể ruột.....	55
Ảnh 3.12. UTBMTN biến thể tế bào nhẵn.....	56
Ảnh 3.13. UTBMTN biến thể tế bào nhẵn.....	57
Ảnh 3.14. UTBMTN biến thể sai lệch tối thiểu.....	58
Ảnh 3.15. UTBMTN biến thể sai lệch tối thiểu.....	58
Ảnh 3.16. UTBMTN biến thể sai lệch tối thiểu.....	59
Ảnh 3.17. UTBMTN biến thể tuyến nhung mao	60
Ảnh 3.18. UTBMTN biến thể tuyến nhung mao	60
Ảnh 3.19. UTBMTN biến thể tuyến nhung mao	61
Ảnh 3.20. UTBMTN biến thể tuyến nhung mao	61
Ảnh 3.21. UTBMTN biến thể tuyến nhung mao	62
Ảnh 3.22. UTBMT dạng nội mạc tử cung	63
Ảnh 3.23. UTBMT dạng nội mạc tử cung	63
Ảnh 3.24. Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung	64

Ảnh 3.25. UTBMT tế bào sáng.....	65
Ảnh 3.26. UTBMT tế bào sáng.....	65
Ảnh 3.27. UTBMT tế bào sáng.....	66
Ảnh 3.28. UTBMT mới xâm nhập.....	67
Ảnh 3.29. UTBMT mới xâm nhập.....	67
Ảnh 3.30. UTBMT biệt hóa cao	68
Ảnh 3.31. UTBMT biệt hóa vừa	69
Ảnh 3.32. UTBMT biệt hóa thấp	69
Ảnh 4.1. Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch cổ tử cung.....	104
Ảnh 4.2. Ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận.....	105
Ảnh 4.3. Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ	107

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (CTC) rất hay gặp, chiếm hàng đầu trong các ung thư sinh dục nữ, không những ở Việt Nam mà còn ở khắp nơi trên thế giới. Hàng năm trên thế giới có khoảng 500.000 phụ nữ mới mắc bệnh. Đa số các trường hợp gặp ở các nước kém phát triển và đang phát triển, nơi chưa có hệ thống sàng lọc phát hiện sớm ung thư CTC, kèm theo có rất nhiều yếu tố nguy cơ như: nhiễm virus gây u nhú ở người (HPV), hút thuốc lá, suy giảm chức năng miễn dịch...[1].

Tại Việt Nam, ung thư CTC là một trong 5 ung thư thường gặp ở nữ. Ước tính năm 2010 có 5.664 ca mới mắc và hơn 3000 ca tử vong do ung thư CTC [2]. Tại Hà Nội, giai đoạn 2004-2008, ung thư CTC mắc với tần xuất chuẩn theo tuổi là 10,5/100.000, trong khi đó, tại Thành Phố Hồ Chí Minh, tần xuất này là 15,3/100.000. Tuổi thường gặp là 40-60, trung bình là 48-52 tuổi [2]. Ngày nay, người ta đã xác định nhiễm virus sinh u nhú ở người (HPV) đặc biệt các HPV típ 16, 18 là nguyên nhân chính gây ung thư CTC.

Hầu hết ung thư CTC là ung thư biểu mô, trong đó ung thư biểu mô vảy hay gặp nhất. Ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) ít gặp, chiếm khoảng 10-15% tổng số ung thư CTC [3],[4], thường tiên lượng xấu hơn, di căn vào mạch bạch huyết nhanh hơn. Những năm gần đây, UTBMT CTC có xu hướng ngày càng tăng và gặp ở phụ nữ trẻ hơn [5],[6],[7],[8],[9]. Tỷ lệ UTBMT CTC tăng 49,3% trong số phụ nữ có nguy cơ cao [10].

Chẩn đoán xác định ung thư CTC nói chung đặc biệt là UTBMT nói riêng, ngoài thăm khám lâm sàng, nội soi CTC, tế bào học... thì chẩn đoán mô bệnh học (MBH) có ý nghĩa của tiêu chuẩn vàng. Ngoài ra, chẩn đoán típ MBH và độ mô học không những giúp cho thầy thuốc lâm sàng có phương hướng điều trị thích hợp mà còn giúp cho việc tiên lượng bệnh thêm chính xác.

Phân loại MBH về UTBMT CTC của Tổ chức Y tế Thế Giới (WHO) năm 2003 đã được áp dụng vào Việt nam. Trong những năm gần đây, nhờ hóa mô, hóa mô miễn dịch (HMMD), người ta có thể phân biệt được chính xác ung thư của cổ trong với cổ ngoài, UTBMT cổ trong với ung thư nội mạc tử cung lan xuống CTC [11],[12],[13],[14],[15]. Trên thế giới, có khá nhiều nghiên cứu về dịch tễ, lâm sàng, MBH, độ mô học, thời gian sống thêm sau điều trị của UTBMT CTC...[16],[17],[18],[19],[20]. Ở Việt Nam, ung thư CTC đã được nhiều tác giả nghiên cứu về dịch tễ, lâm sàng, soi CTC, tế bào học, MBH, độ mô học, chẩn đoán, điều trị và thời gian sống thêm sau điều trị...[21],[22],[23],[24],[25],[26] nhưng chủ yếu tập trung vào ung thư biểu mô vảy. UTBMT CTC còn ít được nghiên cứu đặc biệt là xác định các tít, các biến thể, độ mô học, thời gian sống thêm sau điều trị, mối liên quan, ảnh hưởng của tít MBH, độ mô học và giai đoạn (GD) bệnh với thời gian sống thêm. Chính vì lý do trên, đề tài “**Nghiên cứu tít, độ mô học và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung**” được thực hiện tại Bệnh viện K Trung ương nhằm các mục tiêu sau:

1. Xác định tít và độ mô học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2003.

2. Đánh giá tỉ lệ sống thêm của người bệnh ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo tít, độ mô học và giai đoạn bệnh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

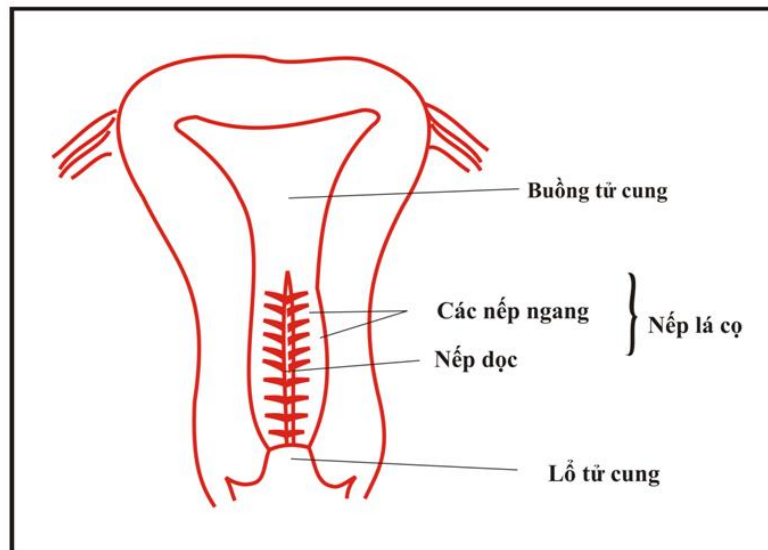
1.1. Nhắc lại giải phẫu, mô học bình thường của cổ tử cung

1.1.1. Giải phẫu cổ tử cung

Cổ tử cung có âm đạo bám vào chia CTC làm hai phần: phần trên âm đạo và phần dưới âm đạo. Âm đạo bám vào CTC theo một đường chéo xuống dưới và ra trước, ở phần sau bám vào giữa CTC còn phía trước bám thấp hơn vào khoảng một phần ba dưới CTC (hình 1.1) [27].

- Phần trên âm đạo: Ở mặt trước, CTC dính vào mặt dưới bàng quang với một mô lỏng lẻo dễ bóc tách, còn mặt sau có phúc mạc bao phủ qua túi cùng trực tràng.

- Phần âm đạo: CTC trông như mõm cá mè thò vào trong buồng âm đạo. Ở đỉnh mõm cá mè có lỗ cổ tử cung. Lỗ có hình tròn ở người chưa đẻ, còn ở người đẻ rồi thì bè ngang ra. Lỗ được giới hạn bởi hai mép: mép trước và mép sau. Lỗ thông với ống CTC, ống này thông với buồng tử cung. Ở thành trước và thành sau của ống, niêm mạc có một nếp dọc và các nếp ngang gọi là nếp lá cọ và có các tuyến CTC.



Hình 1.1. Sơ đồ giải phẫu cổ tử cung [27]

Các thành âm đạo vây quanh mõm cá mè tạo thành vòm âm đạo là túi bịt vòng gồm 4 đoạn là: túi bịt trước, túi bịt sau và hai túi bịt bên. Túi bịt sau sâu hơn cả và liên quan ở sau tới túi cùng trực tràng - tử cung. Do đó, có thể thò ngón tay vào âm đạo tới túi bịt sau để thăm khám tình trạng túi cùng trực tràng tử cung.

1.1.2. Mô học cổ tử cung

Mô học CTC chia thành: cổ ngoài và cổ trong [28].

1.1.2.1. Cổ ngoài

- Phần cổ ngoài nằm trong âm đạo và có biểu mô vảy nhiều tầng phủ. Người ta cho biểu mô phủ cổ ngoài CTC phát sinh từ ống Muller và biểu mô khối vuông ban đầu ở đây bị “dị sản” để biến thành biểu mô vảy nên được gọi là biểu mô vảy dị sản (metaplastic squamous epithelium). Biểu mô vảy không dị sản gọi là biểu mô vảy tự nhiên hay địa phương (native squamous epithelium). Sự tăng sinh của của biểu mô vảy nhiều tầng cổ ngoài được kích thích bởi Estrogen và bị ức chế bởi Progesteron.

Trong quá trình thành thực sinh dục, có thể phân biệt được ba vùng của biểu mô cổ ngoài:

- *Lớp mầm hay lớp đáy*: là nguồn gốc của sự tái tạo biểu mô, thường có 1 lớp tế bào đáy nhỏ, hình elíp hoặc hình tròn, bầu dục, đường kính khoảng 12 μm . Nhân biểu hiện có hoạt động tích cực như có hạt nhân, nhiều tâm sắc, đôi khi có cả hình nhân chia...v.v.

- *Vùng giữa hay lớp vảy*: dày nhất, gồm nhiều tầng tế bào cận đáy và tế bào trung gian. Tế bào cận đáy ở vùng sâu của lớp vảy, sát với lớp tế bào đáy là những tế bào nhỏ của lớp vảy. Cả tế bào đáy và cận đáy đều nằm thẳng góc với màng đáy. Những tế bào của lớp vảy to hơn, nằm ở vùng ngoại vi gọi là tế bào trung gian. Trong quá trình thành thực, các tế bào vảy phát triển dần ra bề

mặt, lượng bào tương tăng lên, tích tụ nhiều Glycogen (tế bào sáng không bào hóa trên mảnh cắt và bắt màu i ốt với test Schiller) trong khi cơ nhân gần như không đổi. Kính hiển vi điện tử cho thấy các tế bào vảy thành thực có mối liên hệ chặt chẽ bằng các cầu nối gian bào hay bằng các thể chằng (Desmosome) là nơi tận cùng của nhiều sợi của bào tương.

- *Vùng ngoại vi:* là những tế bào vảy biệt hóa, dẹt, lớn hơn các tế bào trung gian, không thể phát triển thêm vì có mối liên kết không chặt chẽ, sẽ bị bong khỏi bề mặt của biểu mô. Bào tương của chúng nhiều, ưa Axít, nhân nhỏ, teo đặc. Về siêu vi, các tế bào vảy ở lớp nông nhất, khi sắp bong, không nhận thấy các thể chằng liên kết. Tuy nhiên, khi tế bào vảy bong ra, nếu tụ tập thành đám, có thấy ít thể chằng trong các đám tế bào đó. Cơ chế làm đứt các thể chằng trong mối liên kết tế bào vảy ngoại vi còn chưa rõ ràng trong khi các tế bào này không bị hủy hoại.

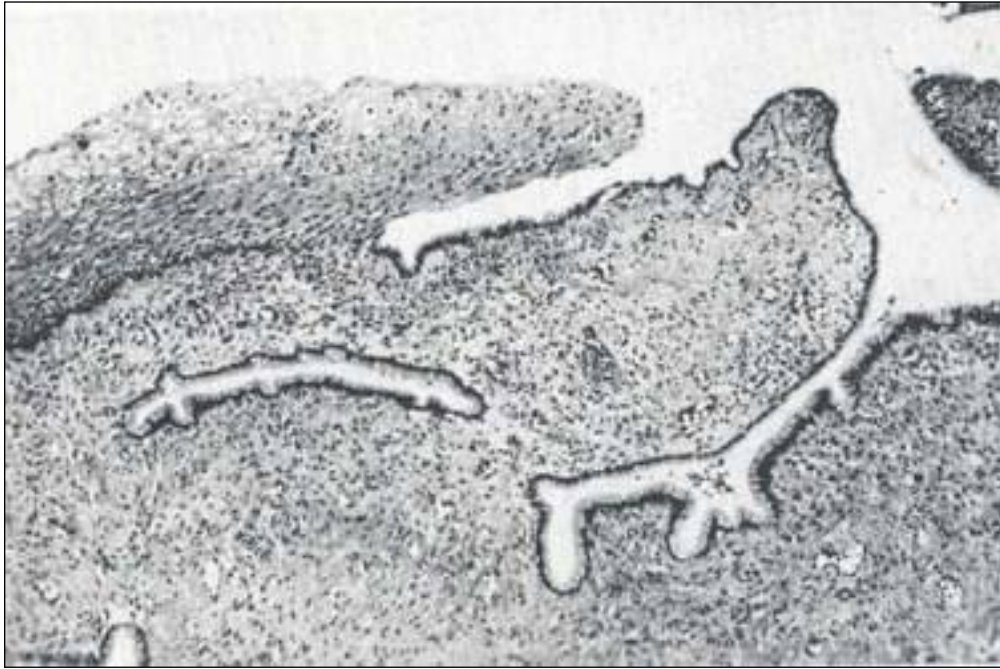
Một số tác giả còn giới thiệu tế bào Langerhans đặc trưng bằng bào tương sáng và nhân có hóc. Nhuộm đặc biệt, có thể phát hiện các nhánh bào tương của tế bào này và hiển vi điện tử cho thấy các tế bào này có các hạt dạng que điển hình trong bào tương.

Biểu mô vảy CTC được nâng đỡ bởi một chất đệm mô liên kết dưới dạng những nhú rất mảnh trong chứa các huyết quản nhỏ dạng “ngón tay” khó nhận nuôi dưỡng biểu mô. Dưới lớp tế bào đáy có một lớp mỏng đặc của màng đáy, cũng thấy sát niêm mạc của vùng chuyển tiếp và cổ trong CTC.

1.1.2.2. Cổ trong

- Biểu mô lót ống cổ trong CTC và các tuyến cổ trong nhìn chung chỉ có một lớp tế bào biểu mô chế nhày gồm các tế bào cao, sáng với nhân hình bầu dục, thường ở vị trí đáy. Dưới tác nhận của hóc môn nội tiết, vị trí nhân có thể thay đổi.

- Nghiên cứu ba chiều cho thấy các tuyến thực chất là những hình cuộn dạng khe sâu của biểu mô vào chất đệm dưới, thường sâu tới 5 mm (khi cắt chéo chúng thể hiện như những tuyến riêng lẻ (ảnh 1.1).



Ảnh 1.1. Tuyến cổ trong cổ tử cung [29]

- Soi CTC sau khi bôi Axít Acetic 5% thấy biểu mô tuyến phủ lên những cấu trúc dạng lông (nhung mao) ở giữa có một mạch máu. Những lông này chụm lại với nhau giống chùm nho. Khoảng 70% phụ nữ đang hoạt động tình dục có biểu mô tuyến lan ra cổ ngoài, nhìn mắt thường có màu đỏ vì có lưới mao mạch rất phong phú dưới biểu mô vì thế tương như vết xước CTC, đặc biệt ở những người chữa đẻ nhiều lần. Ngày nay, các tác giả thường dùng thuật ngữ lộn niêm mạc đối với hiện tượng này.

- Thường thì mặt trên biểu mô phủ cổ trong CTC phẳng song có thể thấy các tế bào có lông, đặc biệt phần gần ống cổ trong CTC. Chất đệm thường có ít tế bào viêm mạn. Chỉ khi có nhiều lim phô bào, tương bào hoặc đám lim phô bào với tâm sáng, mới xác định có viêm mạn.

- Hiện vi điện tử cho thấy biểu mô phủ cổ trong là tế bào chế nhày với các hạt tiết trong bào tương. Ở bề mặt, chúng liên kết với nhau bằng phức hợp nối, đôi khi là thể chằng. Sự tái tạo biểu mô cổ trong CTC là do các tế bào nhỏ nằm ép giữ các tế bào trụ ở đáy biểu mô giáp với màng đáy. Các tế bào này không thấy rõ trên kính hiển vi quang học song được chứng minh hiển nhiên dưới hiển vi điện tử, đó là những tế bào dự trữ. Điều này phù hợp với nhận xét là không thấy nhân ở tế bào trụ cổ trong CTC trong hoàn cảnh bình thường.

1.2.2.3. *Vùng chuyển tiếp (transformation zone) hay vùng nối vảy trụ (Squamocolumnar junction)*

- Vùng này có ý nghĩa cực kỳ quan trọng trong phát sinh ung thư biểu mô CTC. Người ta cho rằng sự biến đổi ung thư đầu tiên diễn ra ở vùng chuyển tiếp này, sau đó lan ra vùng biểu mô vảy cổ ngoài hoặc biểu mô trụ cổ trong CTC hoặc cả hai. Vị trí giải phẫu của vùng chuyển tiếp này có thể thay đổi rất nhiều; khi ở tuổi dậy thì, ở tuổi hoạt động tình dục mạnh, vùng chuyển tiếp có thể thấy ở cổ ngoài CTC vì thể tích CTC to ra, niêm mạc cổ trong có thể lộn ra ngoài với biểu mô trụ: sau khi mãn kinh, niêm mạc ống CTC teo đi, biểu mô tuyến mất tính chất chế tiết, số lượng tuyến giảm đi, hoạt động của chúng giảm dần [30], tử cung thu nhỏ lại, biểu mô trụ (tuyến) lại bị thu vào trong ống cổ trong CTC. Nhận xét này lý giải vì sao tổn thương dị sản, loạn sản và ung thư biểu mô tại chỗ tăng dần theo quá trình hoạt động tình dục rồi đột ngột giảm hẳn sau mãn kinh.

1.2. Các yếu tố nguy cơ của ung thư cổ tử cung.

- Nhiễm HPV- trong các yếu tố nguy cơ của ung thư CTC như: tuổi giao hợp lần đầu, nhiều bạn tình, sinh đẻ nhiều, hút thuốc lá, nhiễm Trichomonas, nhiễm Herpes Simplex II...v.v. thì nhiễm HPV (Human Papilloma Virus) là yếu tố nguy cơ cao nhất, có thể coi là thủ phạm chính gây ung thư CTC. Có ít

nhất 50% người có hoạt động tình dục ở những nước phát triển bị nhiễm HPV trong cuộc đời, do đó, các nhà khoa học chú ý nhiều nguyên nhân này [31]. Nhiễm HPV là bệnh nhiễm virus thường gặp nhất của cơ quan sinh dục, cho tới nay đã xác định được hơn 100 típ HPV với khoảng gần 50 típ gây bệnh ở da và niêm mạc (khoảng 40 típ cho niêm mạc). Các típ có nguy cơ cao sinh ung thư là 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58...trong đó 2 típ nguy hiểm là 16 và 18 liên quan đến 70% các trường hợp ung thư CTC. Loại nguy cơ thấp thường không sinh ung thư như típ 6, 11, 42, 43, 44....Tuy hiếm khi gây ung thư nhưng các típ 6, 11 có thể gây ra 10% các tân sản nội biểu mô độ thấp CTC [32],[33], có đến 89% các trường hợp UTBMT CTC liên quan đến HPV, trong đó có 54% trường hợp liên quan đến HPV típ 18 [34].

** Cơ chế gây ung thư CTC của HPV như sau:*

Cơ chế gây ung thư CTC của các típ HPV “nguy cơ cao” bắt đầu khi virus xâm nhiễm vào các tế bào nền của lớp biểu mô vảy lát tầng (stratified squamous epithelium). Các típ HPV có nguy cơ cao sản sinh các Protein gây ung thư (Oncoprotein) trong đó có E6 và E7, các Protein này tương tác và vô hiệu hóa các Protein điều hòa chu trình phân bào của tế bào chủ như P53, PRb. Sự vô hiệu hóa các Protein điều hòa dẫn đến sự tăng sinh mất kiểm soát của tế bào CTC. Hơn nữa, HPV có thể gắn chèn vào nhiễm sắc thể của tế bào chủ, lúc đó hoạt động của E6 và E7 sẽ tăng cao, thúc đẩy mạnh tiến triển ung thư. Về phía tế bào chủ, khi Protein điều hòa PRb bị kìm hãm bởi tương tác với E7, tế bào sẽ tăng sinh một Protein điều hòa quan trọng khác là p16INK4A nhằm tái lập sự kiểm soát. Kết quả thấy rõ nhất là sự tăng cao hàm lượng E7 virus và p16INK4A tế bào ở các tế bào nhiễm HPV típ nguy cơ cao có khả năng chuyển dạng thành ung thư [35].

Các nguy cơ khác bao gồm:

- Quan hệ tình dục sớm: quan hệ tình dục sớm trước 18 tuổi làm tăng nguy cơ ung thư CTC. Người ta cho rằng các tế bào biểu mô đường sinh dục chưa trưởng thành ở người trẻ nhạy cảm với HPV hơn và nguy cơ bị các tổn thương tiền ung thư cao hơn.

- Quan hệ tình dục với nhiều người hoặc bạn tình quan hệ tình dục với nhiều người. Nguy cơ nhiễm HPV và các yếu tố tán trợ khác cùng các tổn thương đường sinh dục tăng lên theo số bạn tình.

- Sinh đẻ nhiều lần

- Thiếu chăm sóc vệ sinh sau giao hợp, vệ sinh cá nhân và sinh dục kém

- Mắc các bệnh lây truyền qua đường tình dục gây viêm nhiễm bộ phận sinh dục.

- Suy giảm miễn dịch: Có khá nhiều phụ nữ nhiễm HPV nhưng không bị ung thư CTC, người ta cho rằng do các phụ nữ này có hệ miễn dịch tốt. Nhiễm HPV đi kèm với suy giảm miễn dịch sẽ làm nguy cơ ung thư CTC tăng lên.

- Tầng lớp xã hội - kinh tế thấp: kém hiểu biết, cuộc sống nghèo đói có thu nhập thấp, không được chăm lo về y tế như khám phụ khoa định kỳ sẽ làm tăng nguy cơ ung thư CTC.

- Các yếu tố khác cũng góp phần làm tăng nguy cơ ung thư CTC như hút thuốc. Hút thuốc làm giảm hấp thu Axit Folic, Axit này giúp phòng ngừa các biến đổi của ADN. Do vậy, hút thuốc làm tăng nguy cơ mắc bệnh. Các yếu tố tán trợ bao gồm thiếu Vitamin A, C, uống thuốc ngừa thai kéo dài phần nào làm tăng nguy cơ nhưng chưa chắc chắn bởi có các yếu tố nguy cơ khác đi kèm.

Những người ít bị bệnh là trinh nữ, người tu hành, phụ nữ ở những vùng có tục lệ cắt bao quy đầu cho nam giới.

Chính vì các nguy cơ dẫn đến ung thư CTC nói trên mà có thể đề ra các biện pháp phòng tránh hữu hiệu làm giảm các yếu tố nguy cơ như:

- Không nên sinh hoạt tình dục sớm đặc biệt ở tuổi vị thành niên
- Không quan hệ tình dục ngoài hôn nhân, quan hệ với nhiều người, bảo vệ sức khỏe sinh sản
- Quan hệ tình dục cần tự chủ động chuẩn bị cho an toàn không trông cậy hoàn toàn bằng bao cao su của bạn tình, vệ sinh thân thể, cơ quan sinh dục
- Phòng ngừa và điều trị các bệnh viêm nhiễm tại bộ phận sinh dục, tránh để trở thành mạn tính
- Đưa các chương trình giáo dục, sinh sản vào các trường học trong đó nhấn mạnh đến nguy cơ của quan hệ tình dục sớm, buông thả, tác dụng của tình dục an toàn không những phòng ngừa các bệnh lây nhiễm qua đường sinh dục mà còn phòng ngừa ung thư CTC.
- Không đẻ sớm trước 20 tuổi
- Tránh hút thuốc và các nơi có người hút thuốc

Xét nghiệm HPV: xét nghiệm HPV có giá trị khác với xét nghiệm Papanicolaou (PAP): Sau khi xét nghiệm PAP ta có thể xác định có hay không những tổn thương nghi ngờ hay ác tính trên CTC, trong khi đó xét nghiệm HPV chỉ cho ta biết hiện tại có nhiễm HPV hay không, nếu có, thuộc nhóm nào, nguy cơ cao hay thấp. Xét nghiệm HPV được sử dụng kèm với xét nghiệm PAP giúp nâng cao khả năng sàng lọc các trường hợp nghi ngờ cũng như giúp quá trình theo dõi bệnh thêm chặt chẽ hơn. Cho tới nay, ngay cả các nước phát triển có một chương trình sàng lọc ung thư CTC có hiệu quả vẫn khuyến cáo sử dụng xét nghiệm HPV cùng với xét nghiệm PAP trong đó PAP vẫn là công cụ sàng lọc đại trà hàng đầu [36].

1.3. Phân loại mô bệnh học các u của cổ tử cung

Ung thư biểu mô CTC thường xuất hiện ở vùng nối giữa biểu mô vảy cổ ngoài với biểu mô trụ cổ trong CTC. Phân loại ung thư có giá trị thực tiễn rất lớn, nó giúp chúng ta đánh giá được sự tiến triển của ung thư và các biện pháp ứng dụng để điều trị có kết quả. Phân loại phải đảm bảo độ chính xác cần thiết, dễ áp dụng và bao quát được đa số các trường hợp [37]. Trên thế giới có rất nhiều phân loại khác nhau nhưng chúng tôi xin giới thiệu 2 phân loại của WHO năm 1979 và năm 2003.

1.3.1. Phân loại ung thư cổ tử cung của WHO năm 1979

Bao gồm phân theo loại mô học và độ biệt hóa [37]

1.3.1.1. Phân loại mô học

- Loạn sản và ung thư biểu mô tại chỗ
- Ung thư biểu mô tế bào vảy
 - + Ung thư biểu mô có Keratin có cầu sừng hay không
 - + Ung thư biểu mô không có Keratin tế bào lớn
 - + Ung thư biểu mô không có Keratin tế bào nhỏ
- Ung thư biểu mô tuyến
 - + UTBMT loại cổ trong
 - + UTBMT dạng nội mạc tử cung
 - + UTBMT tế bào sáng (dạng trung thận)
 - + Ung thư biểu mô nang dạng tuyến (adenoid cystic carcinoma)
 - + UTBMT vảy
- Ung thư biểu mô không biệt hóa

1.3.1.2. Phân loại theo độ biệt hóa

- Biệt hóa cao: ung thư biểu mô có đặc điểm tế bào và mô rất giống loại tương tự của biểu mô bình thường.
- Biệt hóa vừa: ung thư biểu mô trung gian giữa loại biệt hóa cao và biệt hóa thấp.
- Biệt hóa thấp: ung thư biểu mô có đặc điểm tế bào và mô chỉ hơi giống loại tương tự của biểu mô bình thường.

1.3.2. Phân loại mô bệnh học các u cổ tử cung của WHO năm 2003 (kèm theo mã bệnh ICD-O (International Code of Diseases for Oncology))

Phân loại MBH các u cổ tử cung như sau [38]:

Các u biểu mô

Các u biểu mô vảy và tiền u

Ung thư biểu mô tế bào vảy không định rõ khác được (NOS: not otherwise specified) 8070/03

Sừng hóa 8071/03

Không sừng hóa 8072/03

Dạng đáy 8083/03

Dạng mụn cơm 8501/03

Mụn cóc 8051/03

Nhú 8052/03

Giống lympho biểu mô 8082/03

Vảy chuyển tiếp 8120/3

Ung thư biểu mô tế bào vảy mới xâm nhập (vi xâm nhập) 8076/03

Tân sản nội biểu mô vảy

Tân sản nội biểu mô CTC (CIN3) 8077/2

Ung thư biểu mô tế bào vảy tại chỗ 8070/2

Các tổn thương tế bào vảy lành tính

Condilôm nhọn đỉnh

U nhú biểu mô vảy 8052/0

Polyp xơ biểu mô

Các u tuyến và tiền u

Ung thư biểu mô tuyến NOS : 8140/3

Ung thư biểu mô tuyến nhày : 8480/3

Cổ trong : 8482/3

Ruột : 8144/3

Tế bào nhân	:	8490/3
Sai lệch tối thiểu	:	8480/3
Tuyến nhung mao	:	8262/3
Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung	:	8380/3
Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng	:	8310/3
Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch	:	8441/3
Ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận	:	9110/3
Ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập	:	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ	:	8140/2
Loạn sản tuyến		
Các tổn thương tuyến lành tính		
U nhú ống Müller		
Polyp cổ trong CTC		
Các u biểu mô khác		
Ung thư biểu mô tuyến vảy		8560/3
Biến thể ung thư biểu mô tế bào kính mờ		8015/3
Ung thư biểu mô dạng tuyến nang		8200/3
Ung thư biểu mô dạng tuyến tế bào đáy		8098/3
Các u thần kinh nội tiết		
U carcinoid		8240/3
Carcinoid không điển hình		8249/3
Ung thư biểu mô tế bào nhỏ		8041/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn		8013/3
Ung thư biểu mô không biệt hóa		8020/3
Các u trung mô và tình trạng giống u		
Sacôm cơ trơn		8890/3
Sacôm mô đệm dạng nội mạc độ thấp		8931/3
Sacôm cổ trong không biệt hóa		8805/3
Sacôm dạng chùm nho		9581/3

Sacôm phần mềm nang	9581/3
Sacôm mạch	9120/3
U giống thần kinh ngoại biên ác tính	9540/3
U cơ trơn	8890/0
U cơ vân sinh dục	8905/0
Nốt tế bào hình thoi sau phẫu thuật	
Các u hỗn hợp biểu mô và trung mô	
Sacôm biểu mô (u hỗn hợp Müller ác, ung thư biểu mô dị sản)	8980/3
Sacôm tuyến	8933/3
U Wilms	8960/3
U xơ tuyến	9013/0
U cơ tuyến	8932/0
Các u tế bào hắc tố	
U tế bào hắc tố ác tính	8720/3
Nevi xanh	8780/0
Các u khác	
Các u tấp tế bào mầm	
U túi noãn	9071/3
U nang dạng bì	9084/0
U quái nang thành thực	9080/3
Các u tạo huyết và dạng lympho	
U lympho ác tính	
Bệnh bạch cầu	
Các u thứ phát	

Do nghiên cứu này chỉ đi sâu nghiên cứu về UTBMT CTC nên chúng tôi giới hạn phần định nghĩa và chú giải cho riêng loại ung thư này.

1.4. Định nghĩa và chú giải ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung

Ung thư biểu mô tuyến CTC được định nghĩa như sau:

Ung thư biểu mô tuyến CTC là một ung thư biểu mô cho thấy biệt hóa tuyến.

1.4.1. Đặc điểm lâm sàng

Khoảng 50% các ung thư biểu mô tuyến biểu hiện như những khối polyp hay nhú, còn lại dưới dạng cục, lan tỏa hay loét CTC. U có thể xâm nhập sâu vào trong thành CTC tạo hình thủng, khoảng 15% bệnh nhân có tổn thương nhưng không nhìn thấy bằng mắt thường [38].

1.4.2. Mô bệnh học UTBMT CTC

Chia làm các típ như sau:

1.4.2.1. Ung thư biểu mô tuyến nhày

- *Định nghĩa:* Ung thư biểu mô tuyến nhày (UTBMTN) là UTBMT có ít nhất một số tế bào chứa một lượng chất nhày từ trung bình đến nhiều trong bào tương, UTBMTN gồm típ cổ trong và các biến thể sau:

- *Típ cổ trong:* hay gặp nhất trong UTBMT CTC, có các tế bào u giống tế bào cổ trong CTC. Hầu hết các u có độ biệt hóa từ vừa đến cao, các thành phần tuyến sắp xếp theo kiểu phức hợp. Các nhú có thể lồi vào lòng tuyến hay nhô lên trên bề mặt, có khi xếp theo kiểu mắt sàng. Kiểu tuyến nhỏ giống quá sản tuyến nhỏ CTC và biến thể vi nang hiếm gặp. Mô đệm có thể có quá sản xơ. Các tế bào u sắp xếp thành tầng một cách điển hình, nhân nằm đáy tế bào, bào tương rộng, nhuộm ỏ nhày dương tính, mất điển hình nhân một cách đáng kể, kích thước nhân thay đổi, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân nổi rõ và thường kèm theo có nhiều nhân chia. Nếu chất nhày có rất nhiều trong mô đệm sẽ tạo nên hồ nhày, khi ấy UTBMT được gọi là ung thư biểu mô dạng keo. Ở các u kém biệt hóa, các tế bào có bào tương hẹp hơn nhưng vẫn tạo cấu trúc tuyến có thể nhận thấy được.

- *Biến thể ruột:* loại u này giống UTBMT của đại tràng. Thay đổi típ ruột có thể gặp lan tỏa hay từng ổ trong một u dạng nhày. U thường chứa các tế bào chén, ít gặp tế bào nội tiết và các tế bào Paneth.

- *Biến thể tế bào nhẵn:* UTBMT tế bào nhẵn nguyên phát hiếm khi là một thể đơn độc [39]. Các tế bào nhẵn thường nằm thành từng ổ trong ung thư

biểu mô tuyến nhày kém biệt hóa và UTBMT vảy. U cần chẩn đoán phân biệt với các u di căn hay hiếm gặp hơn là UTBMT vảy có tế bào dạng nhẵn, âm tính với thuốc nhuộm chất nhày.

- *Biến thể sai lệch tối thiểu*: đây là UTBMTN biệt hóa cao, trong đó hầu hết các tuyến khó phân biệt với các tuyến bình thường. U đồng nghĩa với u tuyến ác tính, hầu hết các tuyến được lót bởi các tế bào trụ chứa nhiều chất nhày, nhân nằm đáy tế bào. Tuy nhiên, đôi khi thấy ít tuyến ngoằn ngoèo có nhân không điển hình vừa phải. Mô đệm tăng sinh xơ. Tiêu chuẩn đáng tin cậy nhất là sự sắp xếp lộn xộn của các tuyến u lan quá chỗ sâu nhất của các tuyến cổ trong bình thường, đôi khi có nhân chia (bình thường không có). Thường có tổn thương mạch và quanh thần kinh, 40% trường hợp u lan qua vách CTC, cạnh tử cung, cơ tử cung.

- *Biến thể tuyến nhung mao*: biến thể này giống hình lá dương xỉ, như u tuyến nhung mao của đại tràng, thường gặp ở phụ nữ trẻ, có liên quan đến thuốc tránh thai đường uống. Biểu mô thường biệt hóa từ vừa đến cao, một hoặc nhiều lớp tế bào trụ (một số chứa chất nhày) thường phủ các nhú và lót các tuyến. Nếu không xác nhận được nhày nội bào là đặc trưng, u này được coi là tít dạng nội mạc tử cung. Nhân chia rải rác, xâm lấn có thể không có hoặc tối thiểu ở lớp đáy. Tuy nhiên, có thể xâm lấn sâu nhưng hiếm gặp. Phần xâm nhập điển hình gồm các tuyến kéo dài, phân cách bởi các chất đệm xơ.

1.4.2.2. Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung

UTBMT dạng nội mạc tử cung chiếm khoảng 30% UTBMT CTC, có các đặc điểm của ung thư nội mạc tử cung nhưng các thành phần vảy hiếm gặp. Thường rất ít hoặc không có chất nhày nội bào. Các thành phần u gồm các tế bào mảnh, trụ đứng sát nhau, chỉ cần phân biệt với tít cổ trong khi có biệt hóa cao. Việc xác định chất nhày nội bào là cần thiết để phân biệt rõ với UTBMTN biến thể tuyến nhung mao. Xác định tít này phải loại trừ được u từ nội mạc tử cung lan xuống CTC.

1.4.2.3. Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng (UTBMTTBS)

Là một UTBMT gồm chủ yếu các tế bào sáng hay đầu đỉnh to sắp xếp thành kiểu đặc, nang ống nhỏ hay nhú hoặc kết hợp cả ba. U này về mặt mô học giống UTBMTTBS của buồng trứng, nội mạc tử cung, âm đạo, nơi các u tế bào sáng phổ biến hơn.

1.4.2.4. Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch

Là một UTBMT có đặc điểm của một phức hợp các nhú với các chồi tế bào và sự hiển diện các thể cát. Trước khi chẩn đoán UTBMT thanh dịch nguyên phát, phải loại trừ được ung thư biểu mô lan xuống từ nội mạc, buồng trứng hay phúc mạc tới. U rất hiếm gặp, về MBH u giống như ung thư biểu mô thanh dịch của buồng trứng.

1.4.2.5. Ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận

U này xuất phát từ những vết tích của trung thận và hầu như nằm ở thành bên và sau của CTC nhưng có thể làm tổn thương quanh CTC. Thường u biểu hiện như những tổn thương lồi lên nhưng cũng có thể hoàn toàn nằm trong vách và lan đến thành CTC. MBH: thường có đặc điểm là các tuyến ống nhỏ được lót bởi các tế bào biểu mô hình khối vuông, không chứa chất nhày mà chứa chất tiết Hyalin ưa toan trong lòng ống, ở những vùng biệt hóa cao hay ở các ống tuyến lớn hơn biệt hóa dạng nội mạc tử cung. Các kiểu khác có thể gặp là dạng đặc, nhú, ống và dạng lưới. Hầu hết u phát sinh từ sự quá sản di tích của trung thận. Cần phân biệt biến thể ống nhỏ với quá sản ổ đảo hồng và lan tỏa của di tích trung thận qua hình ảnh mất điển hình của tế bào, hoạt động nhân chia và những mảnh vụn nhân trong lòng ống thay vì chất tiết keo điển hình cho di tích trung thận.

1.4.2.6. Ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập

- *Định nghĩa:* UTBMT mới xâm nhập được xem như tân sản dạng tuyến trong đó phạm vi xâm lấn mô đệm là quá nhỏ đến nỗi nguy cơ di căn hạch vùng là không đáng kể (đồng nghĩa với UTBMT vi xâm nhập).

- *Mô bệnh học*: Điều kiện tất yếu của UTBMT mới xâm nhập là có sự xâm nhập mô đệm. Có thể thấy các tuyến không đều nhau về cấu trúc, u lan quá khe bình thường sâu nhất. Có thể gặp các kiểu mắt sàng, nhú hay đặc. Mô đệm có thể phản ứng như: phù nề, thâm nhiễm, viêm mạn, tăng sinh xơ.... Tổn thương rõ ở các khoảng dạng bạch mạch giúp xác định sự xâm nhập. Khi đã xác định có xâm lấn, phải đo độ sâu của sự xâm lấn và độ rộng của u. Trong tất cả các trường hợp, người ta đo độ sâu từ bề mặt hơn là điểm xuất phát của u (khó thực hiện ở một số trường hợp). Như vậy, nên đo độ dày của u hơn là đo độ sâu xâm lấn. Độ rộng là đường kính lớn nhất của u được đo song song với bề mặt u.

1.4.2.7. Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ

- *Định nghĩa*: là tổn thương trong đó các tuyến nằm ở vị trí bình thường được thay thế một phần hay toàn bộ các tế bào biểu mô ác tính. Trong trường hợp đầu, bờ của tổn thương rất rõ.

- *Mô bệnh học*: biểu mô thường không có chất nhày nội bào và có thể giống biểu mô nội mạc tử cung. Trong một số trường hợp, tuyến có biểu mô ruột lót và chứa các tế bào chén, thần kinh nội tiết và Paneth. Các tuyến tân sinh nằm ở vị trí bình thường không lan ra ngoài các khe bình thường sâu nhất. Kiểu mắt sàng thường gặp, biểu mô lát tầng, trục dài tế bào vuông góc với màng đáy. Nhân dài, đa hình, tăng sắc và nằm đáy tế bào. Thường gặp nhân chia ở rìa lòng ống, các tế bào chết theo chương trình có nhiều, tân sản tuyến có thể làm tổn thương bề mặt nhưng chỉ có một lớp duy nhất, phổ biến hơn là nằm ở các khe tuyến. Đặc điểm này giúp giải thích vì sao soi CTC không phát hiện được ung thư CTC tại chỗ. Các tế bào hay gặp theo trình tự là dạng nội mạc tử cung, cổ trong và ruột. Gần đây, người ta mô tả biến thể dạng ống. mặc dù mô đệm có thể viêm mạn nhưng không có tăng sinh xơ. UTBMT tại chỗ thường kèm CIN ít nhất trong 50% các trường hợp và dương tính với CEA trong 80% các trường hợp.

1.5. Độ mô học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung

Độ mô học của ung thư biểu mô CTC nói chung ít được y văn trên thế giới đề cập, có thể chia 2 loại cho ung thư biểu mô tế bào vảy và UTBMT. Trong ung thư biểu mô tế bào vảy, nhiều nghiên cứu cho thấy các hệ thống phân chia độ mô học bao gồm cả bảng chia độ mô học hay sử dụng nhất là hệ thống của Broders sửa đổi đã thất bại trong việc tiên lượng bệnh [40]. UTBMT phân chia độ mô học dựa trên cấu trúc u (tỉ lệ phần trăm thể đặc của u) và hình thái tế bào (tình trạng nhân chia) [40].

- Độ I hay biệt hóa cao ($\leq 10\%$ thành phần u có cấu trúc dạng đặc): u bao gồm các cấu trúc tuyến đều, rõ với các nhú. Tế bào thường cao, hình trụ, với nhân hình bầu dục, đều nhau; sự xếp tầng là tối thiểu (có độ dày ít hơn 3 lớp tế bào). Nhân chia ít gặp.

- Độ II hay biệt hóa vừa (từ 11% - 50% thành phần u cấu trúc dạng đặc): u gồm các thành phần tuyến có cấu trúc phức tạp, có hình thành cầu nối hoặc dạng mắt sàng. Vùng đặc phổ biến hơn nhưng không chiếm quá 50% thành phần u. Nhân tròn hơn, không đều, có hạt nhân nhỏ. Nhân chia hay gặp hơn.

- Độ III hay biệt hóa thấp ($> 50\%$ thành phần u có cấu trúc dạng đặc): u tạo bởi các đám tế bào ác tính, ít có các cấu trúc tuyến. Tế bào u lớn và không đều với nhân đa hình, đôi khi hiển diện cả tế bào nhân. Nhân chia nhiều, nhân chia bất thường. Mô đệm xơ hóa và hoại tử u.

1.6. Chẩn đoán và điều trị ung thư cổ tử cung:

Việc chẩn đoán và điều trị UTBMT CTC như sau [41]:

1.6.1. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng biểu hiện khác nhau gắn liền với mức độ tiến triển và từng giai đoạn (GD) của bệnh.

1.6.1.1. Giai đoạn tại chỗ và vi xâm nhập

- Bệnh thường không có biểu hiện lâm sàng gì đặc biệt
- Chỉ có thể chẩn đoán xác định bằng MBH.

1.6.1.2. Giai đoạn ung thư xâm nhập

- Triệu chứng đầu tiên là ra huyết âm đạo bất thường: ra máu sau giao hợp, ra máu sau mãn kinh, ra máu ngoài chu kỳ kinh nguyệt.
- Ra dịch nhày âm đạo màu vàng hoặc lẫn máu, có mùi hôi
- Khi ung thư lan rộng: có các triệu chứng chèn ép như đau hông, đau thắt lưng, phù chi. Nếu xâm lấn bàng quang thì đái ra máu, xâm lấn trực tràng, có thể đi ngoài ra máu, nặng hơn nữa có thể tắc ruột.
- Các triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, gầy sút, thiếu máu...v.v.

1.6.2. Chẩn đoán xác định

1.6.2.1. Ung thư cổ tử cung tại chỗ và vi xâm nhập dựa vào

- Phiến đồ âm đạo CTC
- Nội soi, sinh thiết CTC làm MBH
- Nạo ống CTC nếu bệnh nhân có phiến đồ âm đạo bất thường, soi CTC không thấy tổn thương, cần tìm tổn thương trong ống CTC bằng cách nạo ống CTC
- Cắt chóp CTC để điều trị và chẩn đoán MBH, mô cắt chóp cho phép đánh giá mức độ xâm nhập mô đệm của CTC

1.6.2.2. Ung thư cổ tử cung xâm nhập

- Khám mở vết xác định:
 - + Hình ảnh tổn thương tại CTC: u thể sùi, thể sùi loét, u thể loét, u thể thâm nhiễm
 - + Đánh giá kích thước
 - + Mức độ xâm lấn cùng đồ, âm đạo
 - + Di căn vào âm đạo hay không
 - + Sinh thiết u, chẩn đoán MBH
- Thăm khám âm đạo, trực tràng:
 - + Đánh giá xâm lấn nền dây chằng rộng (Parametrium)
 - + Xác định xâm lấn cùng đồ âm đạo
 - + Xác định nhân di căn âm đạo
 - + Xác định xâm lấn trực tràng

- Khám toàn thân: khám toàn bộ hệ thống hạch ngoại vi như hạch bẹn, hạch cổ, hạch thượng đòn, hệ thống da niêm mạc, khám phát hiện cổ trướng...

- Các xét nghiệm và thăm dò khác:

+ Soi bàng quang để đánh giá xâm lấn bàng quang

+ Soi trực tràng để đánh giá xâm lấn trực tràng

+ Chụp hệ tiết niệu có chuẩn bị UIV xem niệu quản có bị đè ép không?

+ Chụp bạch mạch cho phép đánh giá tình trạng di căn hạch

+ Chụp X quang tim phổi đánh giá di căn phổi

+ Chụp CT hoặc MRI bụng và tiểu khung để đánh giá mức độ di căn hạch và xâm lấn tiểu khung

+ Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u SCC- Ag (Squamous Cell carcinoma Antigen) để tiên lượng bệnh, đánh giá kết quả và theo dõi sau điều trị

1.6.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Chẩn đoán GD bệnh theo TMN (T=U, N=Hạch, M=di căn) và FIGO (Hiệp Hội Sản Phụ Quốc tế), dựa trên các tiêu chuẩn về MBH, kích thước khối u, tình trạng xâm lấn của u, tình trạng di căn hạch vùng và di căn xa. Kết hợp giữa lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và MBH để quyết định GD lâm sàng. Theo TMN và FIGO năm 2008 [42],[43], phân loại ung thư biểu mô của CTC gồm các GD: GD I gồm: GD IA (GD IA1 và IA2), IB (GD IB1 và IB2); GD II gồm: GD IIA và IIB; GD III gồm: GD IIIA và IIIB; GD IV gồm: GD IVA và IVB. Các tiêu chuẩn để chẩn đoán GD bệnh sẽ đề cập chi tiết ở phần phương pháp nghiên cứu.

1.6.4. Điều trị ung thư cổ tử cung

Chỉ định điều trị ung thư CTC hoàn toàn phụ thuộc vào GD bệnh. Tùy từng bệnh nhân (BN) mà có kế hoạch điều trị thích hợp. Phẫu thuật là phương pháp điều trị căn bản nhất được dùng cho các BN ung thư CTC ở GD còn khả năng phẫu thuật. So với xạ trị tiết căn đơn thuần, phẫu thuật tỏ ra có ưu thế hơn do tỉ lệ tử vong lâu dài thấp hơn, chất lượng hoạt động tình dục tốt hơn và có thể bảo tồn được buồng trứng [41],[44].

1.6.4.1. Ung thư CTC giai đoạn tại chỗ (*in situ*)

- Phụ nữ còn trẻ có nhu cầu sinh con thì cắt chóp CTC và theo dõi.
- Các trường hợp khác có thể cắt tử cung toàn bộ.

1.6.4.2. Ung thư CTC giai đoạn IA1

- Phụ nữ trẻ có nhu cầu sinh con: cắt chóp CTC, kiểm tra diện cắt
- + Nếu không còn ung thư tại diện cắt, theo dõi tiếp
- + Nếu còn ung thư tại diện cắt, cắt tử cung toàn bộ
- Các trường hợp khác cắt tử cung toàn bộ

1.6.4.3. Ung thư CTC giai đoạn IA2

- Bệnh nhân còn trẻ có nhu cầu sinh con thì cắt chóp CTC và vét hạch chậu hai bên. Kiểm tra MBH tại diện cắt và hạch chậu.

- + Không còn ung thư tại diện cắt và chưa di căn hạch, theo dõi
- + Còn ung thư tại diện cắt: cắt tử cung toàn bộ
- + Di căn hạch chậu: xạ trị hệ thống hạch chậu
- Các trường hợp khác: cắt tử cung toàn bộ và vét hạch chậu hai bên

Nếu xét nghiệm MBH có di căn hạch chậu: xạ trị tiêu khung 50-55 Gy sau phẫu thuật

- Tổng liều tại điểm A: 80-85 Gy

1.6.4.4. Ung thư CTC giai đoạn IB và IIA

* Phương pháp phẫu thuật

- Chỉ định
- + Phụ nữ trẻ: cần bảo tồn buồng trứng
- + Kích thước $u \leq 2$ cm
- Phương pháp phẫu thuật: phương pháp Wertheim Meig typ 3 (phân loại của Piver và Rutledge)
- + Cắt tử cung mở rộng (cắt rộng mô cận tử cung ngoài niệu quản)
- + Vét hạch chậu hai bên

** Phương pháp phẫu thuật kết hợp với xạ trị:* áp dụng với u mọi kích thước

- Xạ trị tiền phẫu:

+ $U < 4\text{cm}$: xạ trị áp sát liều tại A 65- 70 Gy.

+ $U \geq 4\text{ cm}$: xạ ngoài nhằm thu nhỏ u, liều toàn khung chậu 20-30 Gy.

Sau đó xạ trị áp sát liều tại điểm A 65-70 Gy.

- Phẫu thuật

+ Được tiến hành sau nghỉ xạ trị 4 - 6 tuần

+ Phẫu thuật cắt tử cung mở rộng và vét hạch chậu hai bên (phẫu thuật Wertheim-Meig typ I hoặc II, cắt mô cận tử cung phía trong hoặc dưới niệu quản).

- Xạ trị hậu phẫu:

+ Nếu diện cắt âm đạo, mô cận tử cung hoặc CTC còn ung thư: xạ trị áp sát mòm cụt âm đạo liều 25-30 Gy

+ Có di căn hạch chậu: xạ trị ngoài nâng liều tại vùng chậu lên 50-55 Gy (che chì vùng giữa tiểu khung)

** Phương pháp xạ trị tiết căn*

- Tổng liều tại hệ hạch: 50-55 Gy

1.6.4.5. Ung thư CTC giai đoạn IIB-III

** Phương pháp xạ trị tiết căn*

- Xạ trị ngoài với liều 30-40 Gy

- Khi u thu nhỏ thì xạ trị áp sát, tổng liều điểm A 80-90 Gy

- Sau đó xạ trị ngoài bổ xung thêm 20-25Gy, che chì vùng CTC, nâng liều tại khung chậu 55-60 Gy

- Có thể xạ trị hạch chủ bụng liều 40-45 Gy

** Phương pháp hóa trị kết hợp xạ trị*

- Hóa xạ trị đồng thời

+ Thường truyền Cisplatin với liều 40 mg/m² da, tuần một lần, trong 5 tuần, sau khi truyền xong 2 giờ, bệnh nhân có thể tiếp tục xạ trị.

+ Kết hợp xạ trị ngoài vào khung chậu và xạ trị áp sát, liều xạ trị toàn tiểu khung 50 Gy, xạ trị áp sát nâng liều tại điểm A lên 65 Gy

Điều trị ung thư CTC giai đoạn IIB-IIIB bằng phác đồ xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ trị ngoài và Cisplatin có tính khả thi cao, tỉ lệ lui bệnh cao: đáp ứng toàn bộ là 91,4% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 73,1%, đáp ứng một phần là 18,3%, không đáp ứng 3,2%, bệnh tiến triển 5,4% [45].

- Hóa xạ trị xen kẽ

+ Hóa trị: thường dùng phác đồ có 5FU + Cisplatin

+ Liều lượng:

5FU 750 mg/m² da/ ngày 1-6

Cisplatin 75 mg/m² da/ ngày 1

Chu kỳ 21 ngày

+ Sau hóa trị 3 đến 4 đợt, chuyển sang xạ trị

+ Xạ trị toàn tiểu khung 50 Gy, áp sát nâng liều tại điểm A lên 65 Gy

+ Sau đó cân nhắc truyền thêm 2-3 đợt hóa chất sau xạ trị

1.6.4.6. Ung thư CTC giai đoạn IV

* *Ung thư xâm lấn bàng quang và trực tràng*

- Còn khả năng phẫu thuật:

+ Phẫu thuật vét đáy chậu trước

+ Phẫu thuật vét đáy chậu sau

+ Phẫu thuật vét đáy chậu toàn bộ

Sau đó kết hợp hóa trị và xạ trị sau phẫu thuật

- Không còn khả năng phẫu thuật: hóa xạ trị kết hợp, liều lượng được xác định cụ thể trên từng bệnh nhân cụ thể

** Ung thư di căn xa*

Tùy từng BN cụ thể mà có thể cân nhắc hóa xạ trị phối hợp hoặc đơn thuần hoặc chỉ điều trị giảm nhẹ và chăm sóc triệu chứng đơn thuần. Việc chăm sóc triệu chứng có thể tại bệnh viện hoặc tại nhà nhằm tăng chất lượng sống cho BN.

1.6.4.7. Điều trị ung thư CTC trên phụ nữ có thai

Về nguyên tắc thì không khác các BN khác song có vài điểm cần lưu ý. Việc thực hiện điều trị phụ thuộc rất nhiều vào GD bệnh, tuổi thai và sự thống nhất với người bệnh có muốn giữ thai hay bỏ thai. Cắt chóp CTC có thể ảnh hưởng đến thai nhi. Để xác định giai đoạn thì chụp cộng hưởng từ được lựa chọn. Với sản phụ phát hiện bệnh trước 20 tuần thường được khuyên điều trị. Với 20-28 tuần việc trì hoãn điều trị ít ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị với giai đoạn IA2 và IB1. Nếu bà mẹ được chẩn đoán sau tuổi thai 28 tuần được khuyên nên điều trị sau khi sinh [46].

1.7. Các yếu tố tiên lượng của UTBMT CTC

Tỉ lệ sống thêm của ung thư CTC sau điều trị nói chung tùy thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có yếu tố GD bệnh. Theo Vi Huyền Trác [47], tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: GD 0: sống thêm khoảng 100%, GD I: 80% - 95%, GD II: 50% - 60%, GD III: 13% - 30%, GD IV: 5% - 10%. Tỉ lệ sống thêm của UTBMT CTC tuy ít được đề cập riêng nhưng đa số các tác giả đều nhất trí là tiên lượng xấu hơn ung thư biểu mô vảy [48],[49],[50]. Một báo cáo chứng minh: 25% UTBMT CTC điển hình có tiết chất nhày có tính xâm lấn hơn ung thư biểu mô vảy, điều này cho thấy bất cứ một biệt hóa tuyến nào đều có báo hiệu một tiên lượng xấu [51]. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh UTBMT CTC như: GD bệnh, kích thước u, tình trạng di căn hạch chậu, di căn xa, tít MBH, độ mô học...v.v.

Nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự [48] trên 222 trường hợp UTBMT CTC GD I – IIA cho thấy: tỉ lệ sống thêm 5 năm ở các BN GD IA2: 100%, GD IB1- IB2: 89%, GD IIA: 52%. Tỉ lệ sống thêm giữa các típmô bệnh học khác biệt không có ý nghĩa thống kê: UTBMTN 87%, UTBMT dạng nội mạc tử cung 77%, UTBMT thanh dịch 50%. Độ mô học của u: tỉ lệ sống thêm 5 năm của biệt hóa cao 88%, biệt hóa vừa 83%, biệt hóa thấp 87%. Kích thước u, tình trạng di căn hạch chậu là các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ sống thêm 5 năm rõ rệt. Có di căn hạch chậu 66%, không di căn hạch chậu 90%. Kích thước u < 2 cm, 2-4cm, 4-6cm tỉ lệ sống thêm tương ứng là: 91%, 82% và 77%.

Nghiên cứu của Kasamatsu T. và cộng sự [52], trên 123 BN UTBMT với CTC GD I-IIB, với 96 BN ở GD IB (78%), 5 BN GD IIA (4%) và 22 BN GD IIB (18%) cho thấy tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị như sau: GD IB 86%, GD IIA 53%, GD IIB 59%. Kích thước u: ≤ 2 cm 95%, 2-4 cm 91% và > 4 cm 55%. Tình trạng di căn hạch chậu: không di căn 98%, di căn 1-4 hạch 60%, ≥ 5 hạch 14%. Típmô MBH UTBMTN và UTBMT dạng nội mạc tử cung tỉ lệ này tương ứng là 75% và 88%. Độ mô học: biệt hóa cao 85%, biệt hóa vừa 87%, biệt hóa thấp 47%.

1.8. Tình hình nghiên cứu ung thư cổ tử cung trên thế giới và Việt Nam

1.8.1. Tình hình nghiên cứu ung thư cổ tử cung trên thế giới

Trên thế giới, có rất nhiều nghiên cứu về ung thư CTC nói chung và khá nhiều nghiên cứu về UTBMT CTC nói riêng. Về dịch tễ, Liu S và cộng sự [5] đã nghiên cứu ung thư CTC tại Canada đã cho thấy trong 3 thập kỷ từ 1970-2000, tỉ lệ ung thư biểu mô CTC đã giảm từ 19,4 trên 100 nghìn dân năm 1971 xuống 8,4 năm 2000. Song UTBMT CTC không giảm chiếm khoảng 10-15%, thậm chí còn tăng và gặp ở phụ nữ trẻ hơn, đồng thời khi chẩn đoán UTBMT CTC, tiên lượng xấu hơn, di căn vào hạch nhiều hơn (vì thường ở GD muộn

hon). Freddie B và cộng sự [7], khi nghiên cứu ung thư CTC tại 13 quốc gia Châu Âu cũng có kết luận tương tự và có lý giải thêm có thể UTBMT CTC có liên quan đến HPV típ 18 nhiều hơn ung thư biểu mô tế bào vảy CTC.

Nghiên cứu về lâm sàng kèm theo phân loại MBH của WHO năm 2003 có: Park J.Y và cộng sự [48]. Vivar D.A và cộng sự [18] nghiên cứu năm 2013 trên 352 BN UTBMT ở tất cả các GD (I-IV) cho biết: tỉ lệ bệnh gặp ở GD I rất cao (88,3%), GD II-IV chỉ có 11,3%. Kato T. và cộng sự [53] nghiên cứu trong 130 bệnh nhân, đánh giá thời gian sống thêm với tình trạng di căn hạch chậu...vv. Các nghiên cứu khác về ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung trước đây không theo phân loại MBH của WHO năm 2003, phân loại TMN và FIGO năm 2008 [54],[55],[56].

Nghiên cứu MBH và HMMD: Castrillon D.H và cộng sự đã nghiên cứu về HMMD ung thư CTC nhằm phân biệt chắc chắn UTBMT của CTC hay của nội mạc tử cung lan xuống với nhuộm ER, Vimentin và CEA [11]. Jordan S.M và cộng sự đã nghiên cứu đánh giá mức độ xâm nhập của UTBMT CTC vào mô đệm bằng các dấu ấn trên phối hợp với P16 [57]. Cluggage W.G và cộng sự, nghiên cứu năm 2013, kết luận các dấu ấn ER, Vimentin, CEA và P16 có giá trị trong chẩn đoán UTBMT CTC [58].

1.8.2. Tình hình nghiên cứu ung thư cổ tử cung ở Việt Nam

Có rất nhiều nghiên cứu về ung thư CTC nhưng chủ yếu tập trung vào ung thư biểu mô nói chung và ung thư biểu mô vảy. Nghiên cứu về dịch tễ có Đặng Thị Phương Loan [3], đã nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ của các bệnh nhân ung thư CTC vào điều trị tại Bệnh viện K Trung ương giai đoạn 1996-1998. Về tế bào học có Trịnh Quang Diện [59], Nguyễn Vượng [60], Trần Đình Vinh [23], Nguyễn Thu Hương [61]. Nghiên cứu về điều trị có Nguyễn Văn Tuyên [24] với đề tài nghiên cứu điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-II, qua 124 bệnh nhân ung thư CTC GD IB-IIB xạ trị trước phẫu

thuật và phẫu thuật cho thấy tỉ lệ di căn hạch chậu GD IB 11%, IIA 29,5%, IIB 32,2%. Bùi Diệu [25], qua nghiên cứu về hiệu quả xạ trị bằng radium 226 và caesium 137 trên 226 BN ung thư CTC GD IB-IIA tại Bệnh viện K trung ương từ năm 1992-2003 cho thấy tỉ lệ sống thêm sau điều trị (5 năm) của nhóm BN điều trị với kỹ thuật nạp nguồn sau Caesium 137 cao hơn nhóm BN được điều trị bằng nguồn radium 226 (65,5% so với 50,8%). Nguyễn Tiến Quang [21], nghiên cứu ứng dụng xạ trị áp sát xuất liều cao kết hợp với xạ trị ngoài và Cisplatin điều trị ung thư CTC GD IIB-IIIB, cho thấy thời gian sống thêm trung bình là $42,1 \pm 1,2$ tháng. Lê Phong Thu [62] với đề tài nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, MBH ung thư biểu mô cổ tử cung GD IB-IIA trước và sau xạ trị tiên phẫu, với 74 trường hợp ung thư biểu mô CTC GD IB-IIA xạ trị tiên phẫu có sử dụng xạ trị áp sát, xuất liều cao với Iridium tại Bệnh viện K trung ương thấy tuổi trung bình là $49,5 \pm 8,8$, lứa tuổi hay gặp nhất 46-50 tuổi, tỉ lệ UTBMT CTC là 16,4% (cũng phân loại MBH theo WHO 2003). Đáp ứng của xạ trị đối với tế bào u liên quan không có ý nghĩa thống kê với típ mô học và độ mô học. Lê Thị Nhị Bình [63], nghiên cứu 49 trường hợp ung thư CTC, GD IIB- IV, gặp 5 trường hợp UTBMT chiếm 10,2%, theo dõi sau hai năm, tỉ lệ sống thêm của ung thư biểu mô vảy là 80,2%, UTBMT là 40%.

Về MBH, Nguyễn Thúy Hương [26] đã nghiên cứu hình thái học ung thư biểu mô xâm nhập CTC liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng và tiên lượng bệnh được thực hiện trên 384 trường hợp ung thư CTC xâm nhập có chẩn đoán MBH theo phân loại của WHO năm 1979, được điều trị và theo dõi tại Bệnh viện K Trung ương giai đoạn 1996 – 2002. Công trình cho thấy: UTBMT chiếm tỷ lệ 8,33%, trong ung thư biểu mô thì các UTBMT nhú, nhày, dạng nội mạc tử cung và tế bào sáng lần lượt là: 25%, 18,75%, 12,5% và 0,52%. Tác giả đã đưa ra kết luận chỉ có GD lâm sàng là yếu tố tiên lượng

bệnh đối với ung thư CTC xâm nhập, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian sống thêm sau điều trị với tít mô học, độ nhân và tỉ lệ nhân chia.

Về UTBMT CTC, còn ít tác giả trong nước nghiên cứu: Đoàn Văn Khương [4] đi sâu nghiên cứu MBH, hóa mô và HMMD UTBMT CTC, đã xác định được 87 BN từ tháng 8/2002-7/2004 tại Bệnh viện K Trung ương chiếm 13,2% ung thư CTC nói chung. Tác giả đã cập nhật định tít MBH theo phân loại của WHO năm 2003. Kết quả: UTBMT nhày: 77% trong đó tít cổ trong: 65,6%, biến thể tế bào nhẵn: 9%, biến thể ruột: 9%, biến thể sai lệch tối thiểu: 6%, biến thể tuyến nhung mao: 10,4%. UTBMT dạng nội mạc tử cung: 13,8%, UTBMT tế bào sáng: 5,7%. Tác giả đã xác định UTBMT nhày qua nhuộm PAS và áp dụng HMMD với các dấu ấn ER, Vimentin và CEA để chẩn đoán xác định 3 trường hợp UTBMT CTC khó, nhằm chẩn đoán phân biệt với ung thư nội mạc tử cung. Kết luận cũng cho thấy tuổi trung bình của UTBMT CTC là $49 \pm 11,2$ tuổi, lứa tuổi hay gặp nhất của UTBMT CTC là 41-50 tuổi chiếm 44,8% [4]. Tuy nhiên, tác giả chưa đi sâu nghiên cứu về độ mô học, lâm sàng đặc biệt là GD bệnh, thời gian sống thêm sau điều trị và ảnh hưởng của tít MBH, độ mô học, GD bệnh đến thời gian sống thêm sau điều trị.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 199 trường hợp UTBMT CTC được chẩn đoán, điều trị và theo dõi tại Bệnh viện K Trung ương trong 4 năm, từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 12 năm 2012.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Các trường hợp UTBMT CTC được chẩn đoán MBH và chẩn đoán lâm sàng là ung thư CTC ở các GD (theo TMN và FIGO năm 2008)
- Có bệnh phẩm, khối nén và/ hoặc tiêu bản đủ tiêu chuẩn chẩn đoán phân loại MBH theo WHO năm 2003 và xếp độ mô học
- BN được điều trị tại Bệnh viện K Trung ương lần đầu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp không đủ tiêu chuẩn trên
- Các trường hợp chẩn đoán MBH là UTBMT CTC nhưng không đủ tiêu chuẩn phân loại MBH theo WHO năm 2003 và độ mô học
- Có bệnh ung thư khác kèm theo như: ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư đại tràng, ung thư vú...v.v.
- Có khối nén và/ hoặc tiêu bản đủ tiêu chuẩn phân loại MBH, độ mô học nhưng không được điều trị tại Bệnh viện K Trung ương
- Được chẩn đoán là UTBMT CTC, điều trị tại Bệnh viện K Trung ương, song hồ sơ thất lạc, điều trị không hết liệu trình hoặc đã điều trị tại tuyến khác chuyển đến

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu, mô tả có theo dõi dọc
- Hồi cứu 85 trường hợp và tiền cứu 114 trường hợp

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu trong nghiên cứu được áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu mô tả định tính như sau:

$$\text{- Cỡ mẫu nghiên cứu } n = z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{e^2}$$

+ n : số lượng đối tượng tối thiểu cần phải nghiên cứu

+ α : mức ý nghĩa thống kê (chúng tôi chọn 0,05)

+ Z: hệ số giới hạn độ tin cậy ($Z = 1,96$ tương ứng $\alpha = 0,05$)

+ e: sai số tuyệt đối cho phép (chúng tôi chọn $e = 0,07$)

+ p: tỉ lệ UTBMTN nhày, theo WHO là 70% (0,7) [38]

Thay vào công thức trên ta có: $n = 164$

Như vậy: số đối tượng nghiên cứu theo yêu cầu trên tối thiểu phải là 164 trường hợp

Trong nghiên cứu này: số mẫu được thu thập trong 4 năm (từ tháng 1/2009 - 12/2012) tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K Trung ương có 445 trường hợp được chẩn đoán MBH là UTBMT CTC. Chúng tôi tuyển được được 199 trường hợp đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, đồng thời lấy tất cả 199 trường hợp này vào mẫu nghiên cứu.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

Các biến số nghiên cứu gồm

- Tuổi mắc bệnh
- Típ MBH
- Độ mô học
- GD bệnh (bao gồm chẩn đoán theo phân loại TMN và FIGO)
- Thời gian sống thêm sau điều trị (tháng).

2.2.4. Cách thức tiến hành

2.2.4.1. *Nghiên cứu tuổi:* chúng tôi tính tuổi của BN thống nhất cách tính bằng năm, số tuổi được tính theo năm dương lịch tại thời điểm có chẩn đoán MBH (được kết luận trên phiếu xét nghiệm MBH) trừ đi năm sinh.

2.2.4.2. *Nghiên cứu MBH và độ mô học*

Các trường hợp tiến cứu: gồm 114 trường hợp (số liệu được thu thập từ 1/7/2010-31/12/2012).

Bệnh phẩm được thu thập tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện K Trung ương (bao gồm: 54 trường hợp chỉ có bệnh phẩm sinh thiết; 1 trường hợp có bệnh phẩm cắt chóp CTC và phẫu thuật; 59 trường hợp có cả bệnh phẩm sinh thiết và bệnh phẩm phẫu thuật) được xử lý như sau [64],[65]:

Đối với bệnh phẩm là mảnh sinh thiết CTC

- *Phương pháp*

+ Không cắt bệnh phẩm trừ phi bệnh phẩm có đường kính $> 4\text{mm}$

+ Toàn bộ bệnh phẩm, bất kể to, nhỏ đều được xử lý

- *Mô tả*

+ Số lượng mảnh và màu sắc

+ Đo các mảnh gộp lại

+ Sự có mặt của biểu mô: sứt hoặc loét của biểu mô? sự đồng đều của chiều dày biểu mô?

+ Sự hiển diện của u hoặc nang

- *Mảnh cắt để xét nghiệm mô bệnh học*

+ Chuyển toàn bộ bệnh phẩm

+ Nếu bệnh phẩm được xác định rõ (môi trước, môi sau...) thì đánh dấu và chuyển riêng biệt.

+ Nếu bệnh phẩm nhận được từ nạo ống CTC thì chuyển tách riêng mảnh đó (bao gồm chất nhày từ nội ống CTC).

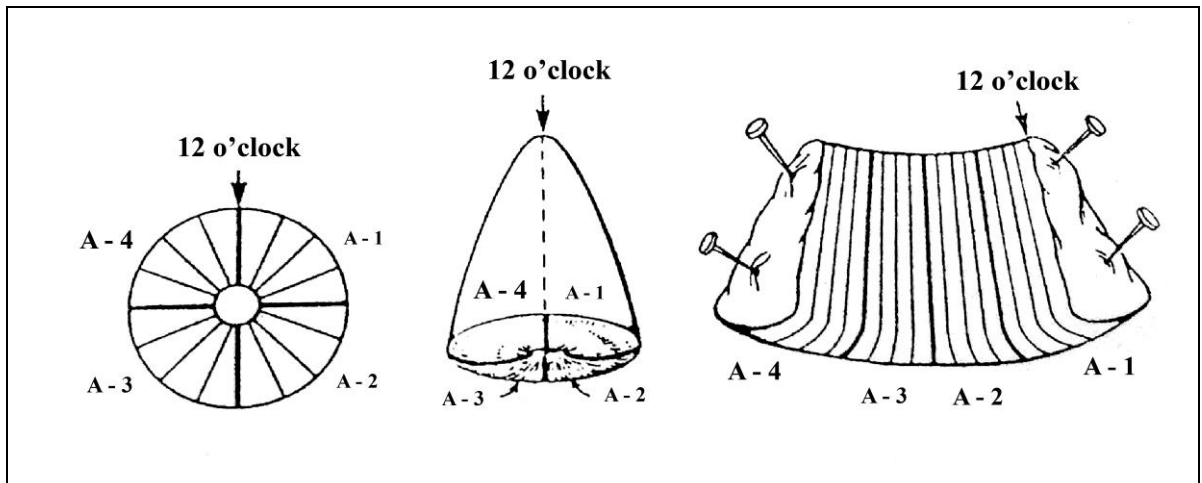
Đối với bệnh phẩm cắt chóp CTC

- Phương pháp

+ Mở bệnh phẩm bằng cách cho kéo sắc vào ống CTC và cắt dọc theo vị trí 12 giờ. Nếu bệnh phẩm không được định hướng theo vị trí này thì có thể mở ở bất kỳ vị trí nào.

+ Căng bệnh phẩm để niêm mạc lên trên và cố định trong Formol vài giờ, bôi mực India lên hai bờ diện cắt.

+ Cắt dọc theo ống CTC các lát cắt song song nhau 2-3mm bắt đầu từ vị trí 12h (hoặc phía trái bệnh phẩm) và theo chiều kim đồng hồ. Các lát cắt được thực hiện sao cho lớp biểu mô (bao gồm vùng tiếp giáp biểu mô vảy tuyến) đều có mặt ở mỗi lát cắt, nếu cần có thể bỏ bớt mô đệm (hình 2.1).



Hình 2.1. Sơ đồ pha bệnh phẩm cắt chóp CTC [64]

Mô tả

+ Kích thước (đường kính và chiều sâu) và hình dáng của chóp, toàn bộ CTC nếu bị cắt đoạn

+ Biểu mô phủ: màu sắc, sần sùi, loét trợt, các khối (kích thước, hình dạng, vị trí), các nang (kích thước, chất chứa), các vị trí sinh thiết trước.

- Mảnh cắt để xét nghiệm mô học

+ Chuyển 4 mảnh

+ Nếu chóp bệnh phẩm được định hướng theo vị trí 12 giờ thì phải tách các mảnh từ 12 giờ đến 3 giờ; các mảnh từ 3 giờ đến 6 giờ; các mảnh từ 6 đến 9 giờ; các mảnh từ 9 đến 12 giờ

Đối với bệnh phẩm cắt tử cung toàn bộ

- Phương pháp

+ Nếu bệnh phẩm bao gồm các hạch thì phẫu tích khi bệnh phẩm còn tươi và tách riêng các nhóm hạch hố bịt phải và trái, hạch chậu trong phải, trái, hạch chậu ngoài phải trái (không chắc đã có tất các nhóm hạch này đều có trong bệnh phẩm), đếm số hạch và kích thước

+ Đo bệnh phẩm, định vị trước sau

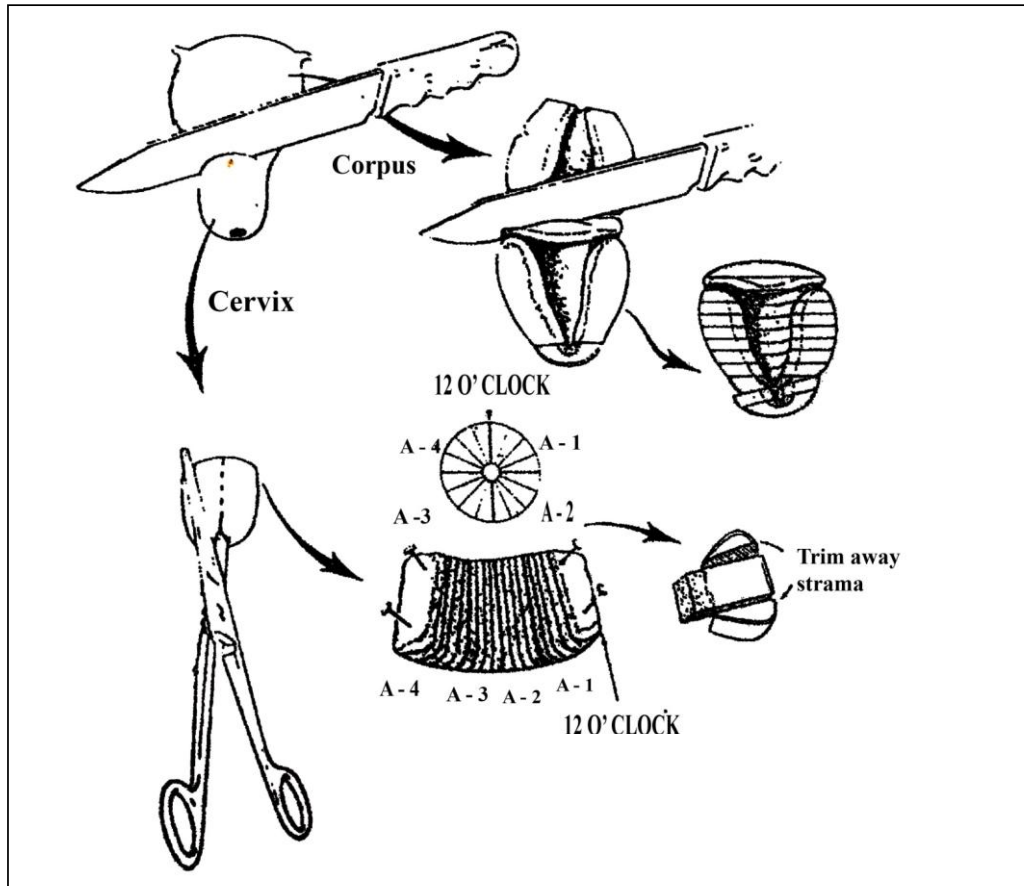
+ Cắt CTC khỏi thân tử cung khoảng 2,5 cm trên mức cổ ngoài bằng dao sắc

+ Phẫu tích tử cung bằng cách dùng kéo cắt dọc hai bên thành bên từ CTC đến sừng tử cung. Đánh dấu để xác định nửa trước và sau. Hoàn thiện việc bóc đôi tử cung bằng cách dùng dao sắc cắt qua đáy. Tử cung có thể được định vị bằng cách kiểm tra mức gấp lên của phúc mạc (thấp hơn ở phía sau) và nếu có ống dẫn trứng kèm theo thì chỗ cấy vào tử cung của nó luôn nằm phía trước chỗ cấy của dây trắng tròn. Cắt các lát bổ sung bất cứ chỗ nào của dây chằng tròn. Cắt các lát ngang song song cách nhau 1 cm bắt đầu từ ống CTC. Cắt một lát dọc ống CTC.

+ Phẫu tích CTC bằng cách dùng kéo mở ống CTC ở vị trí 12 giờ và gim chặt xuống tấm gỗ mềm với phía niêm mạc lên trên. Cố định trong Formol vài giờ hoặc qua đêm, bôi diện phẫu thuật âm đạo bằng mực India.

+ Cắt toàn bộ CTC bởi các lát cắt song song cách nhau 2-3 mm dọc theo mặt phẳng ống CTC bắt đầu từ vị trí 12 giờ và theo chiều kim đồng hồ (hình 2.2). Các lát cắt lấy vùng biểu mô (bao gồm vùng tiếp giáp biểu mô vảy

tuyến) đều có mặt ở lát cắt, nếu cần có thể bỏ bớt phần mô đệm (sơ đồ tại hình 2.2).



Hình 2.2. Sơ đồ pha bệnh phẩm tử cung toàn bộ [64]

- *Mô tả*

+ CTC: màu sắc của biểu mô, sần sùi, loét trợt, các khối (kích thước, hình dạng, vị trí), nang (kích thước, chất chứa), sinh thiết trước hoặc đã cắt chóp

+ Phần tử cung, kèm theo ống dẫn trứng - buồng trứng, hình dạng tử cung, mức độ biến dạng, u lồi dưới thanh mạc? xơ dính? độ dày bất thường. Nội mạc bề dày, có polip? các khối u cơ, số lượng, vị trí, sùi loét, có cuống, hoại tử, vôi hóa không?

+ Thường kèm theo hạch: xác định số lượng, kích thước, hình ảnh bên ngoài, xem có khả năng di căn không

- *Mảnh cắt xét nghiệm mô học*

+ CTC: lấy bệnh phẩm xác định riêng rẽ, các lát cắt từ 12-3 giờ, từ 3-6 giờ, từ 6-9 giờ, từ 9-12 giờ.

+ Vành âm đạo, toàn bộ diện cắt

+ Các phần nội mạc và tử cung

+ Lấy tất cả các hạch nếu có: hạch hố bịt trái, phải; hạch chậu trong trái, phải; hạch chậu ngoài trái, phải

* *Chuyển đúc*

- Các bệnh phẩm sinh thiết và pha được cố định ngay trong dung dịch Formol trung tính 10% (khoảng 12 giờ), rồi được chuyển đúc trong Paraffin.

- Đúc nền (bloc): mỗi mảnh bệnh phẩm sinh thiết hoặc mảnh bệnh phẩm pha sau khi được cố định và được chuyển trong Paraffin. Bệnh phẩm được đặt vào khuôn và đổ Paraffin nóng chảy vào khuôn.

- Mảnh cắt: bệnh phẩm được cắt thành các lát mỏng có chiều dày từ 3-4 micromet rồi được gắn lên phiến kính sạch.

- Nhuộm tiêu bản: Tất cả các lát cắt trên các phiến kính của các loại bệnh phẩm đều được nhuộm HE tại khoa Giải phẫu Bệnh - Bệnh viện K Trung ương và nhuộm PAS tại Bộ môn Giải phẫu bệnh-Tế bào Bệnh học, Trường Đại học Y Hà Nội.

Các trường hợp hồi cứu: Gồm 85 trường hợp (số liệu được thu thập từ 1/1/2009-30/6/2010)

- Thu thập các tiêu bản nhuộm HE lưu trữ có chẩn đoán là UTBMT CTC tại Khoa Giải phẫu Bệnh - Bệnh viện K Trung ương, đồng thời thu thập luôn khối nền cùng mã số (bao gồm: 36 trường hợp chỉ có bệnh phẩm sinh thiết; 49 trường hợp có cả bệnh phẩm sinh thiết và phẫu thuật). Các tiêu bản cắt nhuộm không chuẩn, khó đọc, khó phân loại sẽ được cắt nhuộm lại từ các

khôi nên (nhuộm HE và PAS) tại Bộ môn Giải phẫu Bệnh - Tế bào Bệnh học, Trường Đại học Y Hà Nội.

Nhận định kết quả MBH và độ mô học

Các tiêu bản đều được nhận định kết quả 2 lần độc lập bởi NCS và cán bộ hướng dẫn. Để đánh giá thống nhất các chẩn đoán trong UTBMT CTC giữa hai lần chẩn đoán độc lập. Các trường hợp không thống nhất giữa hai lần chẩn đoán đều được nhận định lại, hội chẩn với cán bộ hướng dẫn và tập thể các bác sĩ Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K Trung ương.

- Xác định các típ MBH của UTBMT CTC theo phân loại của WHO năm 2003 dựa trên hình thái tế bào và cấu trúc mô [38]. Hạch chậu có di căn hay không. Phân loại theo WHO năm 2003 như sau (kèm theo mã số ICD-O):

Ung thư biểu mô tuyến NOS	:	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến nhày	:	8480/3
Cổ trong	:	8482/3
Ruột	:	8144/3
Tế bào nhân	:	8490/3
Sai lệch tối thiểu	:	8480/3
Tuyến nhung mao	:	8262/3
Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung	:	8380/3
Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng	:	8310/3
Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch	:	8441/3
Ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận	:	9110/3
Ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập	:	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ	:	8140/2

- Xác định độ mô học: chia làm 3 độ theo tiêu chuẩn của Lawrence D.W và cộng sự năm 2000 [40].

+ Độ I (biệt hóa cao) khi: có $\leq 10\%$ thành phần u có cấu trúc dạng đặc, u bao gồm các cấu trúc tuyến đều, rõ với các nhú. Tế bào thường cao, hình

trụ, với nhân hình bầu dục, đều nhau; sự xếp phân tầng là tối thiểu (có độ dày ít hơn 3 lớp tế bào). Nhân chia ít gặp.

+ Độ II (biệt hóa vừa) khi: có từ 11% - 50% thành phần u cấu trúc dạng đặc, u gồm các thành phần tuyến có cấu trúc phức tạp, có hình thành cầu nối hoặc dạng mắt sàng. Vùng đặc phổ biến hơn nhưng không chiếm quá 50% thành phần u. Nhân tròn hơn, không đều, có hạt nhân nhỏ. Nhân chia hay gặp hơn.

+ Độ III (biệt hóa thấp) khi: có > 50% thành phần u có cấu trúc dạng đặc, u tạo bởi các đám tế bào ác tính, ít có các cấu trúc tuyến. Tế bào u lớn và không đều với nhân đa hình, đôi khi hiển diện cả tế bào nhẵn. Nhân chia nhiều, nhân chia bất thường. Mô đệm xơ hóa và hoại tử u.

Chụp ảnh qua máy ảnh gắn trên kính hiển vi của Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện K Trung ương làm tài liệu minh họa.

2.2.4.3. Nghiên cứu giai đoạn bệnh

- Số liệu về GD bệnh được thu thập từ HSBA ở các khoa lâm sàng và kho lưu trữ HSBA tại Phòng Kế hoạch Tổng hợp của Bệnh viện K Trung ương. Chẩn đoán GD lâm sàng thống nhất theo tiêu chuẩn của FIGO năm 2008 và TMN như sau:

Bảng 2.1. Phân loại ung thư biểu mô cổ tử cung theo Hiệp Hội Sản Phụ quốc tế (FIGO-2008) và TNM

TNM	FIGO	Tình trạng u nguyên phát
T _X		Không đánh giá được u nguyên phát
T ₀		Không có bằng chứng về u nguyên phát
Tis*		Ung thư tại chỗ
T ₁	I	Ung thư khu trú tại CTC
T _{1a}	IA	Ung thư xâm lấn tiền lâm sàng
T _{1a1}	IA1	Xâm nhập dưới màng đáy $\leq 3\text{mm}$, rộng $\leq 7\text{mm}$
T _{1a2}	IA2	Xâm nhập dưới màng đáy $\leq 5\text{mm}$, rộng $\leq 7\text{mm}$
T _{1b}	IB	Tổn thương khu trú ở CTC chưa lan đến các túi cùng
T _{1b1}	IB1	Đường kính lớn nhất của tổn thương $\leq 4\text{ cm}$
T _{1b2}	IB2	Đường kính lớn nhất của tổn thương $> 4\text{ cm}$
T ₂	II	Ung thư xâm lấn quá CTC nhưng chưa lan đến thành hay khung xương chậu hay chưa tới 1/3 dưới âm đạo
T _{2a}	IIA	Chưa xâm lấn tới mô cận tử cung (Paramètre)
T _{2b}	IIB	Xâm lấn mô cận tử cung
T ₃	III	Ung thư xâm lấn đến thành khung xương chậu hoặc tới 1/3 dưới âm đạo hoặc dẫn đến thận ú nước
T _{3a}	IIIA	Ung thư lan đến 1/3 dưới âm đạo, không lan đến thành khung chậu
T _{3b}	IIIB	Ung thư lan đến thành khung chậu hoặc gây thận ú nước hoặc mất chức năng
T ₄	IVA	Ung thư xâm lấn bàng quang, trực tràng hoặc lan ra ngoài khung chậu
Di căn hạch vùng (gồm hạch quanh CTC, hạch hố bịt, hạch chậu góc, chậu trong, chậu ngoài, hạch trước xương cùng).		
N _X		Không đánh giá được di căn hạch vùng
N ₀		Không di căn hạch vùng
N ₁		Di căn hạch vùng
Di căn xa		
M _X		Không đánh giá được di căn xa
M ₀		Không có di căn xa
M ₁	IVB	Di căn xa

* *Nhóm giai đoạn***Bảng 2.2. Nhóm giai đoạn ung thư CTC theo FIGO - 2008 và TMN**

Giai đoạn	T	N	M
0*	Tis	N₀	M₀
I	T₁	N₀	M₀
IA	T_{1a}	N₀	M₀
IA1	T_{1a1}	N₀	M₀
IA2	T_{1a2}	N₀	M₀
IB	T_{1b}	N₀	M₀
IB1	T_{1b1}	N₀	M₀
IB2	T_{1b2}	N₀	M₀
II	T₂	N₀	M₀
IIA	T_{2a}	N₀	M₀
IIA1	T_{2a1}	N₀	M₀
IIA2	T_{2a2}	N₀	M₀
IIB	T_{2b}	N₀	M₀
III	T₃	N₀	M₀
IIIA	T_{3a}	N₀	M₀
IIIB	T₁₋₃	N₁	M₀
	T_{3b}	N bất kì	M₀
IVA	T₄	N bất kì	M₀
IVB	T bất kì	N bất kì	M₁

* FIGO không bao gồm GD 0 (Tis).

Nguồn AJCC. Cervix Uteri Cancer Staging, seventh edition [43].

2.2.4.4. Nghiên cứu thời gian sống thêm

* *Xác định thời gian sống thêm sau điều trị*

Dựa trên HSBA, xác định được ngày chẩn đoán MBH trên phiếu chẩn đoán MBH, ngày nhập viện điều trị, chẩn đoán xác định GD bệnh, hội chẩn bắt đầu liệu trình điều trị, quá trình điều trị và xuất viện. Theo dõi tình trạng sống hay chết của BN từ khi có chẩn đoán MBH.

- *Xác định còn sống hay đã chết*

+ Tình trạng BN còn sống hay đã chết được xác định từ HSBA, từ BN, gia đình người bệnh, người thân hoặc trạm y tế xã, phường, ủy ban nhân dân xã, phường, trưởng xóm, hội trưởng phụ nữ xóm, tổ dân phố, phường xã nơi BN cư trú...v.v.

+ Thời điểm xác định BN còn sống hay đã chết được xác định ở lần liên hệ cuối cùng.

- *Thời gian sống thêm*

+ Đối với BN đã chết: thời gian sống thêm được tính theo tháng kể từ ngày bắt đầu có chẩn đoán MBH đến thời điểm chết.

+ Đối với BN còn sống: thời gian sống thêm được tính theo tháng kể từ ngày bắt đầu có chẩn đoán MBH, cho đến ngày nhận thông tin cuối cùng [66].

+ Ngày nhận thông tin cuối cùng được xác định là ngày kết thúc nghiên cứu (ngày 14 tháng 02 năm 1914) hoặc ngày có thông tin cuối cùng từ phía người bệnh.

- *Các biện pháp theo dõi thời gian sống thêm*

+ Ghi địa chỉ, số điện thoại của BN, người thân, gia đình BN (tra cứu địa chỉ trên mạng internet để kiểm tra lại địa chỉ), lấy địa chỉ đến xóm, tổ dân phố nếu có thể)

+ Dựa vào HSBA ghi nhận tình trạng BN, BN đến khám định kỳ theo hẹn của Bệnh viện K Trung ương

+ Gọi điện trực tiếp cho BN nếu còn sống, gọi cho gia đình và người thân người bệnh

+ Gặp trực tiếp nếu người bệnh đến tái khám hoặc đến gia đình và trạm y tế xã phường nơi người bệnh cư trú

+ Gọi điện cho tổng đài 1080 các tỉnh, xin số điện thoại của trạm y tế xã phường nơi người bệnh cư trú trước đây hay hiện tại. Gọi điện về trạm y tế để lấy thông tin của người bệnh, gia đình, người thân, tình trạng sống hay đã chết và thời điểm người bệnh chết (theo giấy báo tử của ủy ban nhân dân xã, phường, số theo dõi của trạm y tế xã, phường, thị trấn nơi BN cư trú)

- Mất thông tin

Mất thông tin hoàn toàn là người bệnh ngay sau khi xuất viện không còn liên lạc với thầy thuốc bằng bất cứ biện pháp nào

Mất thông tin nửa chừng là người bệnh sau khi ra viện còn liên hệ với thầy thuốc trong một khoảng thời gian nhất định sau đó không còn liên lạc lại bằng bất cứ biện pháp nào

2.2.5. Xử lý số liệu

- Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để nhập và phân tích số liệu

- Tính tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ sau điều trị: dùng phương pháp ước lượng sống thêm theo sự kiện của Kaplan - Meier

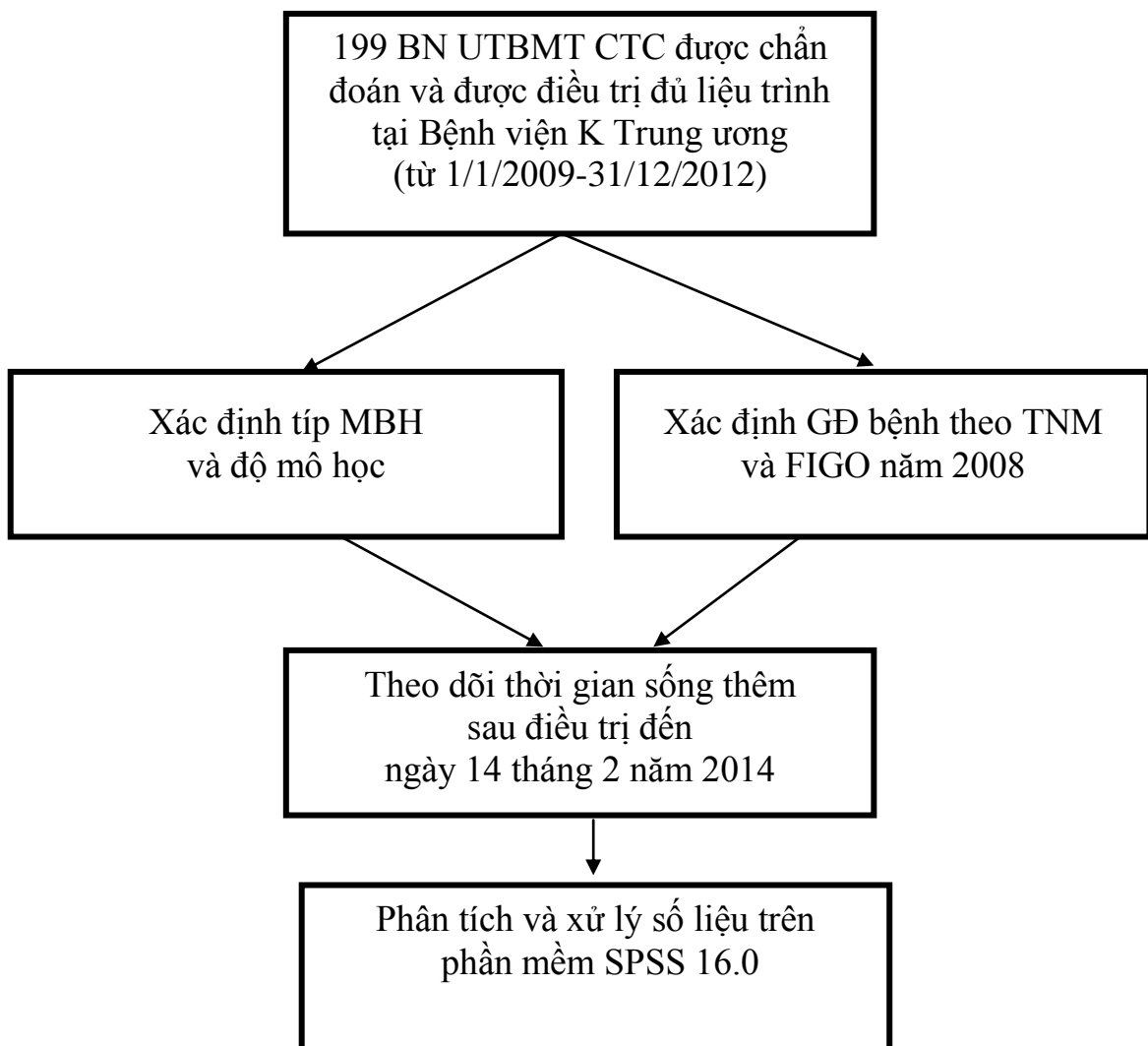
- Phân tích đơn yếu tố: dùng kiểm định Logrank để tính giá trị p khi phân tích từng yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm sau điều trị

2.3. Các tiêu chuẩn đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên bệnh phẩm, tiêu bản, khối nén và HSBA của BN được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K Trung ương, các thông tin về thời gian sống thêm đều được gia đình và BN đồng ý cung cấp. Tất cả các

thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học và đều được mã hóa và giữ bí mật, không sử dụng với bất cứ mục đích nào khác. Nghiên cứu này không xâm phạm đến lợi ích hay nhân phẩm của người bệnh.

SƠ ĐỒ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU



Hình 2.3. Sơ đồ phương pháp nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 199 trường hợp UTBMT CTC được chẩn đoán lâm sàng, mô bệnh học, độ mô học và theo dõi tình trạng sống thêm sau điều trị thu được các kết quả sau:

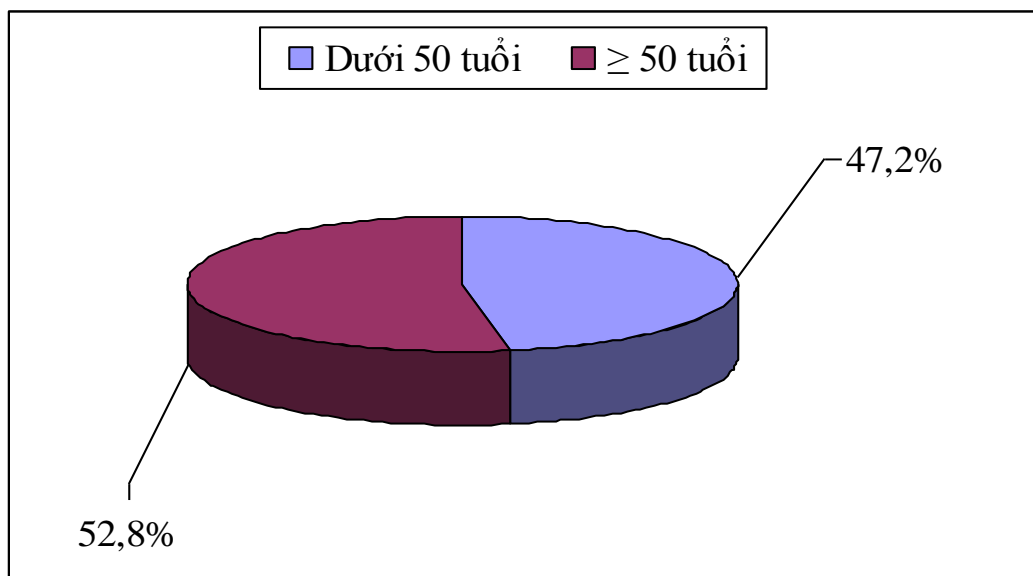
3.1. Phân bố UTBMT CTC theo nhóm tuổi

Kết quả nghiên cứu phân bố UTBMT CTC theo các nhóm tuổi được trình bày và minh họa ở bảng 3.1 và biểu đồ 3.1 và 3.1a sau:

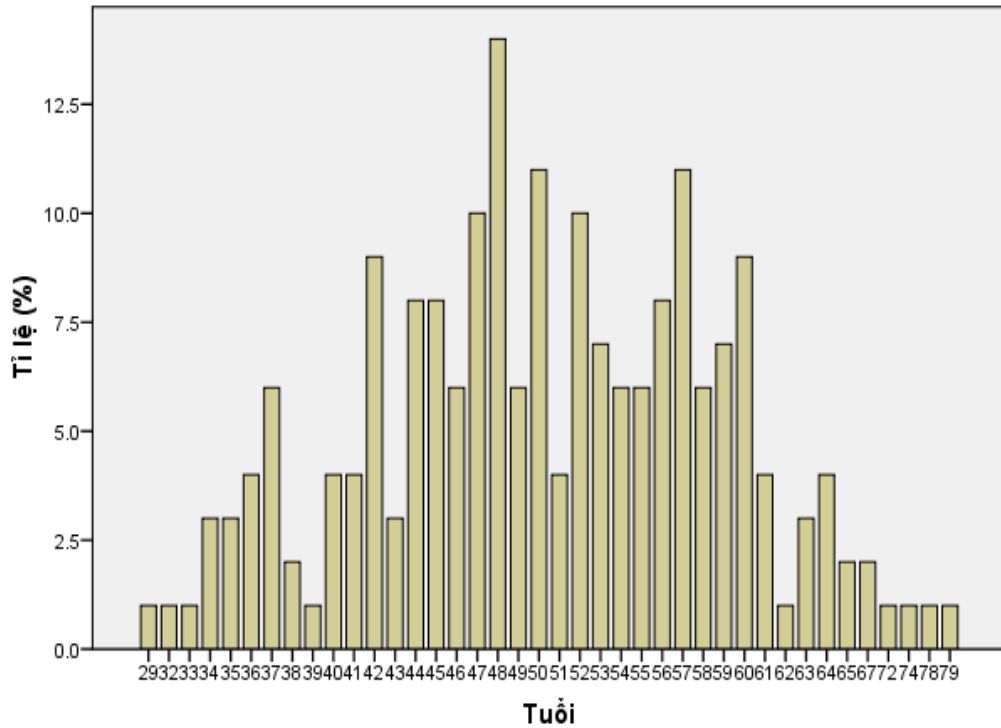
Bảng 3.1. Phân bố UTBMT CTC theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
Dưới 50	94	47,2
≥ 50	105	52,8
Tổng	199	100

Tuổi trung bình: $50,4 \pm 8,853$ tuổi, cao nhất: 79 tuổi, thấp nhất: 29 tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố UTBMT CTC theo nhóm tuổi



Biểu đồ 3.1a. Phân bố UTBMT CTC theo từng tuổi

*** Nhận xét:**

Trong 199 BN UTBMT CTC được nghiên cứu: BN ít tuổi nhất là 29 tuổi (1BN), nhiều tuổi nhất là 79 tuổi (1 BN), tuổi trung bình là $50,4 \pm 8,853$ tuổi. Bệnh gặp ở nhóm ≥ 50 tuổi: 105 trường hợp (52,8%), nhóm dưới 50 tuổi: 94 trường hợp (47,2%). Tỉ lệ mắc bệnh của BN tăng dần theo tuổi, đỉnh cao là 48 tuổi rồi giảm dần.

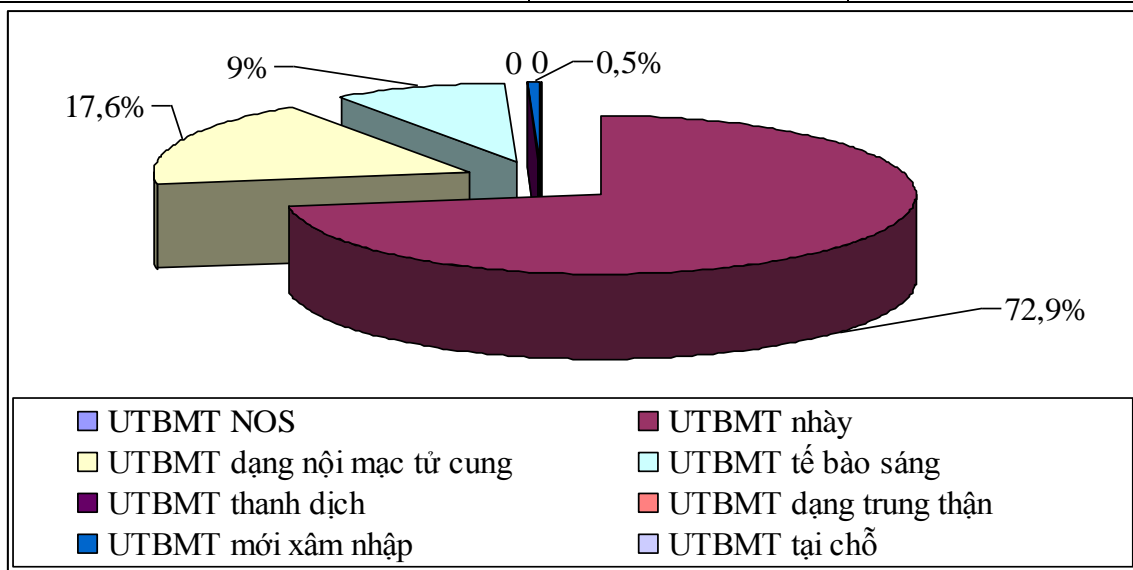
3.2. Phân bố các típ MBH và các biến thể UTBMT CTC

3.2.1. Phân bố típ MBH UTBMT CTC

Kết quả nghiên cứu sự phân bố các típ MBH của UTBMT CTC (theo phân loại của WHO năm 2003) được trình bày và minh họa ở bảng 3.2 và biểu đồ 3.2. sau:

Bảng 3.2. Phân bố các tí MBH UTBMT CTC

Típ MBH	Số lượng	Tỉ lệ %
UTBMT NOS	0	0
UTBMTN	145	72,9
UTBMT dạng nội mạc tử cung	35	17,6
UTBMT TBS	18	9
UTBMT thanh dịch	0	0
UTBMT dạng trung thận	0	0
UTBMT mới xâm nhập	1	0,5
UTBMT tại chỗ	0	0
Tổng	199	100

**Biểu đồ 3.2. Phân bố các tí MBH UTBMT CTC*****Nhận xét:**

Trong 199 BN UTBMT CTC, UTBMTN gặp nhiều nhất: 145 trường hợp (72,9%), các tí ít gặp hơn là UTBMT dạng nội mạc tử cung: 35 trường hợp (17,6%), UTBMT tế bào sáng: 18 trường hợp (9%). UTBMT mới xâm nhập: 1

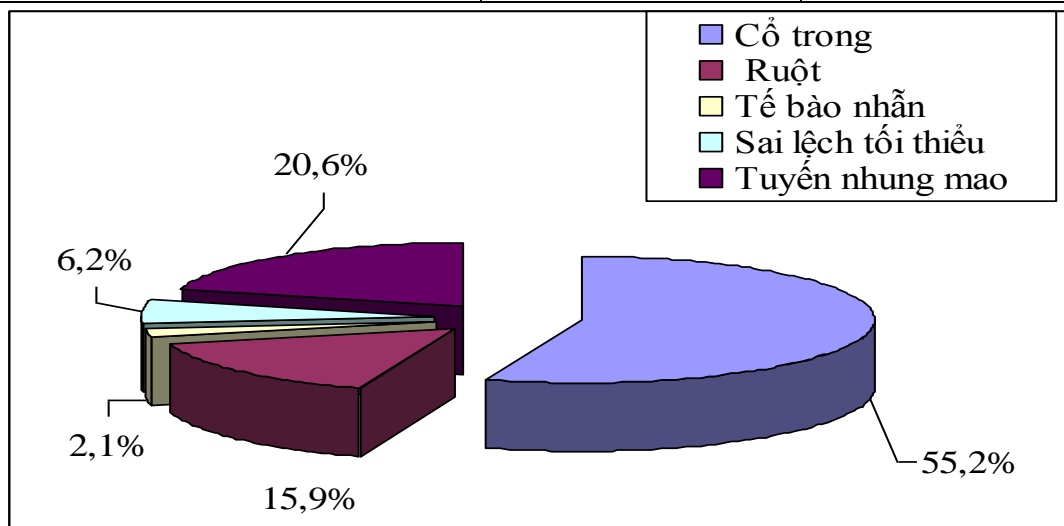
trường hợp (0,5%). Không gặp trường hợp nào là UTBMT không định rõ khác được (NOS), UTBMT thanh dịch, UTBMT dạng trung thận và UTBMT tại chỗ.

3.2.2. Phân bố các biến thể của UTBMTN

Kết quả nghiên cứu sự phân bố các biến thể của UTBMTN CTC (theo phân loại của WHO năm 2003) được trình bày và minh họa ở bảng 3.3 và biểu đồ 3.3 sau:

Bảng 3.3. Phân bố các biến thể UTBMTN CTC

UTBMTN	Số lượng	Tỉ lệ %
Típ cổ trong	80	55,2
Biến thể ruột	23	15,9
Biến thể tế bào nhân	3	2,1
Biến thể sai lệch tối thiểu	9	6,2
Biến thể tuyến nhung mao	30	20,6
Tổng	145	100



Biểu đồ 3.3. Phân bố các biến thể UTBMTN

*Nhận xét:

Trong 145 trường hợp UTBMTN được nghiên cứu, gặp nhiều nhất là típ cổ trong: 80 trường hợp (55,2%), ít gặp hơn là các biến thể tuyến nhung mao: 30 trường hợp (20,6%), biến thể ruột: 23 trường hợp (15,9%), biến thể sai

lệch tối thiểu: 9 trường hợp (6,2%), ít gặp nhất là biến thể tế bào nhân: 3 trường hợp (2,1%).

3.3. Phân bố độ mô học

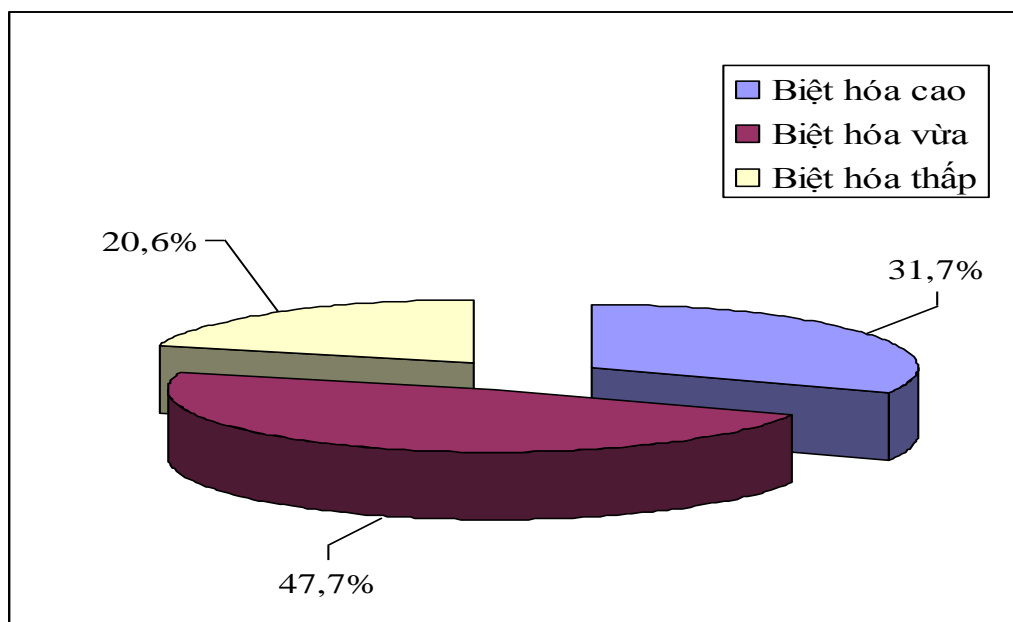
Kết quả phân bố độ mô học của UTBMT CTC (theo tiêu chuẩn của Lawrence và cộng sự) được trình bày ở bảng 3.4 và biểu đồ 3.4 sau:

Bảng 3.4. Phân bố độ mô học UTBMTN CTC

Độ mô học	Số lượng	Tỉ lệ %
Biệt hóa cao	63	31,7
Biệt hóa vừa	95	47,7
Biệt hóa thấp	41	20,6
Tổng	199	100

***Nhận xét:**

Trong 199 trường hợp UTBMT CTC được phân loại độ mô học, gặp nhiều nhất UTBMT biệt hóa vừa: 95 trường hợp (47,7%); tiếp theo là biệt hóa cao: 63 trường hợp (31,7%); ít gặp nhất là biệt hóa thấp: 41 trường hợp (20,6%).



Biểu đồ 3.4. Phân bố độ mô học UTBMTN CTC

3.4. Đặc điểm mô bệnh học

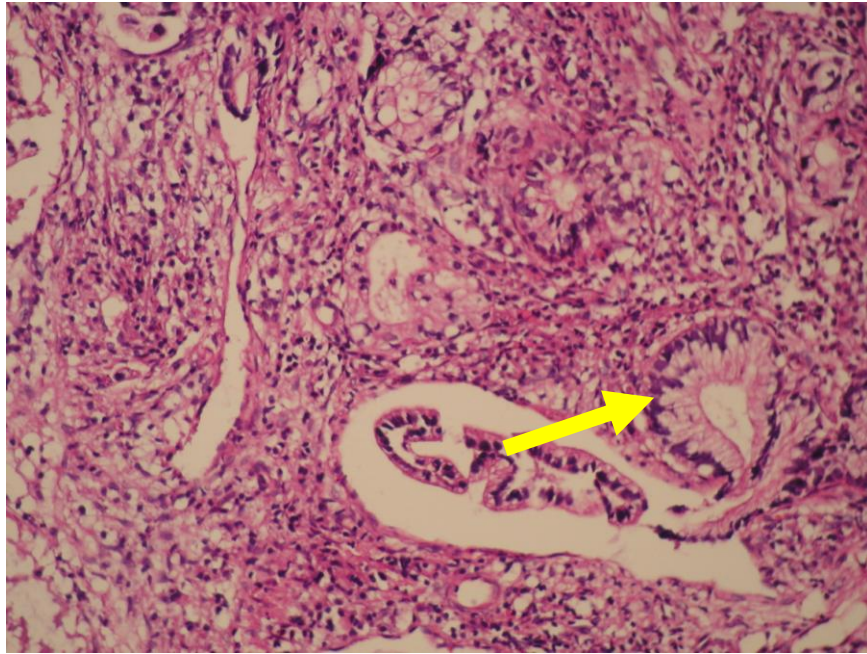
3.4.1. Ung thư biểu mô tuyến nhày

Nghiên cứu MBH UTBMTN được tiến hành trên 145 trường hợp bao gồm các típ:

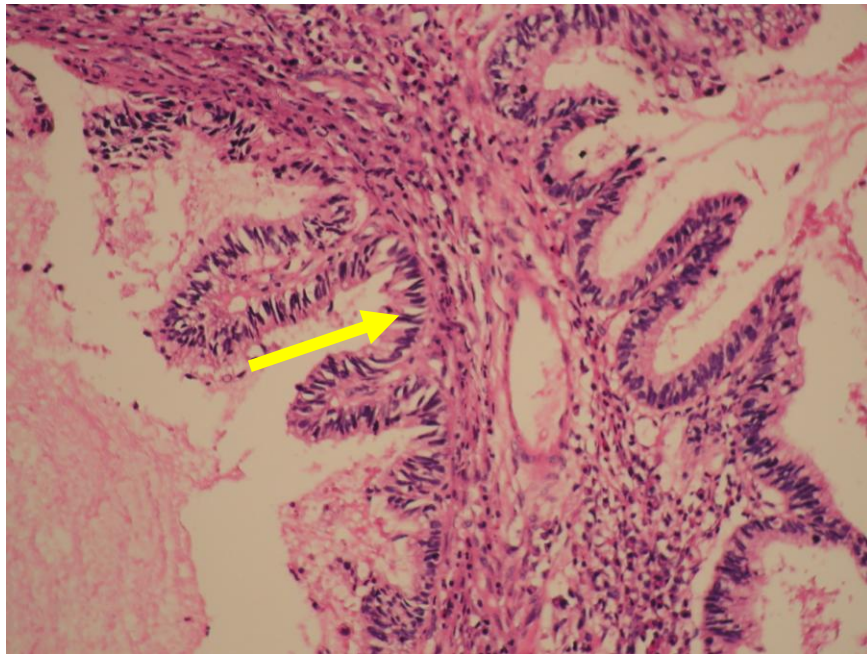
Cổ trong	:	80 trường hợp
Biến thể ruột	:	23 trường hợp
Biến thể tế bào nhẵn	:	3 trường hợp
Biến thể sai lệch tối thiểu	:	9 trường hợp
Biến thể tuyến nhung mao	:	30 trường hợp

3.4.1.1. Ung thư biểu mô tuyến nhày, típ cổ trong

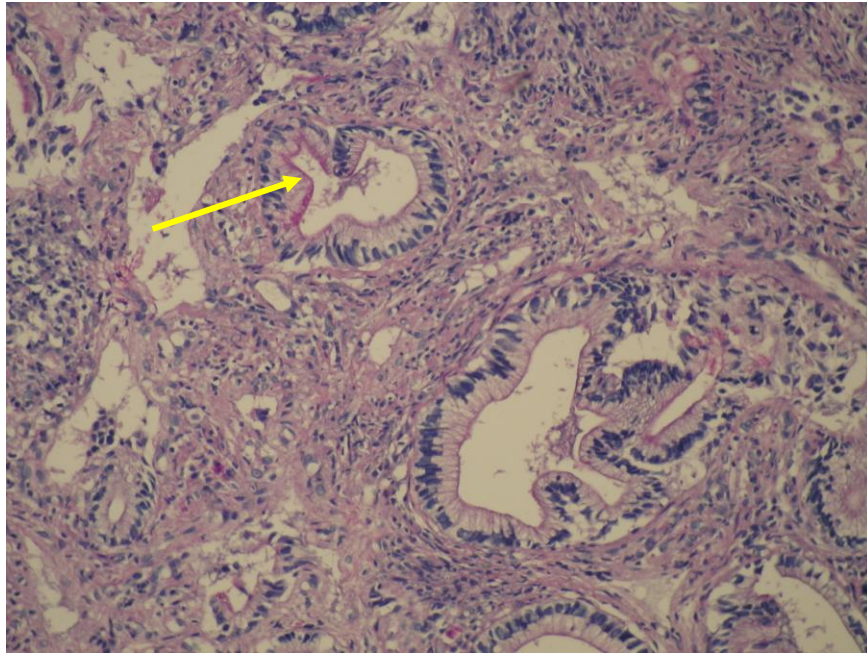
Khi có các tế bào u giống tế bào cổ trong CTC (lớp biểu mô tuyến chế nhày gồm các tế bào tuyến cao sáng với nhân hình bầu dục thường nằm ở vị trí đáy). Ở vật kính nhỏ, có thể thấy thành phần u sắp xếp theo nhiều kiểu khác nhau, cụ thể: biệt hóa từ thấp đến cao, tạo các ống tuyến lộn xộn xâm nhập mô đệm, các thành phần u tạo tuyến gợi hình ảnh của biểu mô tuyến cổ trong CTC, tế bào u gợi tế bào tuyến cổ trong CTC (ảnh 3.1). Có khi các thành phần u tạo nhú lồi vào lòng tuyến hoặc nhô lên trên bề mặt tuyến; các nhú được phủ lớp tế bào biểu mô tuyến cao, nhân thẫm màu, thô, mô đệm tăng sinh xơ làm trực liên kết nâng đỡ thành phần u (ảnh 3.2). Có lúc gặp các thành phần UTBMTN cổ trong nằm chơi vơi giữa chất nhày ít mô đệm xơ (ảnh 3.4). Có khi các thành phần u sắp xếp theo kiểu mắt sàng (ảnh 3.6), trên vật kính lớn thấy rõ các thành phần u sắp xếp theo kiểu đặc (ảnh 3.8). Chất nhày nằm trong và ngoài tế bào, nhuộm PAS dương tính (ảnh 3.3, 3.5). Chất nhày nằm trong lòng tuyến nhiều, tạo hồ nhày hay UTBMTN dạng keo (ảnh 3.7). Chất nhày dương tính với nhuộm PAS (ảnh 3.8).



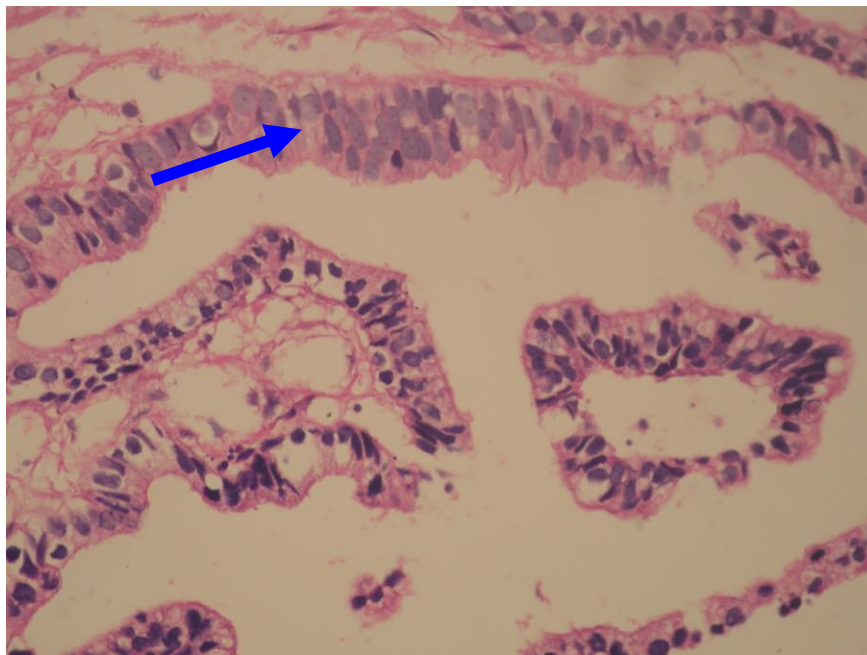
Ảnh 3.1. UTBMTN, cổ trong: thành phần u giống tế bào tuyến cổ trong CTC (mũi tên), nhuộm HE x 200. BN 60 tuổi, mã số: BVK10-31106



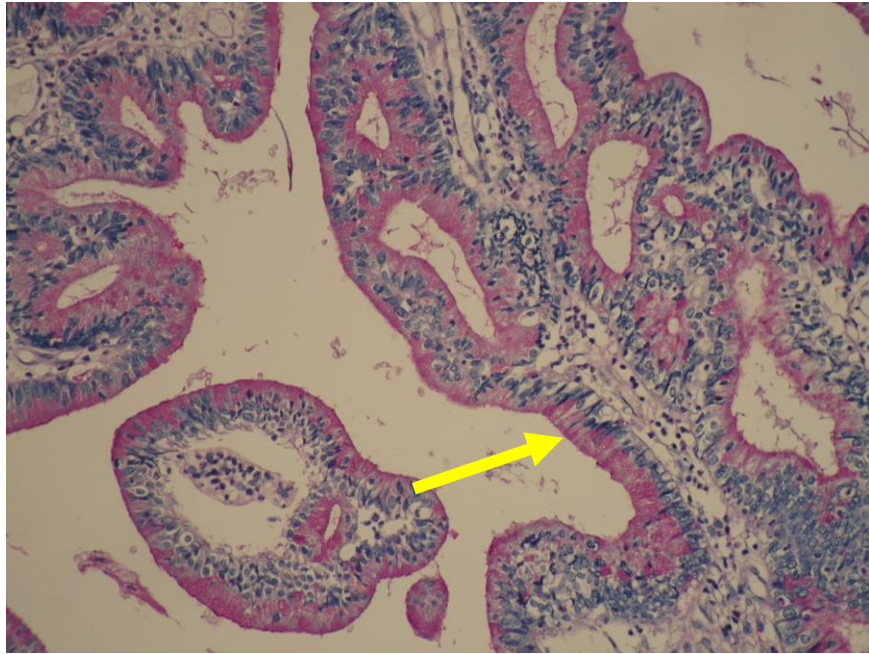
Ảnh 3.2. UTBMTN, cổ trong: các nhú được phủ lớp tế bào biểu mô tuyến cao, nhân thâm màu, mô đệm tăng sinh xơ làm trực liên kết nâng đỡ thành phần u. Nhuộm HE x 200. BN 47 tuổi, mã số: BVK10-34485



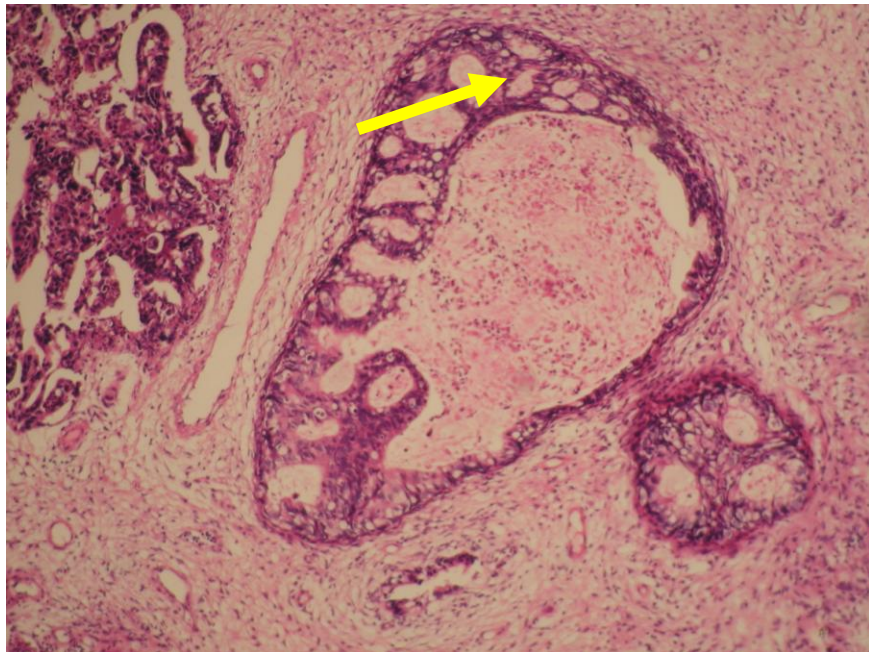
Ảnh 3.3. UTBMTN, cổ trong: bào tương tế bào u dương tính với nhuộm PAS. Nhuộm PAS x 200. BN 55 tuổi, mã số: BVK10-37149



Ảnh 3.4. UTBMTN, cổ trong: mô đệm ít, tế bào u mất cực tính, nhân thô, kiềm tính (mũi tên). Nhuộm HE x 400. BN 47 tuổi, mã số: BVK10-38127



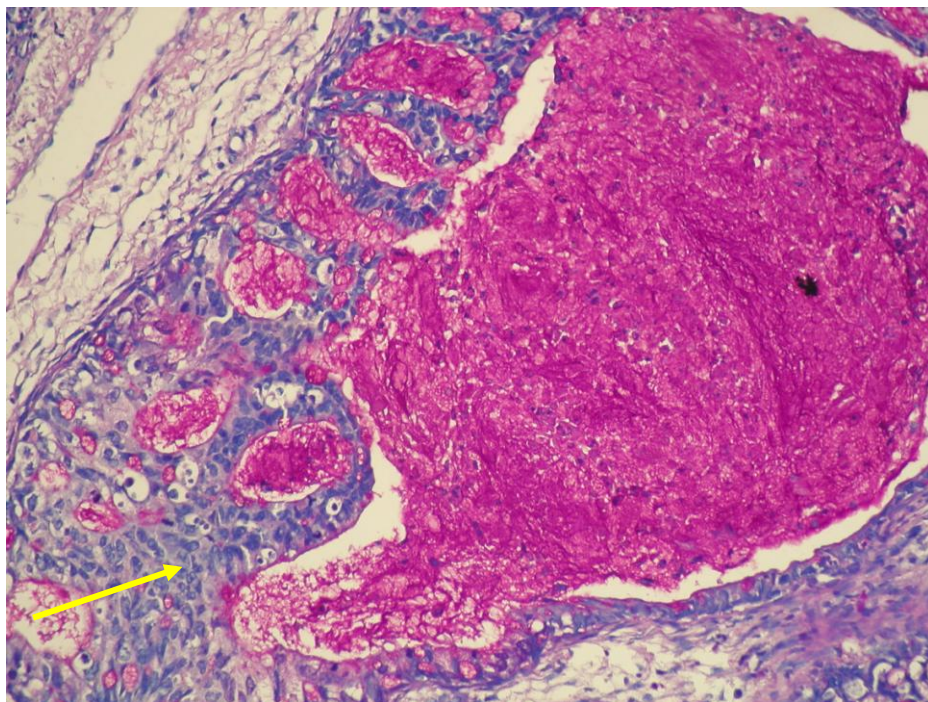
Ảnh 3.5. UTBMTN, cổ trong: tế bào u chứa nhày ở bào tương, dương tính với nhuộm PAS (mũi tên). Nhuộm PAS x 400. BN 47 tuổi, mã số: BVK10-34485



Ảnh 3.6. UTBMTN, cổ trong: các thành phần u sắp xếp theo kiểu mắt sàng. Nhuộm HE x 200. BN 54 tuổi, mã số: BVK10-36914



Ảnh 3.7. UTBMTN, cổ trong: chất nhày nhiều nằm trong lòng tuyến (tạo hồ nhày hay ung thư biểu mô tuyến dạng keo). Nhuộm PAS x 200. BN 54 tuổi, mã số: BVK10-36914

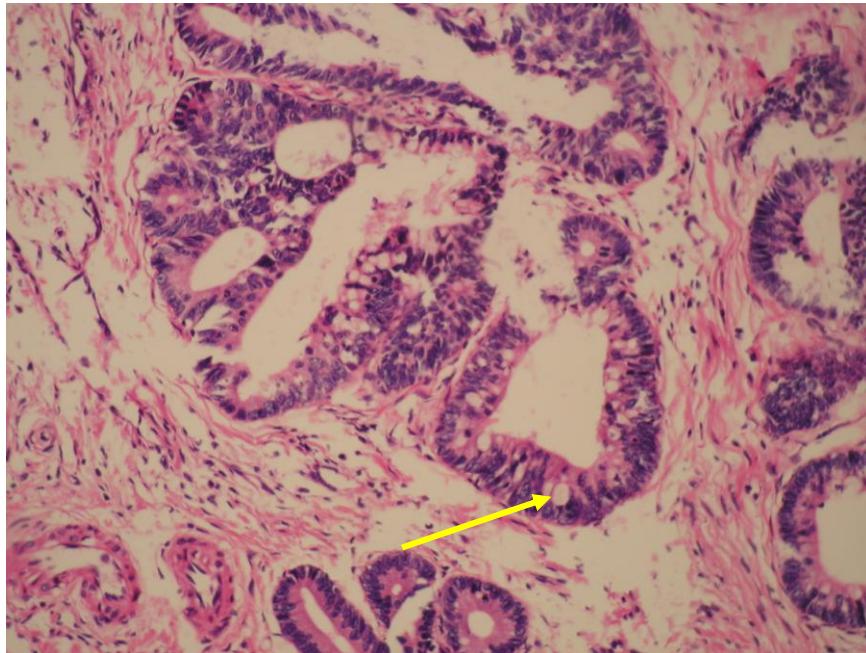


Ảnh 3.8. UTBMTN, cổ trong: trên vật kính lớn, thấy rõ các thành phần u sắp xếp theo kiểu đặc (mũi tên). Nhuộm PAS x 400, BN 54 tuổi, mã số: BVK10-36914

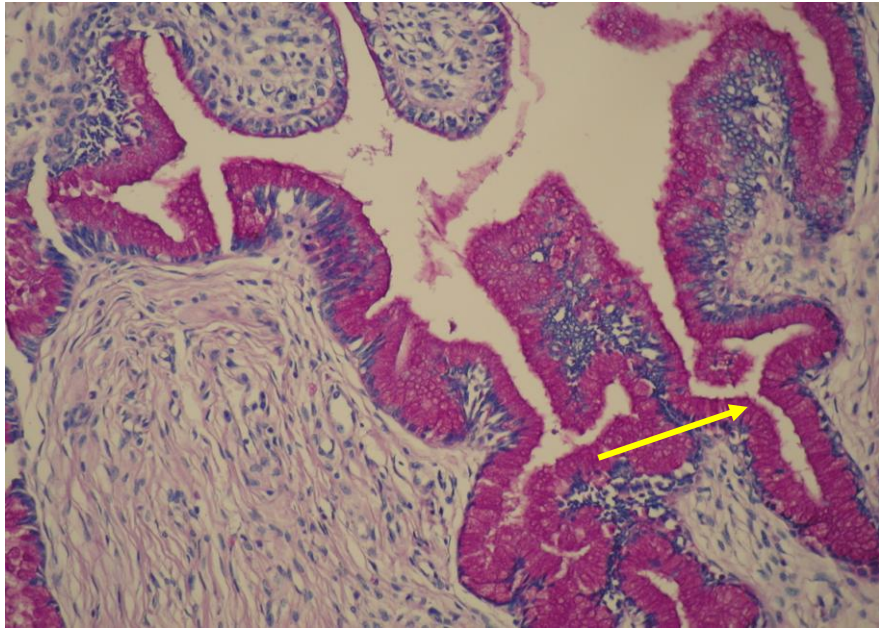
3.4.1.2. Ung thư biểu mô tuyến nhày, biến thể ruột

UTBMTN, biến thể ruột khi thành phần u giống UTBMT của đại tràng gặp 23 trường hợp chiếm 15,9% của UTBMTN.

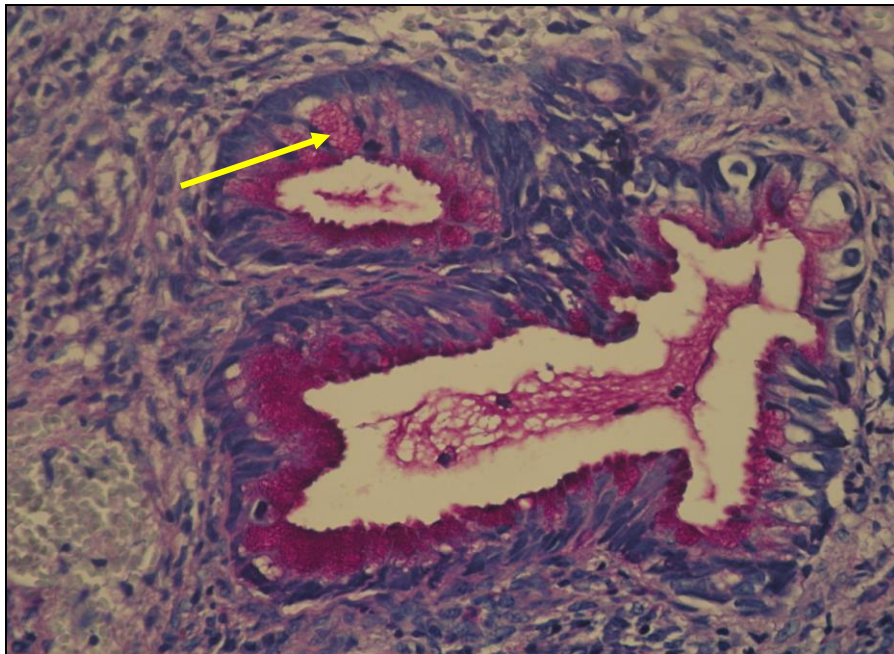
Trên vật kính nhỏ thấy các thành phần u dạng tuyến, tế bào u thấp hơn tế bào u của UTBMTN cổ trong, có các điểm sáng của các tế bào chứa nhày nhiều ở cực ngọn (tế bào chén), mô đệm cũng tăng sinh xơ, len lỏi giữa các thành phần u. Trên vật kính lớn hơn, tế bào u có nhân rõ và phần bào tương chứa nhiều chất nhày, nhân xấp sếp lộn xộn, thô và kiềm tính (ảnh 3.9). Chất nhày được xác định chắc chắn qua nhuộm PAS, thấy rõ trong bào tương ở cực ngọn tế bào và hình ảnh tế bào chén (ảnh 3.10, 3.11).



Ảnh 3.9. UTBMTN, biến thể ruột: tế bào u thấy rõ nhân và bào tương chứa nhiều chất nhày. Nhuộm HE x 200, BN 42 tuổi, mã số: BVK09- 25687



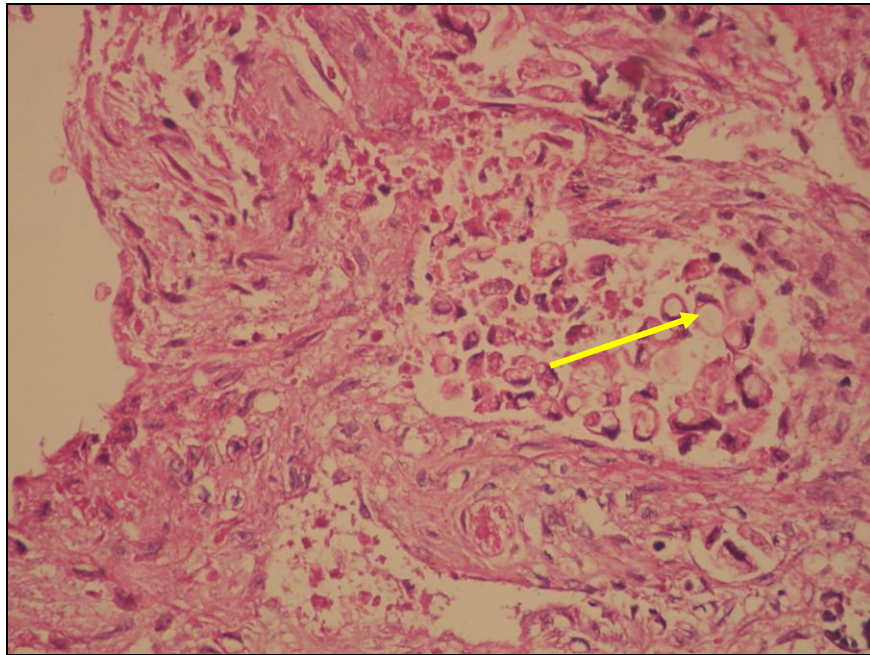
***Ảnh 3.10. UTBMTN, biến thể ruột: chất nhày được xác định qua nhuộm PAS, thấy rõ bắt màu hồng trong bào tương ở cực ngọn tế bào.
Nhuộm PAS x 200. BN 42 tuổi, mã số: BVK09- 25687***



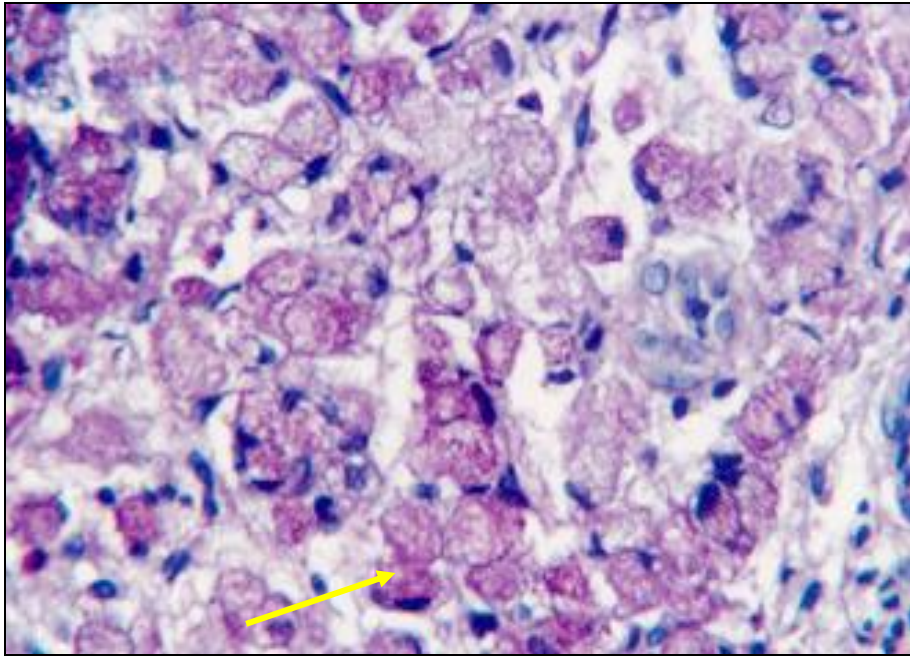
***Ảnh 3.11. UTBMTN, biến thể ruột: hình ảnh tế bào chén (mũi tên).
Nhuộm PAS x 400. BN42 tuổi, mã số: BVK09- 25687***

3.4.1.3. Ung thư biểu mô tuyến nhày, biến thể tế bào nhẵn

UTBMTN, biến thể tế bào nhẵn gặp 3 trường hợp, chiếm 2,1% số UTBMTN với đặc điểm u gồm các tế bào nhẵn giống tế bào nhẵn trong ung thư dạ dày. Tế bào nhẵn có thể xếp thành ổ hoặc lan tràn, với chất nhày chiếm gần hết bào tương, đẩy lệch nhân về một phía tạo hình ảnh chiếc nhẫn đeo tay (ảnh 3.12), nếu nhuộm PAS, chất nhày bắt màu rất rõ (ảnh 3.13).



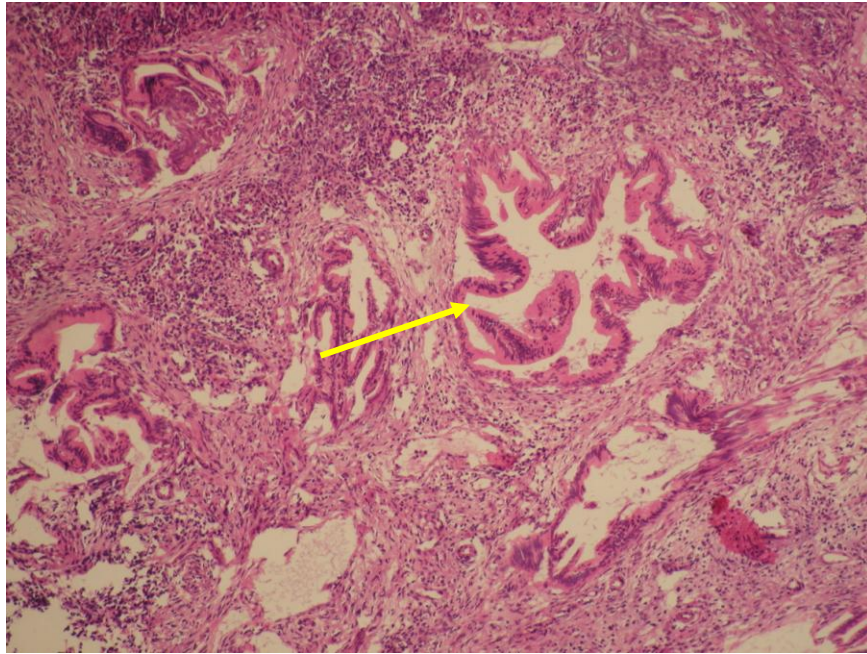
Ảnh 3.12. UTBMTN, biến thể tế bào nhẵn: thành phần u xếp thành ổ với tế bào u chứa đầy chất nhày trong bào tương, đẩy nhân lệch về một phía tạo hình ảnh chiếc nhẫn. Nhuộm HE x 200. BN 48 tuổi, mã số: BVK11-62440



Ảnh 3.13. UTBMTN, biến thể tế bào nhân: thành phần u dương tính với nhuộm PAS. Nhuộm PAS x 400. BN 48 tuổi, mã số: BVK11-62440

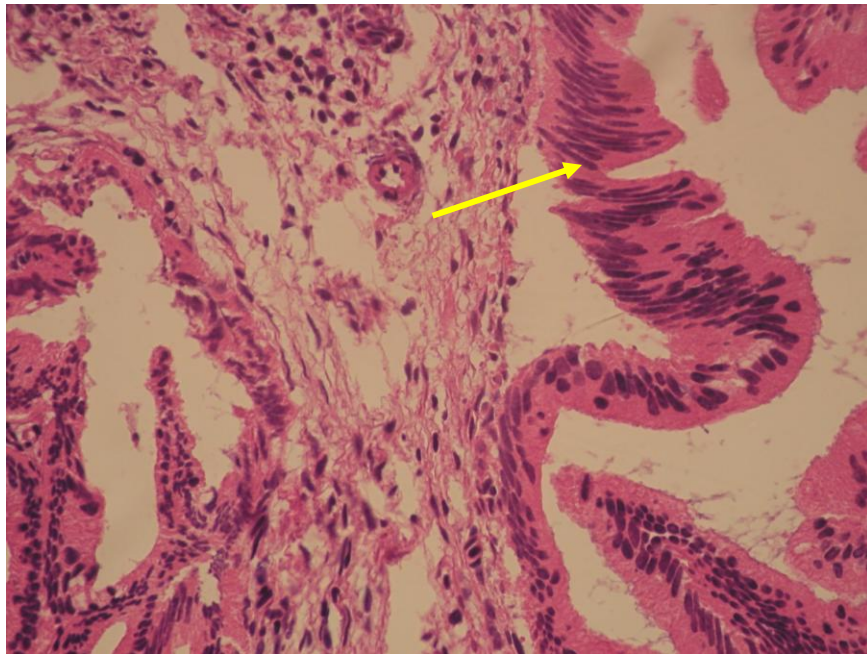
3.4.1.4. Ung thư biểu mô tuyến nhày, biến thể sai lệch tối thiểu

UTBMTN, biến thể sai lệch tối thiểu là UTBMT biệt hóa cao: gặp 9 trường hợp, chiếm 6.2% UTBMTN. Các thành phần u là các tuyến ngoằn ngoèo, xâm lấn mô đệm tăng sinh xơ (ảnh 3.14), sự khác biệt với tuyến bình thường không lớn. Ở vật kính lớn, thấy rõ các tế bào u mất cực tính, nhân mất điển hình đáng kể mà các quá sản tuyến bình thường không có (ảnh 3.15). Khi nhuộm PAS, chất nhày nội bào nằm cực ngọn tế bào rõ (ảnh 3.16).

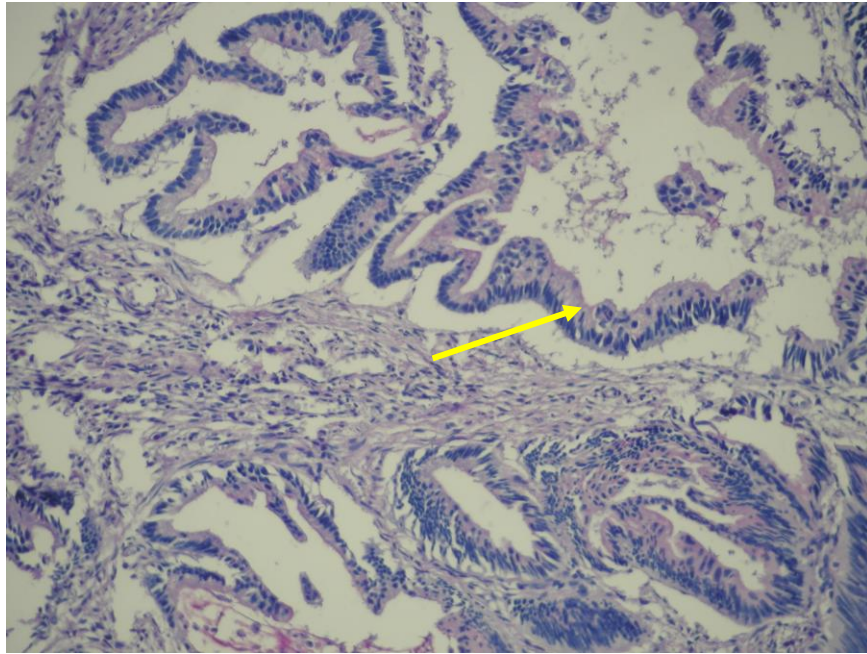


Ảnh 3.14. UTBMTN, biến thể sai lệch tối thiểu: các thành phần u là các tuyến ngoằn ngoèo, xâm lấn mô đệm tăng sinh xơ (mũi tên).

Nhuộm HE x 100. BN 56 tuổi, mã số: BVK10-40111



Ảnh 3.15. UTBMTN, biến thể sai lệch tối thiểu: tế bào u mất cực tính, nhân mất điển hình đáng kể mà các quá sản tuyến bình thường không có (mũi tên). Nhuộm HE x 400. BN 56 tuổi, mã số: BVK10-40111

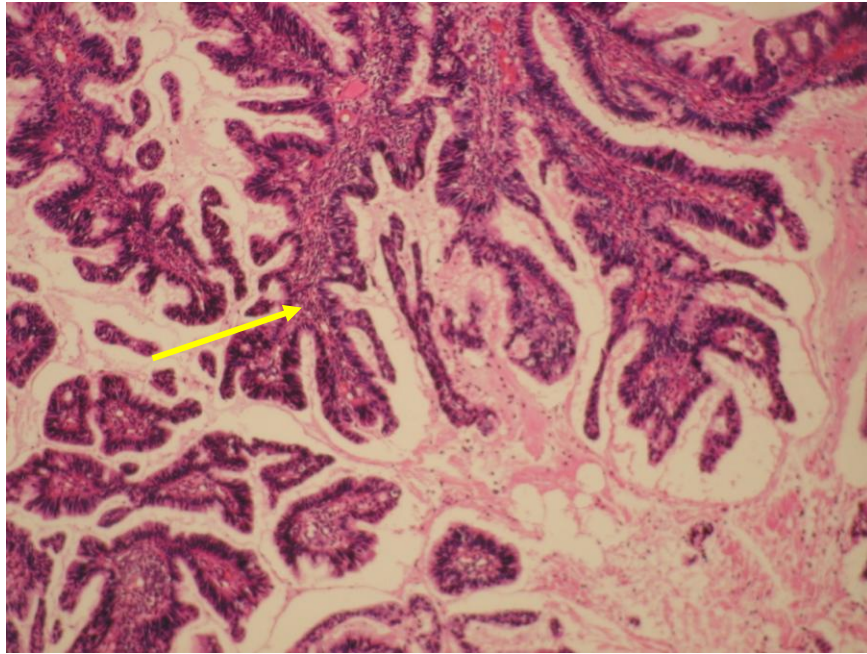


Ảnh 3.16. UTBMTN, biến thể sai lệch tối thiểu: thành phần u dương tính với nhuộm PAS, chất nhày nội bào nằm cực ngọn tế bào (mũi tên).

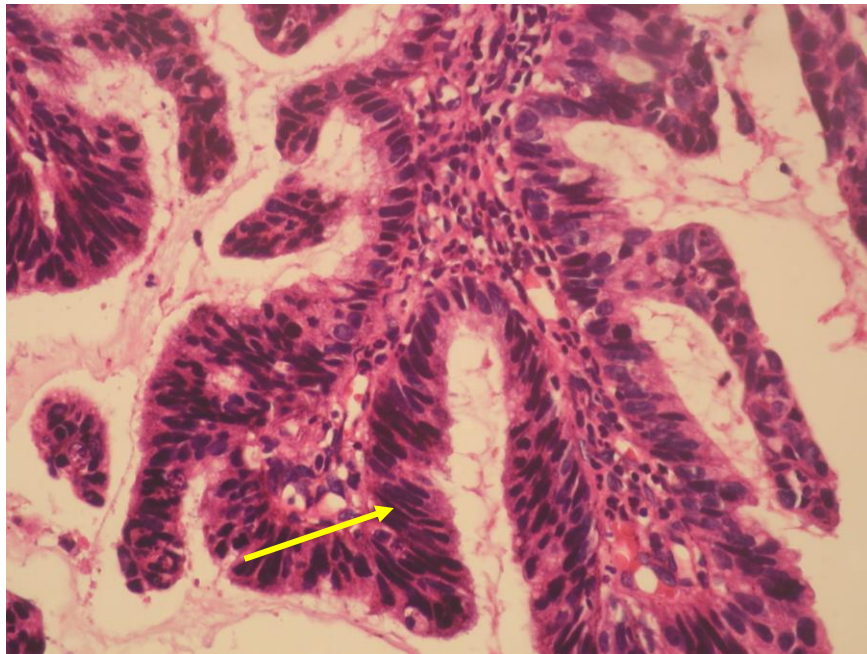
Nhuộm PAS x 200. BN 56 tuổi, mã số: BVK10-40111

3.4.1.5. Ung thư biểu mô tuyến nhày, biến thể tuyến nhung mao

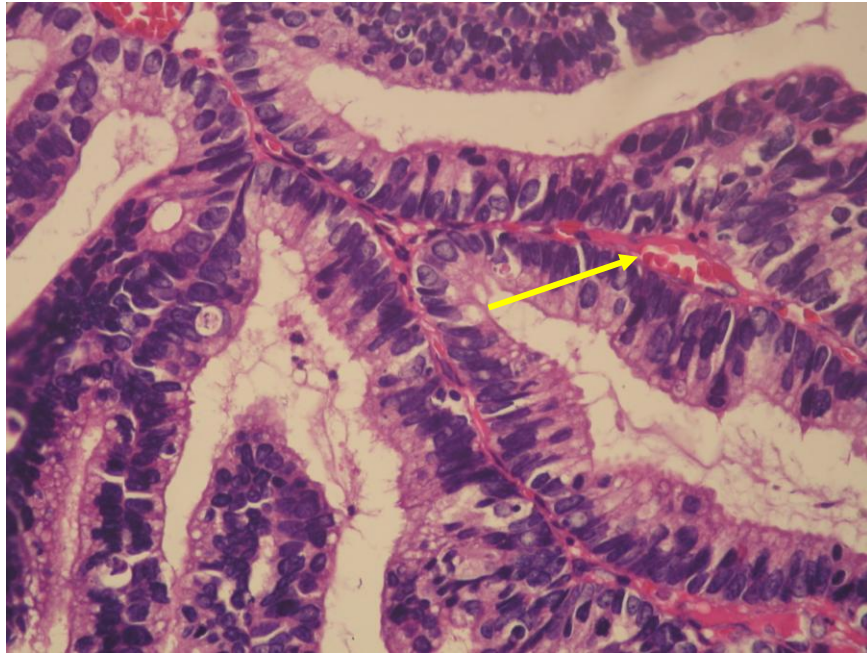
UTBMTN, biến thể tuyến nhung mao gặp 30 trường hợp, chiếm 20,7% UTBMTN. Ở vật kính nhỏ, hình ảnh như hình lá dương xỉ gồm các nhú bậc 1 và bậc 2 trên một trục liên kết (ảnh 3.17). Ở vật kính lớn, các tế bào u biệt hóa cao: một hoặc nhiều lớp tế bào phủ các nhú và lót các tuyến giống như u tuyến nhung mao của đại tràng với các tế bào cao, hình trụ, nhân nằm cực đáy, có thể một lớp hoặc nhiều lớp, mất cực tính, nhân thô, thẫm màu, trục liên kết có các mạch máu nuôi dưỡng chứa đầy hồng cầu (ảnh 3.18, 3.19). Chất nhày nội bào được xác nhận qua nhuộm PAS. Ở vật kính nhỏ, nhuộm PAS, chất nhày trong bào tương bắt màu đỏ, rải dọc theo các tuyến của u về phía cực ngọn, còn các chất nhày ngoại bào tập trung thành từng đám màu đỏ ngoài mô u. Ở vật kính lớn, chất nhày nội bào dương tính với nhuộm PAS rõ hơn ở phần bào tương của tế bào u (ảnh 3.20, 3.21).



Ảnh 3.17. UTBMTN, biến thể tuyến nhung mao: tế bào u sắp xếp như hình lá dương xỉ gồm các nhú bậc 1 và bậc 2 trên một trục liên kết (mũi tên). Nhuộm HE x 100. BN 43 tuổi, mã số: BVK09-09601

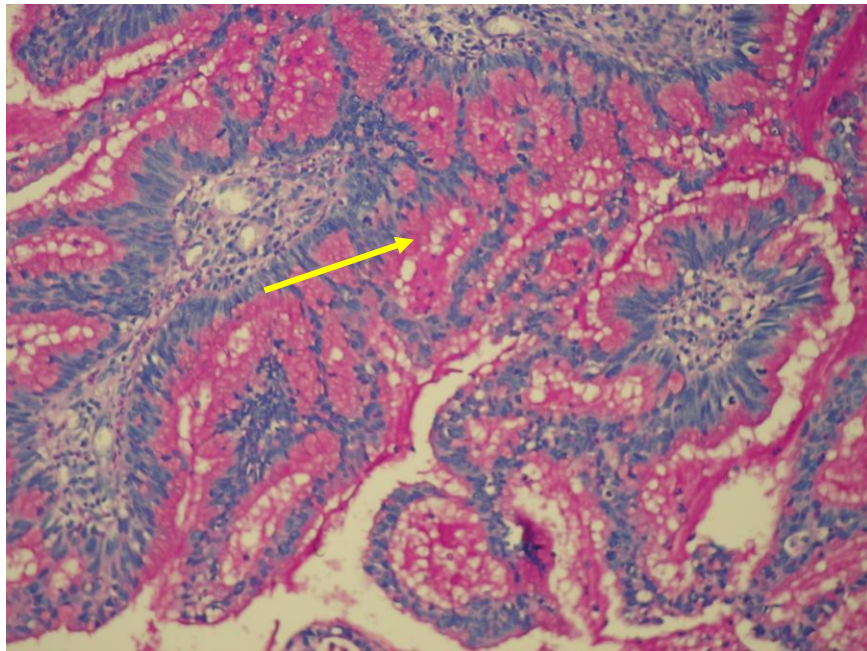


Ảnh 3.18. UTBMTN, biến thể tuyến nhung mao: các tế bào u biệt hóa cao gồm 1 hoặc nhiều lớp tế bào phủ các nhú và lót các tuyến giống như u tuyến nhung mao của đại tràng. Nhuộm HE x 400. BN 43 tuổi, mã số: BVK09-09601

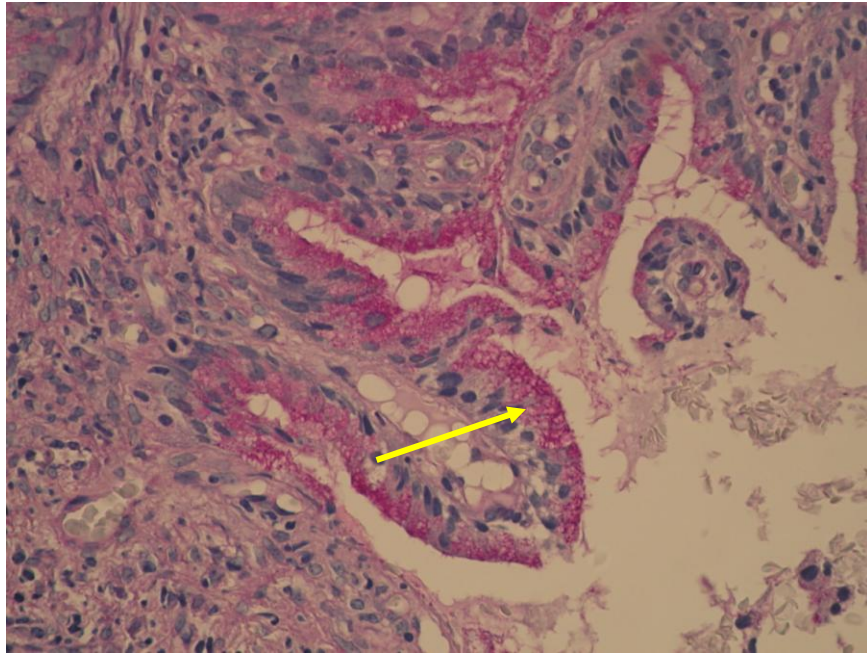


Ảnh 3.19. UTBMTN, biến thể tuyến nhung mao: trực liên kết ở vật kính lớn nhìn rõ các mạch máu nuôi dưỡng chứa đầy hồng cầu (mũi tên).

Nhuộm HE x 400, BN35 tuổi, mã số: BVK10-57673



Ảnh 3.20. UTBMTN, biến thể tuyến nhung mao: chất nhày nội bào được xác nhận. Nhuộm PAS x 200. BN 43 tuổi, mã số: BVK09-09601

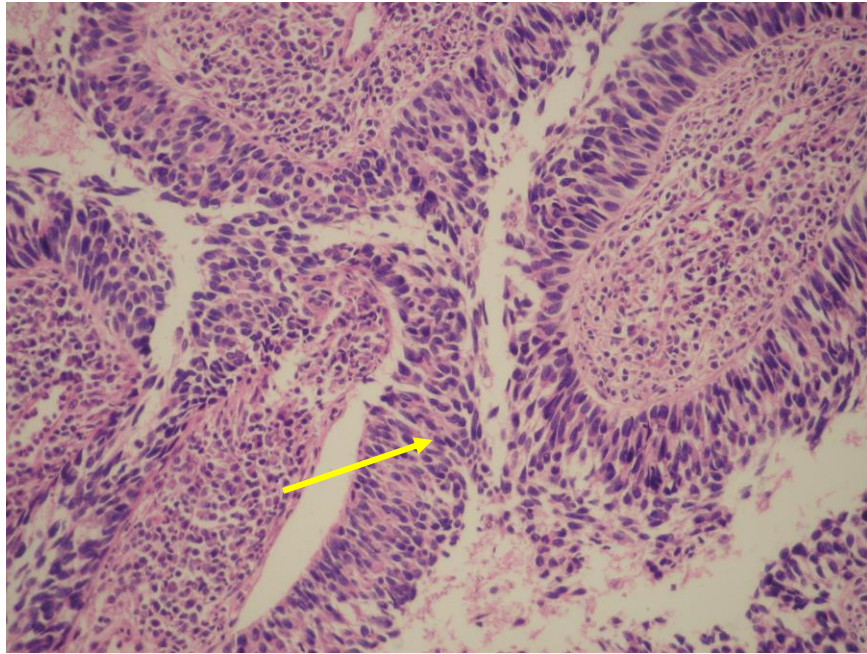


Ảnh 3.21. UTBMTN, biến thể tuyến hung mao: chất nhày nội bào nằm ở bào tương, cực ngọn của tế bào u. Nhuộm PAS x 400.

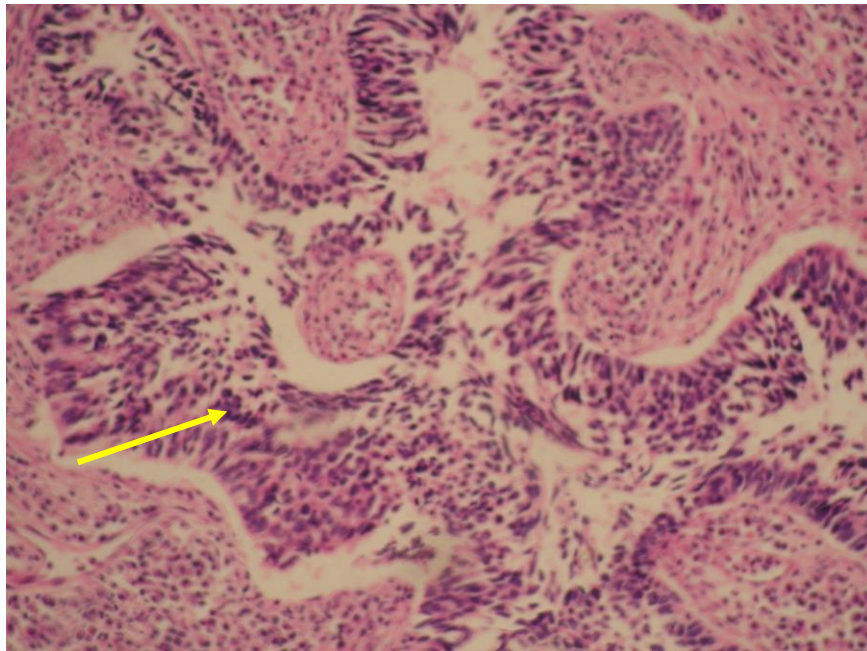
BN 35 tuổi, mã số: BVK10-57175

3.4.2. Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung

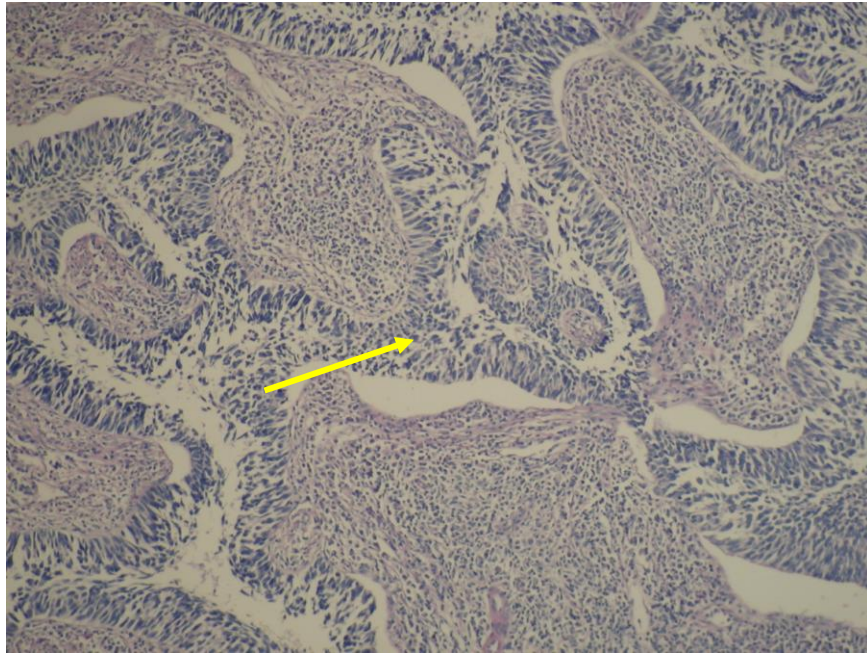
UTBMT dạng nội mạc tử cung trong nghiên cứu gặp 35 trường hợp, chiếm 17,6%. Đặc điểm của típ ung thư này là các thành phần u tạo tuyến giống như tuyến của nội mạc tử cung. Các tuyến đứng sát nhau (back to back); trên vật kính nhỏ, các tế bào u dài ngắn đứng sát nhau, giữa chúng dường như không có khoảng trống, tế bào thường mảnh xếp song song, có thể một tầng hoặc nhiều tầng, mất cực tính. Ở vật kính lớn, thấy mất cực tính rõ rệt, mô đệm có thể tăng sinh xơ (ảnh 3.22, 3.23), trong nhiều trường hợp không điển hình, quan sát thấy giống UTBMTN, biến thể tuyến hung mao (cần nhuộm xác định chất nhày để loại trừ). Nhuộm PAS, thấy bào tương của tế bào u hoàn toàn âm tính, chất nhày mô đệm có thể có nhưng ít (ảnh 3.24.).



Ảnh 3.22. UTBMT dạng nội mạc tử cung: các thành phần u tạo tuyến như tuyến của nội mạc tử cung, các tế bào u đứng sát nhau, giữa chúng rất ít khoảng trống. Nhuộm HE x 400. BN 45 tuổi, mã số: BVK09-24971



Ảnh 3.23. UTBMT dạng nội mạc tử cung: các thành phần u có thể một tầng hoặc nhiều tầng, xâm nhập mô đệm, mô đệm tăng sinh xơ. Nhuộm HE x 400. BN 59 tuổi, mã số: BVK10-3770

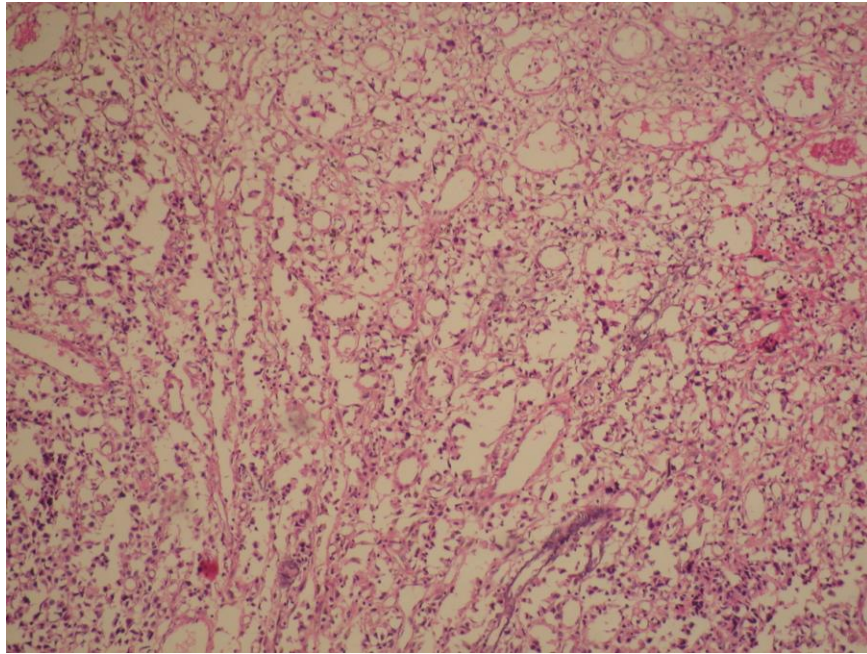


Ảnh 3.24. Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung: các thành phần u âm tính với nhuộm PAS, có thể có chất nhày ở mô đệm, nhưng rất ít.

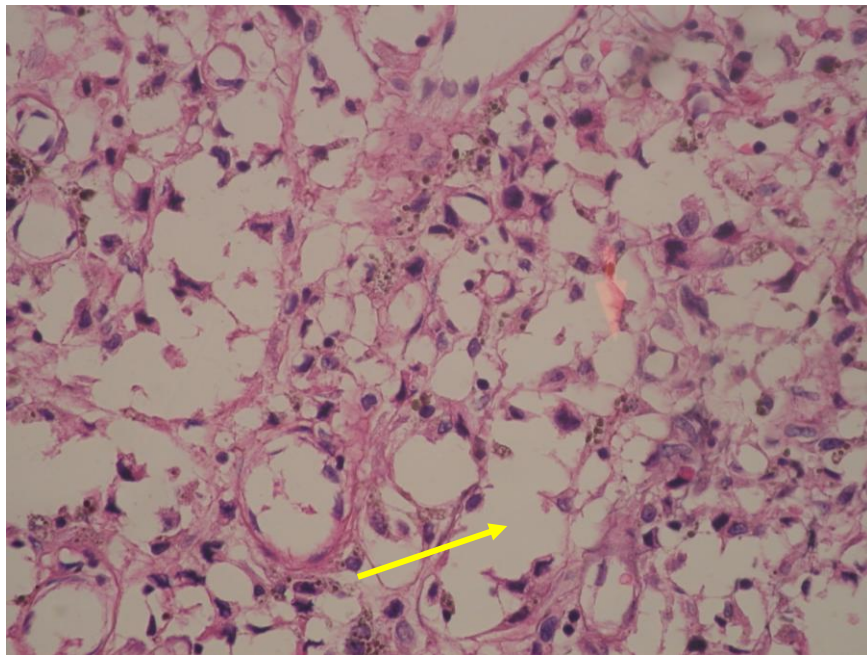
Nhuộm PAS x 200, BN 45 tuổi, mã số: BVK09-24971

3.4.3. Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng

Trong nghiên cứu, gặp 18 trường hợp UTBM TTBS chiếm 9%. Típ này gồm chủ yếu là các tế bào có bào tương sáng. Nhuộm HE, ở vật kính nhỏ, các tế bào có nhân thẫm màu, bào tương sáng không bắt màu thuốc nhuộm (tế bào đầu đỉnh) đứng thành dải hoặc tạo hình ống và/ hoặc các nhú nhỏ lan tràn trong mô u (ảnh 3.25). Ở vật kính lớn hơn, bào tương của các tế bào u hợp lại thành khoảng sáng lớn như các ống không bắt màu thuốc nhuộm, nhân nhỏ thẫm màu (ảnh 3.26). Nhuộm PAS, thành phần u âm tính (ảnh 3.27).

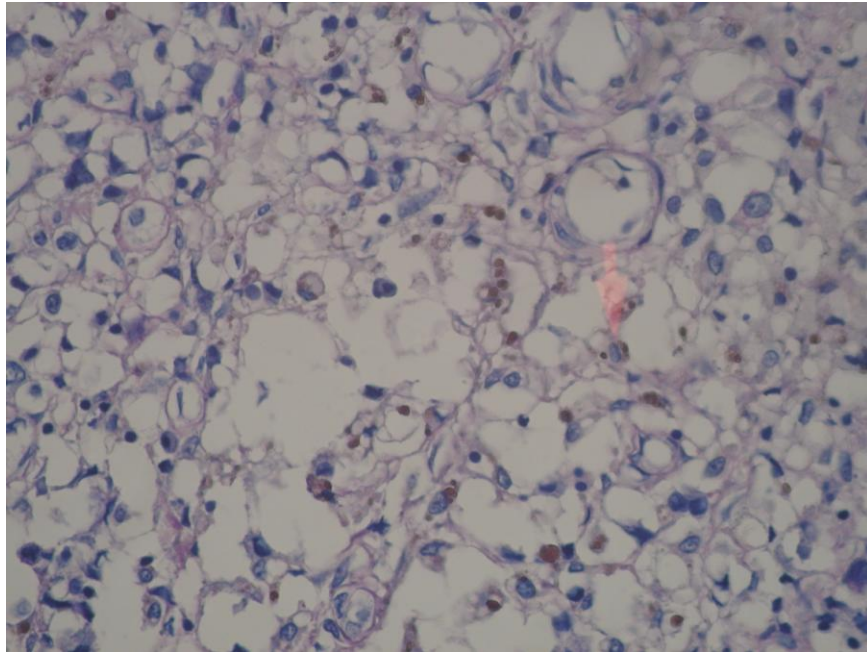


Ảnh 3.25. UTBMT tế bào sáng: các tế bào (nhân nhỏ, thâm màu, bào tương sáng không bắt màu thuốc nhuộm) đứng thành dải hoặc tạo hình ống hay các nhú nhỏ. Nhuộm HE x 100. BN 52 tuổi, mã số: BVK09-26697



Ảnh 3.26. UTBMT tế bào sáng: các tế bào có nhân thâm màu, bào tương các tế bào u tạo khoảng sáng lớn, không bắt màu thuốc nhuộm.

Nhuộm HE x 400, BN 52 tuổi, mã số: BVK09-26697



Ảnh 3.27. UTBMT tế bào sáng: thành phần u âm tính với nhuộm PAS.

Nhuộm PAS x 400, BN 52 tuổi, mã số: BVK09-26697

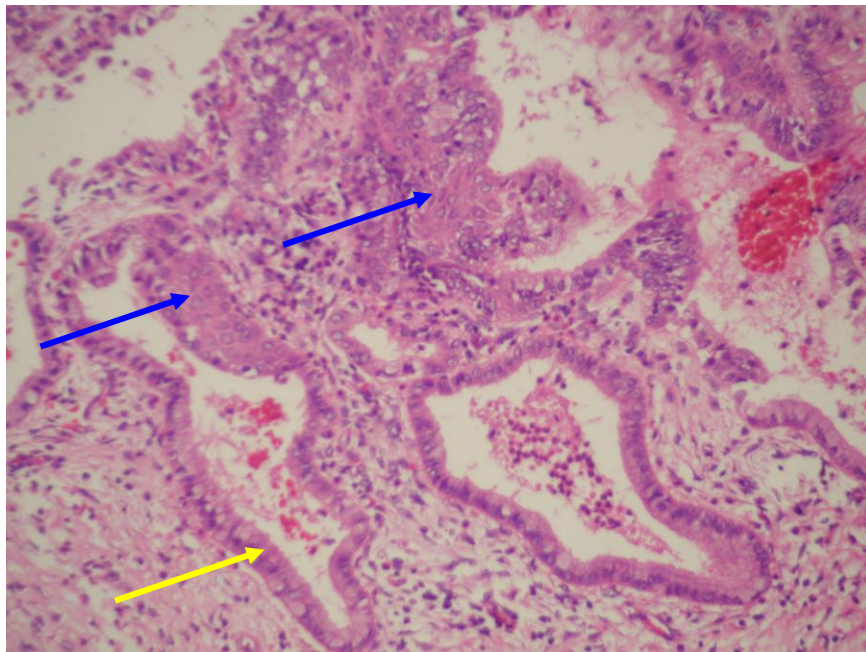
3.4.4. Ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập

Trong nghiên cứu gặp duy nhất một trường hợp UTBMT mới xâm nhập, chiếm 0,5%. Thành phần u gồm các tuyến với các tế bào ác tính xâm nhập không rộng, đường kính < 5 mm, bên cạnh là UTBMT tại chỗ (ảnh 3.28). Tất cả tổn thương u nằm trên một tiêu bản, phía ngoài là biểu mô vảy bị mất đoạn. Khi xem vật kính lớn, ung thư xâm nhập mô đệm rõ ràng hơn, độ sâu của xâm nhập được tính từ bờ của tuyến, gồm các biểu mô tuyến xếp theo kiểu đặc xâm nhập qua bờ của tuyến vào mô đệm, bên cạnh là UTBMT tại chỗ, với các tuyến được thay thế bởi các tế bào ác tính nhưng không xâm nhập qua bờ của tuyến (ảnh 3.29).



Ảnh 3.28. UTBMT mới xâm nhập: thành phần u xâm nhập không rộng (< 5 mm), phía ngoài là biểu mô vảy đứt đoạn. Nhuộm HE x 100.

BN 32 tuổi, mã số: BVK 11-69462



Ảnh 3.29. UTBMT mới xâm nhập: thành phần u xâm nhập rõ vào mô đệm được tính từ bờ của tuyến (mũi tên xanh), bên cạnh là UTBMT tại chỗ (mũi tên vàng). Nhuộm HE x 400, BN 32 tuổi, mã số: BVK 11-69462

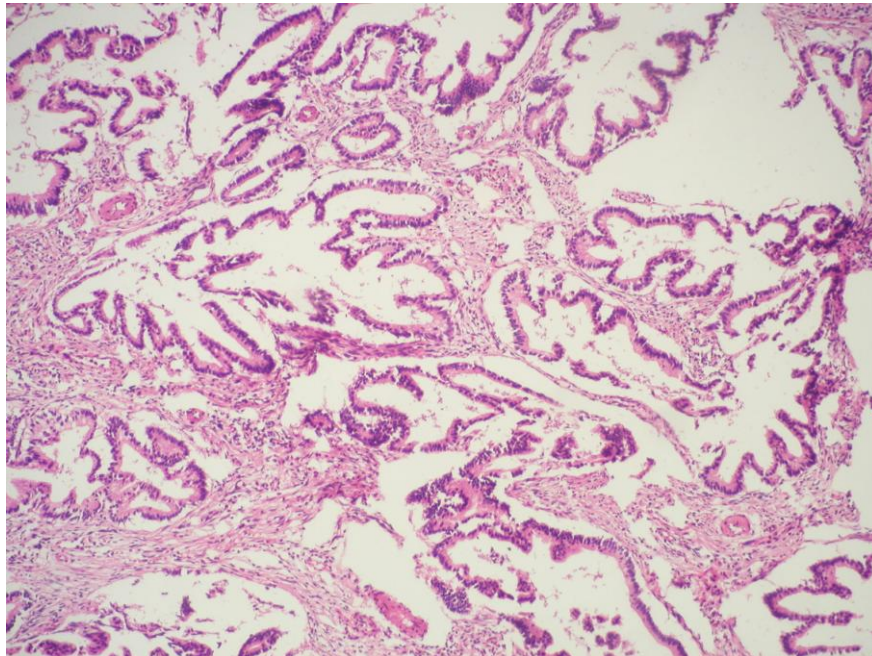
3.5. Đặc điểm độ mô học

Nghiên cứu đặc điểm độ mô học của 199 trường hợp UTBMT CTC cho thấy: 63 trường hợp biệt hóa cao (31,7%), 95 trường hợp biệt hóa vừa (47,7%) và 41 trường hợp biệt hóa thấp (20,6%).

- Biệt hóa cao: khi thành phần u có cấu trúc chủ yếu là các tuyến ($\leq 10\%$ u ở thể đặc), có thể tạo các nhú, tế bào cao, nhân hình bầu dục đều nhau, nhân chia hầu như không có, nếu có phân tầng dưới 3 lớp tế bào (ảnh 3.30).

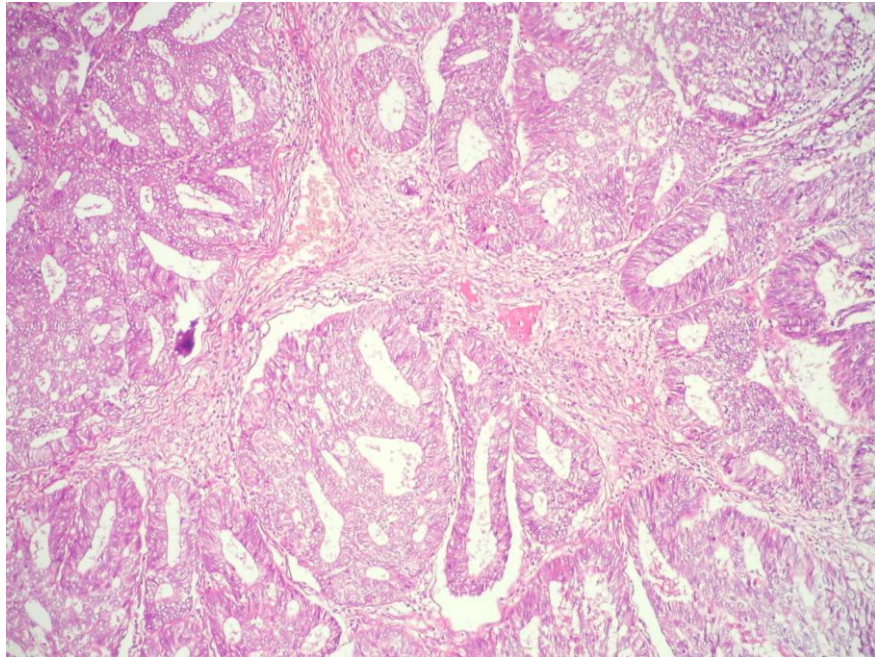
- Biệt hóa vừa (11% - 50% thành phần u có cấu trúc dạng đặc), u với cấu trúc tuyến phức tạp hơn, các tuyến hình thành cầu nối hoặc mắt sàng. Vùng đặc phổ biến nhưng không được vượt quá 50%, nhân chia hay gặp hơn (ảnh 3.31).

- Biệt hóa thấp ($> 50\%$ thành phần u có cấu trúc dạng đặc): thành phần u có rất ít các cấu trúc tuyến. Tế bào u lớn hơn, không đều. Nhân chia nhiều, hơn. Mô đệm xơ hóa và hoại tử u (ảnh 3.32).



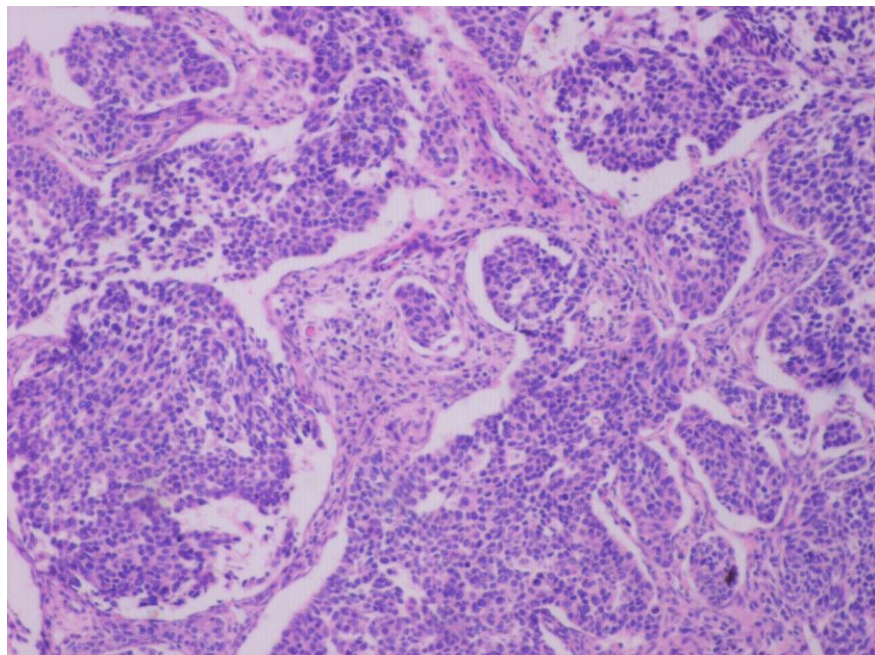
Ảnh 3.30. UTBMT biệt hóa cao: các thành phần u chủ yếu gồm các tuyến, các nhú, thành phần u đặc $\leq 10\%$.

Nhuộm HE x 100, BN 51 tuổi, mã số: BVK09-13695



Ảnh 3.31. UTBMT biệt hóa vừa: thành phân u gồm các tuyến có các cầu nối, tạo hình ảnh các mắt sàng, thành phần dạng đặc không quá 50%.

Nhuộm HE x 100, BN 58 tuổi, mã số: BVK09-23588



Ảnh 3.32. UTBMT biệt hóa thấp: thành phần u chủ yếu ở thể đặc, mô đệm xơ hóa và có hoại tử u.

Nhuộm HE x 100, BN 41 tuổi, mã số: BVK10-38201

3.6. Mối liên quan giữa típ MBH và độ mô học

Mối liên quan giữa típ MBH (theo WHO năm 2003) và độ mô học (theo Lawrence D.W và cộng sự) được trình bày ở bảng 3.5 sau:

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa típ MBH và độ mô học

Độ mô học Típ MBH	Độ I Biệt hóa cao		Độ II Biệt hóa vừa		Độ III Biệt hóa thấp		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nhày	53	26,7	70	35,2	22	11,0	145	77,9
Khác	10	5,0	25	12,5	19	9,6	54	22,1
Tổng	63	31,7	95	47,7	41	20,6	199	100
p = 0,0028								

Nhận xét:

Trong 199 trường hợp UTBMT CTC nghiên cứu, có 145 trường hợp UTBMTN (77,9%) bao gồm: 53 trường hợp có độ biệt hóa cao (26,7%), 70 trường hợp biệt hóa vừa (35,2%) và 22 trường hợp biệt hóa thấp (11%). Các típ khác (dạng nội mạc tử cung, tế bào sáng, mới xâm nhập) gặp 54 trường hợp (22,1%) bao gồm: 10 trường hợp có độ biệt hóa cao (5%), 25 trường hợp biệt hóa vừa (12,5%) và 19 trường hợp biệt hóa thấp (9,6%). Tỷ lệ biệt hóa vừa cao hơn biệt hóa cao và biệt hóa thấp cả ở típ nhày và không nhày. Tỷ lệ biệt hóa cao, vừa và thấp ở típ nhày cao hơn ở các típ không nhày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê do $p < 0,05$.

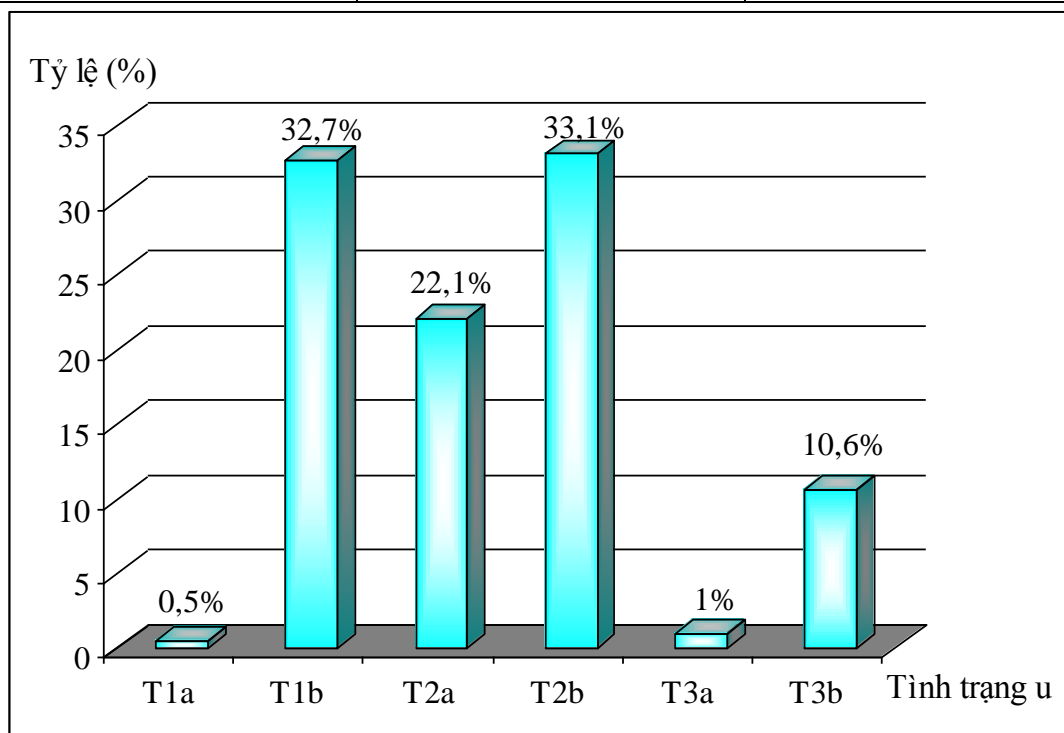
3.7. Kết quả chẩn đoán theo giai đoạn bệnh (TNM và FIGO)

3.7.1. Chẩn đoán theo tình trạng u (T)

Kết quả nghiên cứu phân bố chẩn đoán theo tình trạng u (T) của UTBMT CTC được trình bày ở bảng 3.6 và biểu đồ 3.5 sau:

Bảng 3.6. Chẩn đoán theo tình trạng u (T)

Tình trạng u	Số lượng	Tỉ lệ %
T _{1a}	1	0,5
T _{1b}	65	32,7
T _{2a}	44	22,1
T _{2b}	66	33,1
T _{3a}	2	1
T _{3b}	21	10,6
Tổng	199	100

**Biểu đồ 3.5. Chẩn đoán theo tình trạng u (T)****Nhận xét:**

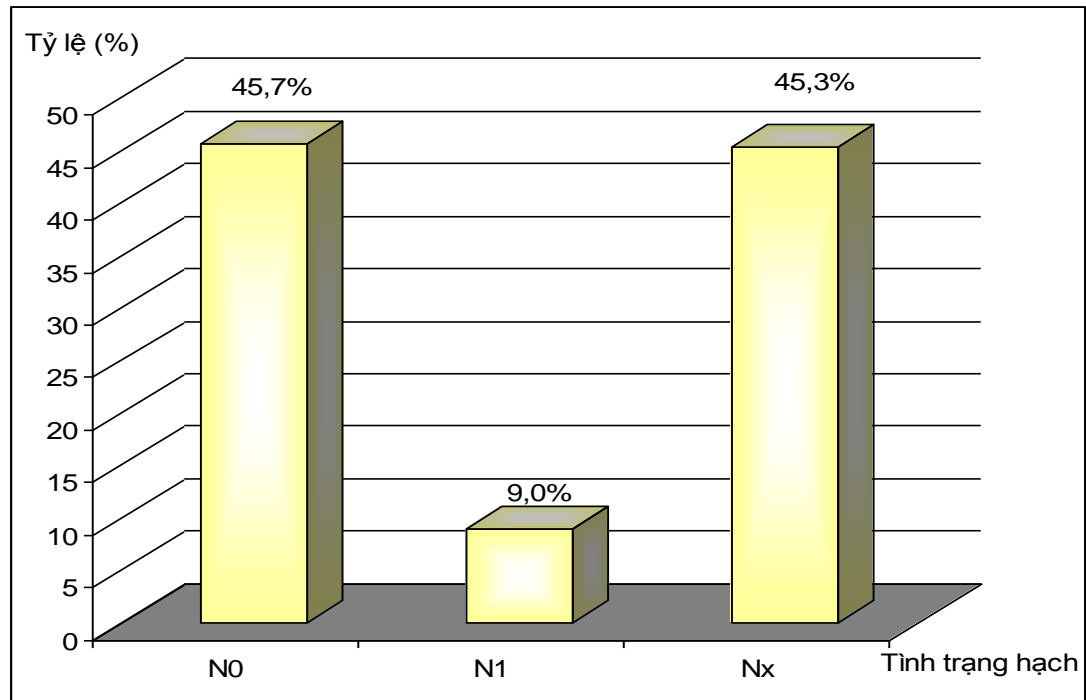
Trong 199 BN, gặp nhiều nhất BN có tình trạng u ở T_{2b}: 66 trường hợp (33,1%). Các BN có tỉ lệ tình trạng u giảm dần như sau: T_{1b}: 65 trường hợp (32,7%), T_{2a}: 44 trường hợp (22,1%), T_{3b}: 21 trường hợp (10,6%), T_{3a}: 2 trường hợp (1%). Gặp ít nhất BN có tình trạng u ở T_{1a}: 1 trường hợp (0,5%).

3.7.2. Chẩn đoán theo tình trạng hạch chậu (N)

Kết quả nghiên cứu phân bố chẩn đoán theo tình trạng hạch chậu (N) UTBMT CTC được trình bày ở bảng 3.7 và biểu đồ 3.6 sau:

Bảng 3.7. Chẩn đoán theo tình trạng hạch chậu (N)

Tình trạng hạch	Số lượng	Tỉ lệ %
N_0	91	45,7
N_1	18	9,0
N_x	90	45,3
Tổng	199	100



Biểu đồ 3.6. Chẩn đoán theo tình trạng hạch chậu (N)

Nhận xét:

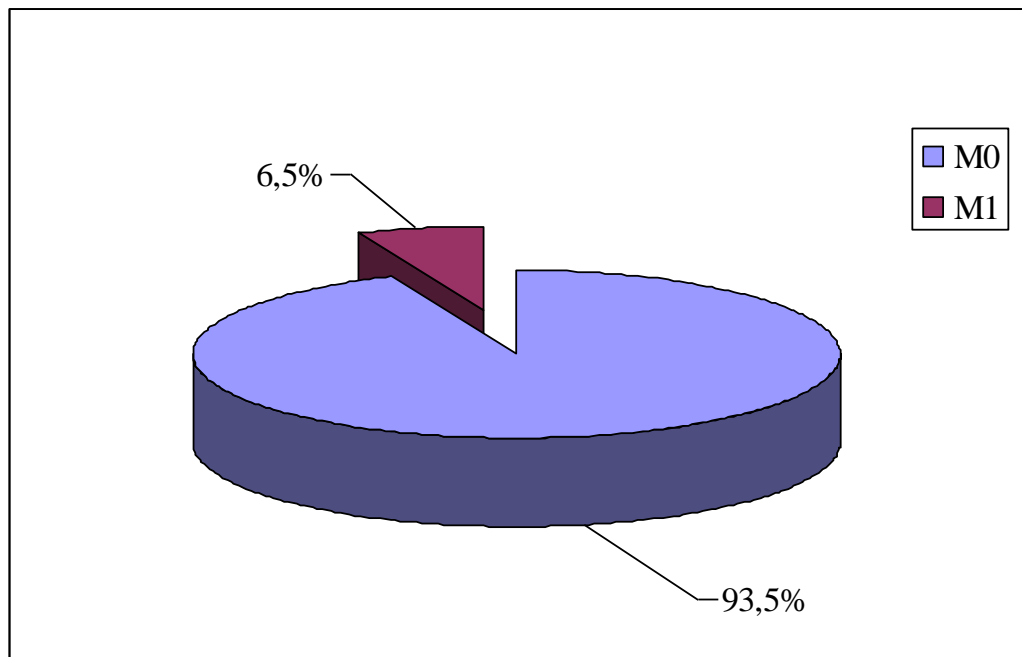
Trong 199 BN, gặp nhiều nhất BN không có tình trạng di căn hạch chậu N_0 : 91 trường hợp (45,7%), BN không rõ tình trạng hạch chậu N_x : 90 trường hợp (45,3%). Ít gặp nhất là BN có tình trạng di căn hạch chậu N_1 : 18 trường hợp (9,0%).

3.7.3. Chẩn đoán theo tình trạng di căn xa (M)

Kết quả nghiên cứu phân bố chẩn đoán theo tình trạng di căn xa (M) UTBMT CTC được trình bày ở bảng 3.8 và biểu đồ 3.7 sau:

Bảng 3.8. Chẩn đoán theo tình trạng di căn xa (M)

Tình trạng di căn xa	Số lượng	Tỉ lệ %
M ₀	186	93,5
M ₁	13	6,5
Tổng	199	100



Biểu đồ 3.7. Chẩn đoán theo tình trạng di căn xa (M)

Nhận xét:

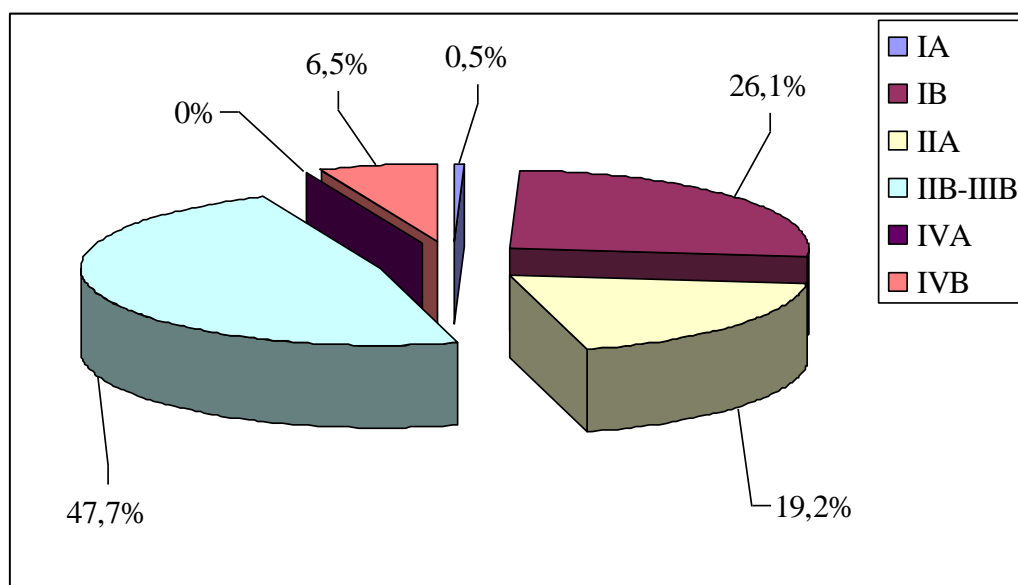
Trong 199 BN, gặp nhiều nhất và chiếm đa số là BN không có tình trạng di căn xa M₀: 186 trường hợp (93,5%), BN có tình trạng di căn xa M₁: 13 trường hợp (6,5%).

3.7.4. Kết quả chẩn đoán giai đoạn bệnh (FIGO)

Kết quả nghiên cứu phân bố chẩn đoán GD bệnh (FIGO-2008) UTBMT CTC được trình bày ở bảng 3.9 và biểu đồ 3.8 sau:

Bảng 3.9. Chẩn đoán giai đoạn bệnh (FIGO)

Giai đoạn	Số lượng	Tỉ lệ %
IA	1	0,5
IB	52	26,1
IIA	38	19,2
IIB-IIIIB	95	47,7
IVA	0	0
IVB	13	6,5
Tổng	199	100



Biểu đồ 3.8. Chẩn đoán giai đoạn bệnh (FIGO)

Nhận xét:

Trong 199 BN, gặp nhiều nhất BN ở GD IIB-IIIIB: 95 trường hợp (47,7%), GD IB: 52 trường hợp (26,1%), GD IIA: 38 trường hợp (19,2%), GD IVB: 13 trường hợp (6,5%). Ít gặp nhất là BN ở GD IA: 1 trường hợp (0,5%), GD IVA: không gặp trường hợp nào.

3.8. Kết quả theo dõi thời gian sống thêm sau điều trị

3.8.1. Kết quả theo dõi chung sau điều trị

Kết quả về dữ liệu thông tin chung theo dõi BN được trình bày tại bảng 3.10. sau:

Bảng 3.10. Thông tin theo dõi chung sau điều trị

Tình trạng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có thông tin	164/199	82,4
Mất thông tin giữa chừng	35 /199	17,6
Còn sống	104/164	63,4
Tử vong	60/164	36,6
Thời gian theo dõi trung bình	28,1 ± 17,1 tháng	
Thời gian theo dõi ngắn nhất	3 tháng	
Thời gian theo dõi dài nhất	60 tháng	
Tử vong sớm nhất	3 tháng	

Nhận xét:

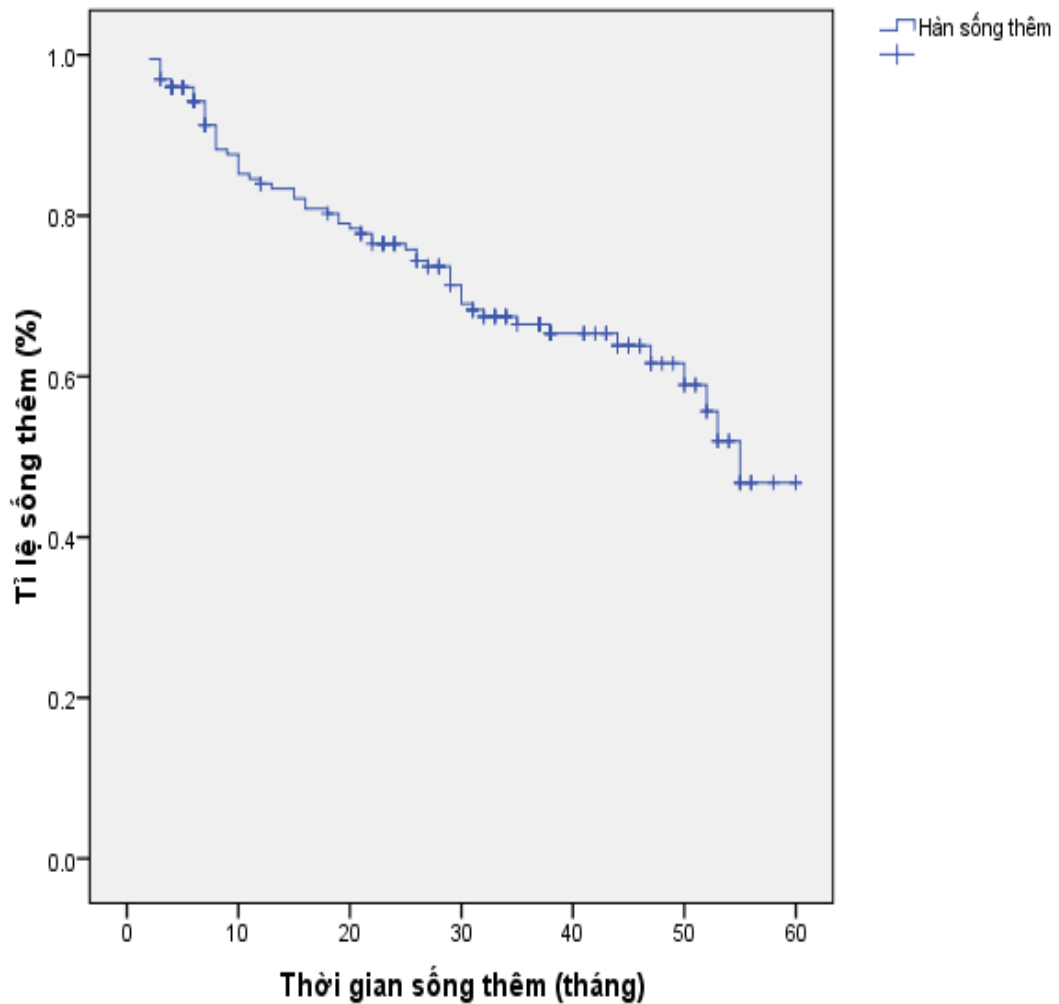
Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, 199 BN đều được theo dõi trong đó có 35 BN bị mất thông tin nửa chừng (chiếm 17,6%). 164 BN được theo dõi đầy đủ (chiếm 82,4%). Có 104 BN còn sống (chiếm 63,4% BN có đầy đủ thông tin), 60 BN tử vong (chiếm 36,6% BN có đầy đủ thông tin). Thời gian theo dõi dài nhất là 60 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, trung bình là 28,1 ± 17,1 tháng, tử vong sớm nhất là 3 tháng.

3.8.2. Tỷ lệ sống thêm từng năm sau điều trị

Kết quả về tỉ lệ sống thêm từng năm sau điều trị của UTBMT CTC được trình bày ở bảng 3.11 và biểu đồ 3.9 sau:

Bảng 3.11. Tỷ lệ sống thêm sau điều trị từng năm

Sống thêm theo Kaplan -Meier	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
Số chết tích lũy	28	40	53	56	60
Tỷ lệ sống thêm (%)	84,0	76,5	66,5	61,6	46,8
Thời gian sống trung bình và độ lệch chuẩn (tháng)	43,468 ± 1,703				

**Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống thêm sau điều trị từng năm**

Nhận xét:

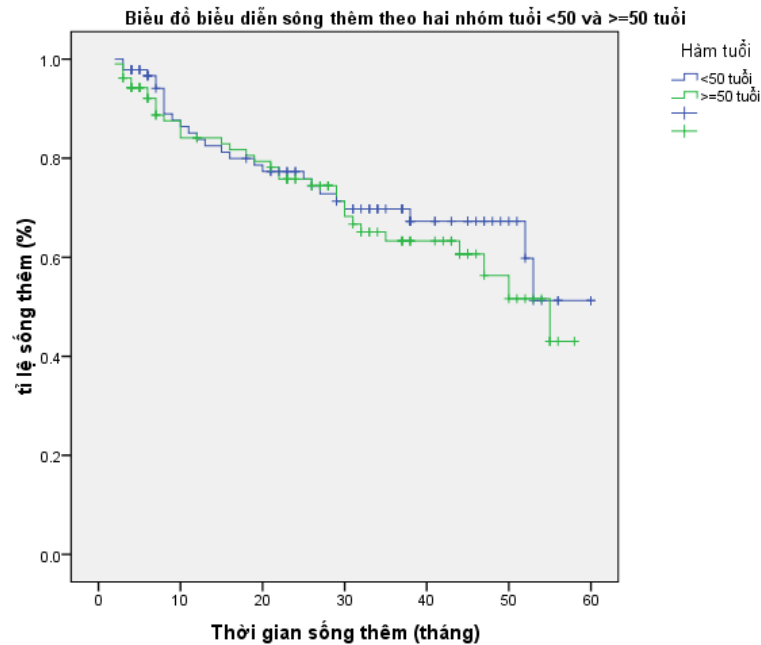
Trong 199 BN, có 60 BN tử vong tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu: sau 1 năm, tử vong 28 BN, tỉ lệ sống thêm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier là 84,0%. Sau 2 năm, số BN tử vong tích lũy là 40, tỉ lệ sống thêm là 76,5%. Sau 3 năm, số BN tử vong tích lũy là 53, tỉ lệ sống thêm là 66,5%. Sau 4 năm, BN tử vong tích lũy là 56, tỉ lệ sống thêm là 61,6%. Sau 5 năm, số BN tử vong tích lũy là 60, tỉ lệ sống thêm ước tính là 46,8%. Trên biểu đồ, thời gian sống thêm thể hiện đi xuống, BN tử vong nhiều nhất trong năm đầu: 28 BN (chiếm 46,7% BN tử vong). Thời gian sống thêm trung bình là $43,5 \pm 1,7$ (tháng).

3.8.3. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với nhóm tuổi

Kết quả về mối liên quan giữa tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMT CTC với các nhóm tuổi được trình bày ở bảng 3.12 và biểu đồ 3.10 sau:

Bảng 3.12. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với nhóm tuổi

Tuổi	< 50	≥ 50
Số BN nghiên cứu (199)	94	105
Số BN tử vong (60)	26	34
Tỉ lệ sống thêm ước tính (%)	51,3	43,0
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	$44,5 \pm 2,4$	$41,6 \pm 2,2$
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 0,56; Bậc tự do 1; p = 0,477		



Biểu đồ 3.10. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với nhóm tuổi

Nhận xét:

Tính đến ngày kết thúc nghiên cứu, nhóm BN < 50 tuổi: 94 BN, số BN tử vong 21, thời gian sống thêm trung bình $44,5 \pm 2,4$ tháng, ước tính tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị theo Kaplan-Meier là 51,3%. Nhóm bệnh nhân \geq 50 tuổi: 105 BN, số BN tử vong 29, thời gian sống thêm trung bình $41,6 \pm 2,2$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm là 43,0%.

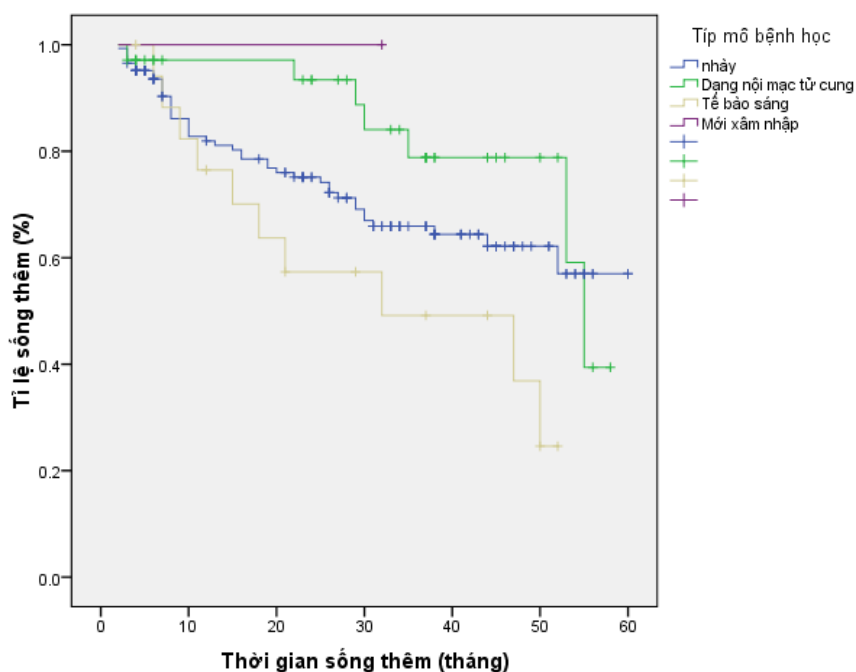
Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ở nhóm BN < 50 tuổi (51,3%) cao hơn nhóm \geq 50 tuổi (43%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê do $p > 0,05$.

3.8.4. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các típ mô bệnh học

Kết quả về mối liên quan giữa thời gian sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMT CTC với các típ MBH được trình bày tại bảng 3.13, 3.14 và biểu đồ 3.11, 3.12 sau:

Bảng 3.13. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các típ MBH

Típ MBH	Nhảy	Dạng nội mạc tử cung	Tế bào sáng	Mới xâm nhập
Số BN nghiên cứu (199)	145	35	18	1
Số BN tử vong (60)	43	7	10	0
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	43,48±2,05	49,64±2,72	32,71±4,60	
Tỉ lệ sống thêm ước tính theo (%)	57,0	39,4	24,6	100
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 6,762; Bậc tự do 3; p = 0,08				



Biểu đồ 3.11. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các típ MBH

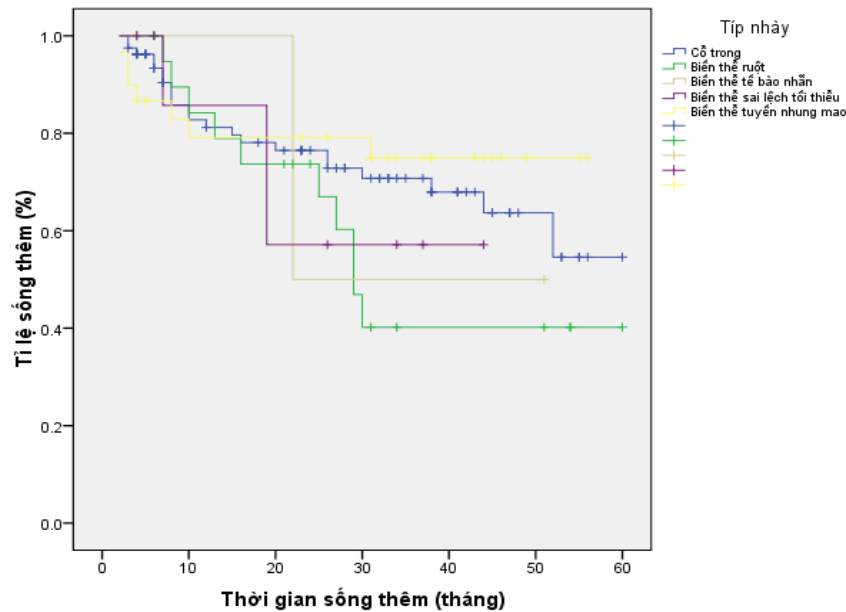
Nhận xét:

Trong 199 BN, đến ngày kết thúc nghiên cứu, có 60 BN tử vong. Bao gồm: 145 BN UTBMTN, tử vong 43 BN, thời gian sống thêm trung bình: $43,48 \pm 2,05$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier: 57,0%; UTBMT dạng nội mạc tử cung: 35 BN, tử vong 7 BN, thời gian sống thêm trung bình: $49,64 \pm 2,72$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị là 39,4%; típ tế bào sáng: 18 BN, tử vong 10 BN, thời gian sống thêm trung bình: $49,64 \pm 2,72$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 24,6%; típ mới xâm nhập có 1 BN, không tử vong, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 100%.

Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMT mới xâm nhập cao nhất (1/1 BN), típ nhày (57%), típ dạng nội mạc tử cung (39,4%), típ tế bào sáng thấp nhất (24,6%), tuy có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê do $p > 0,05$.

Bảng 3.14. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các biến thể UTBMTN

Típ nhày	Cổ trong	Ruột	Tế bào nhãn	Sai lệch tối thiểu	Tuyến nhung mao
Số BN nghiên cứu (145)	80	23	3	9	30
Số BN tử vong (43)	22	10	1	3	7
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	$44,16 \pm 2,76$	$36,33 \pm 5,00$	$36,50 \pm 10,25$	$31,57 \pm 5,60$	$44,35 \pm 3,9$
Tỉ lệ sống thêm ước tính (%)	54,6	44,1	50,0	57,1	73,5
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 2,843; Bậc tự do 4; p = 0,584					



Biểu đồ 3.12. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các biến thể UTBMTN

Nhận xét:

Trong 145 BN UTBMTN, đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 43 BN tử vong gồm: 80 BN UTBMTN cổ trong, tử vong: 22 BN, thời gian sống thêm trung bình $44,16 \pm 2,76$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier: 54,6%. Biến thể ruột có 23 BN, tử vong: 10 BN, thời gian sống thêm trung bình: $36,33 \pm 5,00$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 44,1%. Biến thể tế bào nhân: 3 BN, tử vong 1 BN, thời gian sống thêm trung bình $36,50 \pm 10,25$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 50%. Biến thể sai lệch tối thiểu: 9 BN, tử vong 3 BN, thời gian sống thêm trung bình $31,57 \pm 5,60$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 57,1%. Biến thể tuyến nhung mao: 30 BN, tử vong 7 BN, thời gian sống thêm trung bình $44,35 \pm 3,9$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 73,5%.

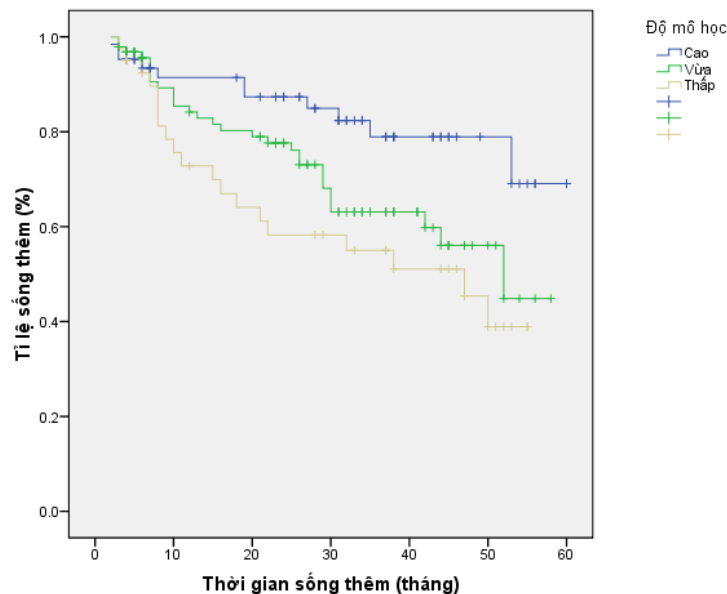
Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMTN giảm dần lần lượt là: biến thể tuyến nhung mao (73,5%), biến thể sai lệch tối thiểu (57,1%), tít cổ trong (54,6%), biến thể tế bào nhân (50%), biến thể ruột (44,1%). Có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê do $p > 0,05$.

3.8.5. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học

Kết quả về mối liên quan giữa thời gian sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMT CTC với độ mô học được trình bày tại bảng 3.15 và biểu đồ 3.13 sau:

Bảng 3.15. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học

Độ mô học	Biệt hóa cao	Biệt hóa vừa	Biệt hóa thấp
Số BN nghiên cứu (199)	63	95	41
Số BN tử vong (60)	11	30	19
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	50,49±2,57	41,28±2,39	34,56±3,49
Tỉ lệ sống thêm ước tính theo (%)	69,1	44,8	38,9
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 8,248; Bậc tự do 2; p = 0,04			



Biểu đồ 3.13. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học

Nhận xét:

Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, nhóm BN có độ mô học là biệt hóa cao: 63 BN, tử vong: 11 BN, thời gian sống thêm trung bình: $50,49 \pm 2,57$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier: 69,1%. Nhóm biệt hóa vừa: 95 BN, tử vong: 30 BN, thời gian sống thêm trung bình: $41,28 \pm 2,39$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 44,8%. Nhóm BN có độ biệt hóa thấp: 41 BN, tử vong: 19 BN, thời gian sống thêm trung bình: $34,56 \pm 3,49$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 38,9%.

Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của nhóm BN có độ mô học biệt hóa cao (69,2%) lớn hơn nhóm biệt hóa vừa (44,8%) và biệt hóa thấp (38,9%), sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$.

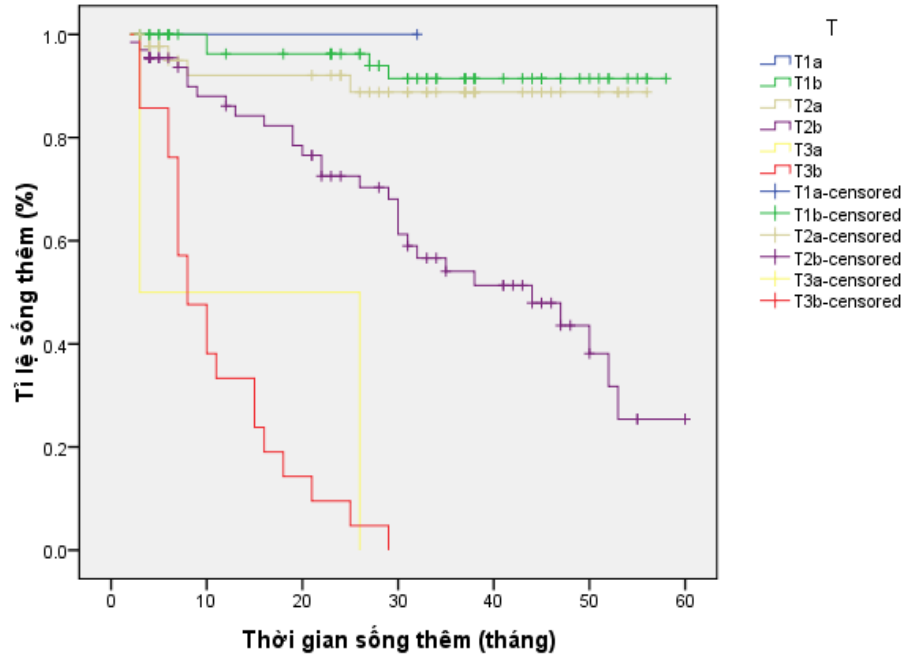
3.8.6. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với giai đoạn bệnh (TMN và FIGO)

3.8.6.1. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng u (T)

Kết quả về mối liên quan giữa thời gian sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMT CTC với tình trạng u (T) được trình bày tại bảng 3.16 và biểu đồ 3.14 sau:

Bảng 3.16. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng u

Tình trạng u (T)	T_{1a}	T_{1b}	T_{2a}	T_{2b}	T_{3a}	T_{3b}
Số BN nghiên cứu (199)	1	65	44	66	2	21
Số BN tử vong (60)	0	4	4	29	2	21
Tỉ lệ sống thêm (%)	100	91,5	88,8	25,4	0	0
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 151,485; Bậc tự do 5; p < 0,0001						



Biểu đồ 3.14. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng u

Nhận xét:

Trong 199 BN nghiên cứu gồm: T_{1a} , có 1 BN, đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, không tử vong, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị là tuyệt đối: 100%; T_{1b} có 65 BN, tử vong 4 BN, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier: 91,5%. T_{2a} có 44 BN, tử vong: 4 BN, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 88,8%; T_{2b} có 66 BN, tử vong: 29 BN, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 25,4%; T_{3a} có 2 BN, tử vong 2 BN, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 0%. T_{3b} có 21 BN, tử vong: 21 BN, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 0%.

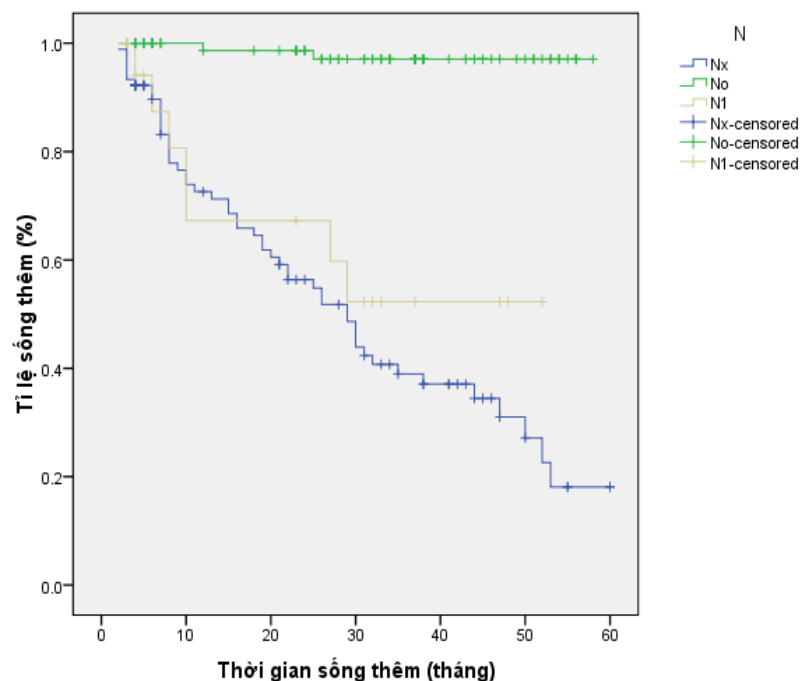
Tình trạng u càng khu trú, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị càng cao, sự khác biệt rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

3.8.6.2. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn hạch chậu (N)

Kết quả về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị của UTBMT CTC với tình trạng hạch chậu được trình bày tại bảng 3.17 và biểu đồ 3.15 sau:

Bảng 3.17. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn hạch chậu (N)

Tình trạng hạch	N_0	N_1	N_x
Số BN nghiên cứu (199)	90	18	91
Số BN tử vong (60)	2	7	51
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	56,862±0,797	33,894±5,211	30,876±2,425
Tỉ lệ sống thêm (%)	97,1	52,3	18,1
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 63,461; Bậc tự do 2; p < 0,0001			



Biểu đồ 3.15. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn hạch chậu (N)

Nhận xét:

Trong 199 BN nghiên cứu, đến thời điểm kết thúc nghiên cứu: không có tình trạng di căn hạch chậu (N_0) có 90 BN, tử vong: 2 BN, thời gian sống thêm trung bình: $56,862 \pm 0,797$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier: 97,1%; có tình trạng di căn hạch chậu (N_1) có 18 BN, tử vong: 7 BN, thời gian sống thêm trung bình: $33,894 \pm 5,211$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 52,3%; không rõ tình trạng hạch chậu (N_x) có 91 BN, tử vong: 51 BN, thời gian sống thêm trung bình: $30,876 \pm 2,425$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 18,1%.

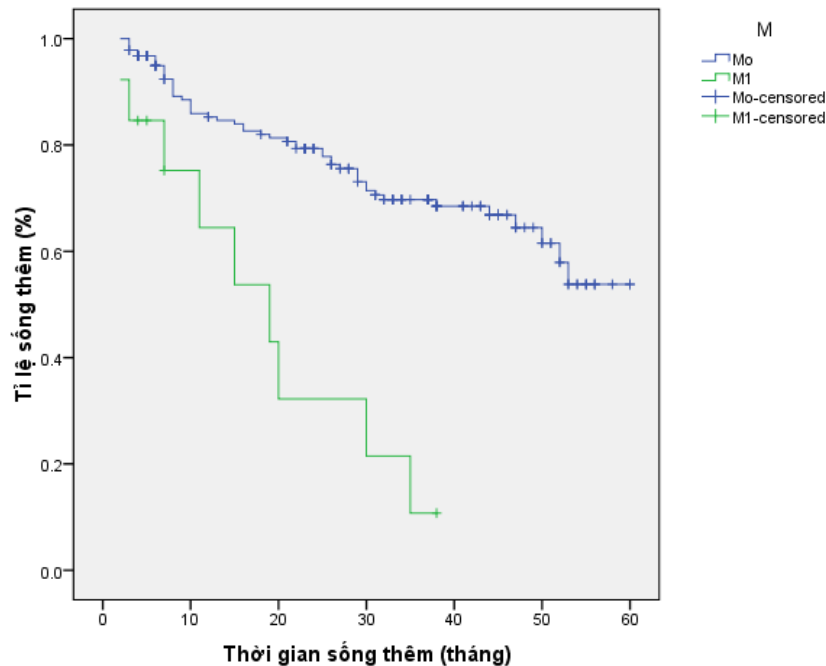
Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ở nhóm BN không di căn hạch chậu (97,1%) cao hơn các nhóm BN có di căn hạch chậu (52,3%) và không rõ tình trạng hạch chậu (18,3%). Sự khác biệt rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

3.8.6.3. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn xa (M)

Kết quả về mối liên quan giữa thời gian sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMT CTC với tình trạng di căn xa (M) được trình bày tại bảng 3.18 và biểu đồ 3.16 sau:

Bảng 3.18. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn xa (M)

Tình trạng di căn xa	M_0	M_1
Số BN nghiên cứu (199)	186	13
Số BN tử vong (60)	51	9
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	$44,966 \pm 1,727$	$19,094 \pm 3,682$
Tỉ lệ sống thêm (%)	53,8	10,7
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 19,956; Bậc tự do 1; $p < 0,0001$		



Biểu đồ 3.16. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với tình trạng di căn xa (M)

Nhận xét:

Trong 199 BN nghiên cứu: tình trạng không di căn xa (M_0): 186 BN, tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu tử vong: 51 BN, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier: 53,8%; tình trạng di căn xa (M_1): 13 BN, tử vong: 9 BN, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính: 10,7%.

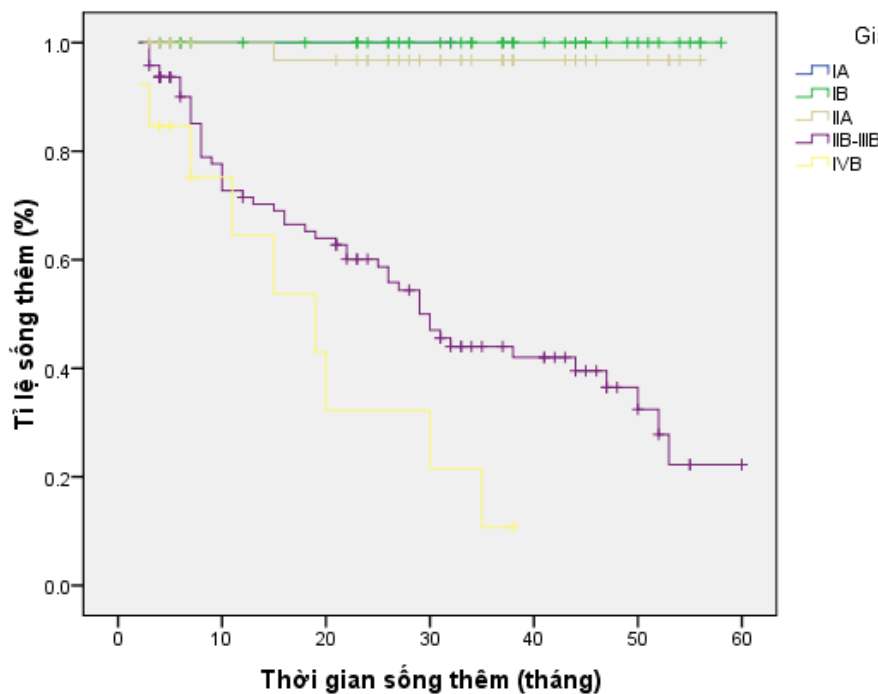
Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ở nhóm BN không có di căn xa (53,8%), cao hơn rất nhiều so với BN có di căn xa (10,7%). Sự khác biệt rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

3.8.6.4. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với giai đoạn bệnh (FIGO)

Kết quả về mối liên quan giữa thời gian sống thêm 5 năm sau điều trị của UTBMT CTC với GD bệnh (FIGO) được trình bày tại bảng 3.19 và biểu đồ 3.17 sau:

Bảng 3.19. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với giai đoạn bệnh (FIGO)

Giai đoạn	IA	IB	IIA	IIB-III B	IVB
Số BN nghiên cứu (199)	1	52	38	95	13
Số BN tử vong (60)	0	0	1	50	9
Thời gian sống thêm trung bình (tháng)			55,50±0	29,00±2,986	19,00±5,897
Tỉ lệ sống thêm 5 năm ước tính (%)	100	100	96,3	22,2	10,7
Kiểm định LogRank: Khi bình phương = 75,856; Bậc tự do 4; p < 0, 0001					



Biểu đồ 3.17. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với giai đoạn bệnh (FIGO)

Nhận xét:

Trong 199 BN, tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 60 BN tử vong. Bao gồm: GD IA: 1 BN, tử vong: 0, tỉ lệ sống thêm là tuyệt đối: 100%; GD IB: 52 BN, tử vong 0, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier là 100%; GD IIA: 38 BN, tử vong: 1 BN, thời gian sống thêm trung bình $55,50 \pm 0$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 96,3%; GD IIB-III B: 95 BN, số tử vong: 50 BN, thời gian sống thêm trung bình $29,00 \pm 2,986$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 22,2%; GD IV B: 13 BN, số tử vong: 9, thời gian sống thêm trung bình: $19,00 \pm 5,897$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị: 10,7%.

GD càng sớm, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị càng cao, sự khác biệt rất rõ rệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về phân bố ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo tuổi

Trong nghiên cứu này, tuổi bệnh nhân được tính theo năm dương lịch vào ngày kết luận chẩn đoán mô bệnh học. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 và biểu đồ 3.1 cho thấy: trong 199 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung được nghiên cứu, tuổi ít nhất là 29, tuổi cao nhất là 79, tuổi trung bình là $50,4 \pm 8,853$, nhóm ≥ 50 gặp 105 trường hợp (52, 8%), nhóm < 50 tuổi gặp 94 trường hợp (47,2%).

Dưới đây là bảng so sánh các độ tuổi mắc bệnh ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung trong luận án với các số liệu tương ứng của một số tác giả trong y văn.

Bảng 4.1. So sánh độ tuổi mắc bệnh ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung

Tên tác giả, năm nghiên cứu	n	Tuổi TB	Thấp nhất	Cao nhất
Lacey J.V (2003) và cộng sự [67]	124	46,2	24	82
Vivar D.A và cộng sự(2003) [18]	352	45	20	83
Park J.Y và cộng sự (2010) [48] (giai đoạn I-IIA)	222	46,4	24	73
Kim H.J và cộng sự (2014) [68]	171	40	20	85
Nghiên cứu này	199	50,4	29	79

Bảng 4.1. cho thấy: tuổi trung bình của 199 bệnh nhân trong luận án (50,4 tuổi) cao hơn so với độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong các nghiên cứu của tác giả khác (Lacey J.V, Vivar D.A, Park J.Y, Kim H.J) lần lượt: 46,2; 45; 46,4; 40 tuổi. Ngoại trừ nghiên cứu của Park J.Y tại Hàn Quốc trên các bệnh nhân ở giai đoạn sớm (I-IIA), trong các nghiên cứu còn lại, bệnh nhân đều ở tất cả các giai đoạn bệnh. Tuổi mắc bệnh sớm nhất trong

nghiên cứu của chúng tôi cũng cao nhất (29 tuổi). Điều này, có thể do các bệnh nhân được chẩn đoán được ở giai đoạn muộn hơn khi tuổi mắc bệnh được tính vào thời điểm có chẩn đoán mô bệnh học. Bệnh đã có trước đó nhưng không được chẩn đoán kịp thời, do quá trình sinh ung thư và phát triển ung thư cổ tử cung là một quá trình lâu dài trong vòng 20-30 năm hay lâu hơn nữa, đi từ tổn thương lành tính tới các tổn thương tiền ung thư rồi tới ung thư (từ ung thư tại chỗ, vi xâm nhập đến xâm nhập) [32],[69].

Có nhiều nghiên cứu về tuổi mắc bệnh trung bình của ung thư biểu mô cổ tử cung nói chung ở Việt Nam, bao gồm cả ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tuyến vảy như của Đặng Phương Loan: 51,4 tuổi [3]; Nguyễn Thúy Hương: 51,12 tuổi [26]; Ngô Thị Tính: 51,8 tuổi [22]; Nguyễn Quốc trực và cộng sự: 50 tuổi [70]. Riêng Nguyễn Văn Tuyên (2008) nghiên cứu trên ung thư biểu mô cổ tử cung giai đoạn sớm (IB-IIA), độ tuổi trung bình thấp hơn hẳn: 47,3 tuổi [24], Nguyễn Tiến Quang (2014), nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư biểu mô cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB cho thấy tuổi trung bình cao hơn (53,2 tuổi) [21]. Như vậy, tuổi trung bình của ung thư biểu mô tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi (50,4 tuổi) và tuổi trung bình các bệnh nhân mắc ung thư biểu mô cổ tử cung nói chung của các nghiên cứu ở Việt Nam không có sự khác biệt đáng kể. Cũng như các tác giả trên, lứa tuổi mắc bệnh hay gặp nhất là từ 40-59 tuổi. Biểu đồ 3.1a cho thấy tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi cao nhất vẫn ở độ tuổi sắp mãn kinh (45-55 tuổi) [71], sau đó giảm đột ngột theo tuổi tăng lên [72].

Một số tác giả đều nhận thấy độ tuổi mắc bệnh ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung ngày càng trẻ hơn và tỉ lệ ngày càng tăng so với ung thư biểu mô vảy. Chúng tôi chưa lý giải được nguyên nhân chính thức: có thể ngày nay tuổi trẻ có nhiều bạn tình hơn nên tăng nguy cơ nhiễm HPV hoặc do hút thuốc lá nhiều hơn (một trong các yếu tố liên quan nhiều đến ung thư biểu mô tuyến

cổ tử cung hơn so với ung thư biểu mô vảy) [5],[6],[7],[48]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu này cao hơn các nghiên cứu khác của nước ngoài (bảng 4.1), có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu đến khám muộn và chưa được sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung bằng test PAP. Cũng có thể test PAP truyền thống ít hiệu quả hơn trong lĩnh vực ung thư biểu mô tuyến so với ung thư biểu mô vảy [9],[73]. Phương pháp ThinPrep PAP test có thể khắc phục phần nào nhược điểm này [74] nhưng chỉ mới được áp dụng vào Việt Nam và chưa được phổ biến rộng khắp do giá thành quá cao. Phương pháp ThinPrep trong phát hiện ung thư cổ tử cung nói chung còn làm tăng độ nhạy trong việc phát hiện ung thư biểu mô tuyến 73%, giảm tỉ lệ tế bào biểu mô tuyến không điển hình (AGUS) và giảm tỉ lệ âm tính giả 48% [74].

4.2. Về kết quả xác định các típ và phân bố các típ mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung

Nghiên cứu tiến hành định típ mô bệnh học trên 199 trường hợp ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung là một số lượng tương đối lớn. Trên thực tế, ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung tuy có tăng về số lượng, song so với ung thư biểu mô vảy cổ tử cung thì thấp hơn rất nhiều về tỉ lệ tương đối [5]. Trong mẫu nghiên cứu được lấy trong 4 năm (2009-2012) tại Bệnh viện K Trung ương, một cơ sở chẩn đoán và điều trị ung thư lớn nhất Miền Bắc Việt Nam, hàng năm có hàng nghìn trường hợp ung thư cổ tử cung nhập viện điều trị. Các tiêu bản và khối nén được lưu trữ cẩn thận tại Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện K trung ương, trừ một số ít trường hợp tiêu bản chưa thật chuẩn, các khối nén tương ứng được cất nộm lại tại Bộ môn Giải phẫu bệnh-Tế bào Bệnh học, Trường Đại học Y Hà Nội để đảm bảo việc chẩn đoán và định típ mô bệnh học (theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2003) được thuận lợi và chính xác.

Trên thực tế, số trường hợp ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung được chẩn đoán tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K Trung ương trong 4 năm (2009-2012) nêu trên là hơn 400 trường hợp nhưng chúng tôi chỉ lấy 199 mẫu của các bệnh nhân được điều trị nội trú đơn thuần về bệnh này và loại trừ các trường hợp có kèm theo các bệnh ung thư khác như: ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư đại trực tràng...v.v. đã xâm lấn hoặc di căn đến cổ tử cung (không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu).

Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung trong hầu hết các trường hợp, chỉ cần nhuộm HE thường quy là đủ. Khi phân tít hay biến thể, cần nhuộm thêm PAS để xác định chất nhày.

Tiêu bản cần đạt yêu cầu nghiên cứu như: mảnh cắt phải mỏng, đủ lớn, thấy rõ nhân và bào tương, các bào quan và các thành phần đi kèm như chất nhày (nếu có), để có thể phân loại mô bệnh học và độ mô học. Các tít mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung rất đa dạng và phức tạp vì có nhiều biến thể nên có thể gây nhầm lẫn giữa các tít nếu tiêu bản không đạt yêu cầu hay không đọc một cách kỹ càng. Để có kết luận mô bệnh học và độ mô học chính xác, nghiên cứu sinh đọc kỹ trước, cán bộ hướng dẫn duyệt lại và hội chẩn khi cần thiết.

4.2.1. Về phân loại mô bệnh học

Chúng tôi xác định các tít mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2003. Cho dù phân loại nào, cũng phải đảm bảo sự chính xác cần thiết, để áp dụng, bao quát được hết các trường hợp, đồng thời được ứng dụng phục vụ lâm sàng [37]. Để làm rõ cách phân loại này, chúng tôi xin bàn luận kỹ về cách phân loại và so sánh với phân loại trước (của WHO 1979).

Sau hai đợt hội thảo kỹ lưỡng (Từ ngày 12-16/01/2002 và ngày 16-20/03/2002) tại Lyon nước Pháp, các nhà khoa học nhất trí và thống nhất

phân loại các u của vú và cơ quan sinh dục nữ. Theo yêu cầu của WHO, Tavassoli A.F, Dervilee P cùng nhiều cộng sự được phân công biên soạn và cho xuất bản cuốn sách “Giải phẫu bệnh và gen học các u của vú và bộ phận sinh dục nữ” [75] trong đó có phân loại u và các tổn thương khác của cổ tử cung. Đặc biệt là phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung được áp dụng trong nghiên cứu này. Phân loại này có nhiều thay đổi và khác biệt so với phân loại trước của WHO (năm 1979), nhằm đáp ứng các yêu cầu thực tế khi thực hành và phục vụ việc điều trị.

Phân loại của Rosai và Ackerman năm 2004 gần trùng với phân loại của WHO năm 2003. Các phân loại trong Anderson’s Pathology, của WHO năm 1979 đều không đầy đủ nhưng nếu so sánh với phân loại của Kurman R.J và cộng sự thì không có sự thay đổi lớn [29],[76], phân loại cũng có các típ tương tự song cách sắp xếp vào các típ có sự khác nhau. Có thể nói, phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến của WHO năm 2003 là bản sửa đổi, thống nhất các phân loại của Kurman R.J và cộng sự, đã được áp dụng tại Việt Nam từ lâu [4],[76]. Để làm sáng tỏ thêm cách phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung của WHO năm 2003 và áp dụng thực tế trong nghiên cứu này, chúng tôi xin so sánh phân loại mô bệnh học của WHO năm 2003 với của WHO năm 1979 như sau:

Theo phân loại của WHO năm 2003, ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung được định nghĩa như sau: Ung thư biểu mô tuyến là một ung thư biểu mô cho thấy biệt hóa tuyến [38].

Định nghĩa này đã làm thay đổi hẳn khái niệm năm 1979, cho ung thư biểu mô tuyến là sự biến đổi ác tính của biểu mô trụ phủ hoặc biểu mô tuyến cổ tử cung. Như vậy, với khái niệm này, mọi ung thư biểu mô có biệt hóa tuyến đều được xếp vào ung thư biểu mô tuyến cho dù u được phát sinh bất kỳ từ nguồn gốc nào (bao hàm cả ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận vốn

xuất phát từ những vết tích của trung thận và hầu như nằm thành bên sau của cổ tử cung).

Phân loại của WHO năm 1979 chỉ có 5 típ; ung thư biểu mô tuyến: cổ trong, tế bào sáng (dạng trung thận), dạng nội mạc tử cung, dạng tuyến nang, tuyến vảy. Theo phân loại của WHO 2003 thì ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung gồm 8 típ: ung thư biểu mô tuyến không định rõ khác được (NOS) và các típ nhày, dạng nội mạc tử cung, thanh dịch, tế bào sáng, dạng trung thận, mới xâm nhập và tại chỗ. Riêng ung thư biểu mô tuyến nhày có típ cổ trong và 4 biến thể: ruột, tế bào nhẵn, sai lệch tối thiểu và tuyến nhung mao. Đặc biệt, phân loại mới của WHO năm 2003 đã đưa ra các tiêu chuẩn rất rõ ràng để chẩn đoán các típ và có mã số bệnh riêng. Phân loại cũng phân biệt rõ típ tế bào sáng và dạng trung thận vì có nhiều đặc điểm khác nhau về mô học, dịch tế và tiên lượng bệnh..., đồng thời xếp ung thư biểu mô tuyến vảy riêng, có mã số khác và không thuộc nhóm ung thư biểu mô tuyến nữa.

Phân loại của WHO năm 1979 cho rằng ung thư biểu mô tuyến nhày là một biến thể hiếm của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, trong đó một lượng chất nhày thấy rõ bằng mắt thường [37]. Phân loại WHO 2003 định nghĩa ung thư biểu mô tuyến nhày là ung thư biểu mô tuyến, có ít nhất một số tế bào chứa một lượng chất nhày từ vừa đến nhiều trong bào tương. Từ khái niệm này, phân loại đã đưa tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến nhày từ hiếm sang chiếm đa số trong các chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến. Phân loại ung thư biểu mô tuyến nhày gồm típ cổ trong và 4 biến thể (ruột, tế bào nhẵn, sai lệch tối thiểu và tuyến nhung mao) nhằm bao quát hết các trường hợp có thể gặp hình ảnh mô bệnh học trong thực tế. Các biến thể này có thể chẩn đoán được qua nhuộm HE thường quy và/hoặc PAS và có mã số riêng.

Phân loại của WHO 2003 phân biệt rõ, ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng với ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận (phân loại năm 1979 chỉ coi là một loại), có tiêu chuẩn chẩn đoán riêng và có mã số riêng: ung thư biểu mô tế bào sáng mã số 8310/3, ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận, mã số

9110/3, được lý giải khác nhau hoàn toàn về đặc điểm mô bệnh học, nguồn gốc, dịch tễ, tiên lượng bệnh...v.v.

Phân loại mới tách hẳn ung thư biểu mô tuyến vảy sang nhóm khác, đồng thời thêm típ ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập đồng nghĩa với ung thư biểu mô vi xâm nhập, dựa trên khái niệm là một tân sản dạng tuyến trong đó phạm vi xâm lấn mô đệm là quá nhỏ khiến nguy cơ di căn hạch vùng là không đáng kể, nhằm mục đích phục vụ việc chẩn đoán lâm sàng ở giai đoạn sớm (IA). Hơn nữa, phân loại 2003 có thêm típ mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến tại chỗ, tương đương với giai đoạn 0 trên lâm sàng với định nghĩa: là tổn thương trong đó các tuyến nằm ở vị trí bình thường được thay thế một phần hay toàn bộ bằng các tế bào biểu mô ác tính, trong trường hợp đầu, bờ của tổn thương rất rõ [38].

Nói tóm lại, phân loại ung thư biểu mô tuyến của WHO năm 2003 gồm 8 típ trong đó ung thư biểu mô tuyến nhày có típ cổ trong và 4 biến thể nói trên. Với tinh thần đó, chúng tôi áp dụng vào phân loại 199 trường hợp trong mẫu nghiên cứu để có kết quả ở bảng 3.2 và biểu đồ 3.2, cụ thể là ung thư biểu mô tuyến nhày: 145 trường hợp (72,9%), ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung: 35 trường hợp (17,6%), ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng: 18 trường hợp (9%), ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập: 1 trường hợp (0,5%). Không gặp trường hợp nào ung thư biểu mô tuyến không định rõ khác được (NOS) hoặc thuộc các típ thanh dịch, dạng trung thận và tại chỗ.

Theo Yamuchi M và cộng sự [77], trong số 79 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, tỉ lệ các típ như sau: nhày: 72,5%, dạng nội mạc tử cung: 24,0%, tế bào sáng: 3,5% và cũng không gặp các típ còn lại. Tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến nhày trong nghiên cứu của chúng tôi (72,9%) cũng gần với tỉ lệ tương ứng của Yamuchi M và cộng sự (72,5%) nhưng tỉ lệ dạng nội mạc tử cung có tỉ lệ thấp hơn của Yamuchi M và cộng sự : 17,6% so với 24% và tỉ lệ tế bào sáng lại có tỉ lệ cao hơn: 9% so với 3,5%. Số bệnh nhân nghiên cứu của Yamuchi M và cộng sự (79) ít hơn của chúng tôi (199).

Một điều đáng tiếc trong luận án này là: khi kết thúc nghiên cứu và viết xong luận án lần đầu tiên thì phân loại mô bệnh học sửa đổi về các u bộ phận sinh dục nữ của Tổ chức Y tế Thế giới mới ra đời (năm 2014) [78]. Đối với ung thư biểu mô tuyến xâm nhập cổ tử cung phân loại có thay đổi đáng kể và phân ra các tí: ung thư biểu mô tuyến cổ trong thông thường, ung thư biểu mô nhày không định rõ khác được (gồm các tí: dạ dày, ruột và tế bào nhày), ung thư biểu mô tuyến nhung mao, ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung, ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô thanh dịch, ung thư biểu mô dạng trung thận và ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp với biểu mô thần kinh nội tiết. Tuy nhiên, định nghĩa ung thư biểu mô tuyến xâm nhập vẫn không có gì thay đổi so với định nghĩa năm 2003, các tiêu chuẩn chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung xâm nhập vẫn tương tự được áp dụng cho các trường hợp trong nghiên cứu này [79].

4.2.2. Về ung thư biểu mô tuyến nhày

Là ung thư biểu mô tuyến có ít nhất một số tế bào chứa chất nhày từ trung bình đến nhiều trong bào tương. Theo Tổ chức Y Tế Thế giới [38], ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm tỉ lệ 70%. Đoàn Văn Khương trong 2 nghiên cứu trước, cho kết quả về tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến nhày là 71,1% và 77% [4],[80]. Còn Park J.Y và cộng sự lại thấy tỉ lệ tương ứng rất cao (91%) [48].

Các tác giả tuy đều thống nhất cách phân loại của WHO năm 2003 nhưng có những kết quả khác nhau về tỉ lệ. Tuy nhiên, ung thư biểu mô tuyến nhày luôn chiếm đa số như ở luận án này (72,9%). Chính vì lý do đó, trước một chẩn đoán ung thư cổ tử cung loại tuyến, việc đầu tiên cần xác định là có phải tí nhày hay không? Trên tiêu bản nhuộm HE, có thể nhận thấy chất nhày ở ngoài tế bào là những vùng sáng không đều, không bắt màu thuốc nhuộm. Chất nhày trong bào tương có thể nhận thấy qua các hốc sáng, hay mật độ sáng không đều, thường nằm ở cực ngọn của tế bào u (đây là tiêu chuẩn để chẩn đoán tí nhày). Trong một số trường hợp cần thiết, chúng tôi tiến hành nhuộm PAS để xác định cho chắc chắn. Các trường hợp chỉ có chất

nhày ngoài tế bào thì chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến nhày chưa chắc chắn vì chất nhày có thể ở tuyến lành nơi khác tới (xem ảnh 3.1, 3.2).

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy: trong 145 trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhày, các típ được phân bố như sau: cổ trong: 80 trường hợp (55,2%), biến thể ruột: 23 trường hợp (15,9%), biến thể tế bào nhân: 3 trường hợp (2,2%), biến thể sai lệch tối thiểu: 9 trường hợp (6,2%), biến thể tuyến nhung mao: 30 trường hợp (20,7%). Trong một nghiên cứu tương tự trên 88 trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhày cổ tử cung tại Trung Quốc, Zeng S.Y và cộng sự [81] cho kết quả: cổ trong: 79%, biến thể ruột: 2,3%, biến thể tế bào nhân: 0, biến thể sai lệch tối thiểu: 12,5%, biến thể tuyến nhung mao: 5,7%. Hai nhóm kết quả trên cho thấy có sự khác nhau về tỉ lệ các típ vi thể, song típ cổ trong luôn chiếm tỉ lệ cao nhất.

4.2.2.1. Về ung thư biểu mô tuyến nhày cổ trong

Ung thư biểu mô tuyến nhày cổ trong cổ tử cung có các tế bào u giống tế bào cổ trong cổ tử cung [38]. Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3, ung thư biểu mô tuyến nhày cổ trong có 80 trường hợp (chiếm 55,2% các ung thư biểu mô tuyến nhày). Các tế bào u không những giống về hình dáng tế bào mà cách sắp xếp cũng gợi hình ảnh của biểu mô cổ trong cổ tử cung. Chúng tôi gặp chủ yếu là các thành phần tuyến sắp xếp lộn xộn, nhiều tuyến dài ngắn khác nhau, có chỗ cách đoạn, nằm giữa các ổ nhày. Nhân tế bào u thường nằm cực đáy tế bào, nhân không đều nhau, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân nổi rõ (xem ảnh 3.2, 3.4).

4.2.2.2. Về ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể ruột

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3 cho thấy: ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể ruột gặp 23 trường hợp (chiếm 15,9% ung thư biểu mô tuyến nhày). Với tiêu chuẩn là ung thư biểu mô tuyến nhày có các thành phần u giống ung thư biểu mô tuyến của đại tràng, chúng tôi đã xác định típ qua nhuộm HE đồng thời với nhuộm PAS để nhìn rõ các tế bào chén. Nhuộm HE ở vật kính nhỏ ung thư biểu mô tuyến nhày giống típ dạng nội mạc tử cung: cũng gồm các tuyến tạo lòng ống và các tế bào trụ giả tầng, phủ các nhú các tuyến và có

các điểm sáng như ung thư biểu mô tuyến của đại tràng (xem ảnh 3.9). Ở vật kính lớn, có thể nhìn rõ các tế bào chế nhày loại tế bào chén đặc biệt khi nhuộm PAS có thể phân biệt rõ hơn với típ dạng nội mạc tử cung (xem ảnh 3.10 và 3.11). Các tế bào u trong biến thể ruột thường cao hơn trong típ dạng nội mạc tử cung và đứng thưa hơn. Các tế bào chén đứng xen kẽ trong các tế bào hình trụ khác chứa chất nhày ở cực ngọn tế bào và trong lòng các tuyến, cũng chứa chất nhày. Theo Barbu I và cộng sự tỉ lệ biến thể ruột chiếm 6% trong ung thư biểu mô tuyến nhày [15]. Còn theo Đoàn Văn Khương, trong các nghiên cứu trước, các tỉ lệ tương ứng lần lượt là: 9% và 9,8% [4],[80]. Theo Raspollini M.R và cộng sự [82], trong một số trường hợp cần thiết, cần chẩn đoán phân biệt biến thể ruột với ung thư của đại trực tràng xâm lấn hoặc di căn đến cổ tử cung bằng hóa mô miễn dịch. Nghiên cứu của chúng tôi không nhuộm phân biệt do đã có chẩn đoán lâm sàng rõ ràng và không có u đại trực tràng trên các bệnh nhân nghiên cứu.

4.2.2.3. Về ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể tế bào nhẫn

Theo bảng 3.3, ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể tế bào nhẫn gặp 3 trường hợp (chiếm 2,2% ung thư biểu mô tuyến nhày). Nhuộm HE có thể thấy tế bào u hình tròn hoặc elíp, chứa chất nhày chiếm gần hết bào tương, đẩy nhân mảnh nằm lệch một bên, tạo hình ảnh chiếc nhẫn (giống tế bào nhẫn trong ung thư dạ dày). Các tế bào nhẫn thường tập trung thành ổ trong mô đệm có chất nhày (xem ảnh 3.12). Nếu tế bào nhẫn ít, mảnh bệnh phẩm nhỏ, hình ảnh này nhiều khi nhầm với ung thư biểu mô tuyến vảy [83] vì ở loại ung thư sau cũng có mô ung thư biểu mô tuyến kèm theo các tế bào dạng vảy có bào tương rộng, giống tế bào nhẫn. Để khẳng định, chúng tôi nhuộm chất nhày bằng PAS ở cả 3 trường hợp: kết quả rõ ràng hơn, tế bào nhẫn tuy có ít vẫn xác định được (xem ảnh 3.13).

Ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể tế bào nhẫn hiếm gặp, y văn thường nêu một [83],[84],[85] đến hai trường hợp [39]. Ví dụ: Giordano G và cộng sự [85], năm 2012, tiến hành nghiên cứu kỹ trên một bệnh nhân 45 tuổi bị ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể tế bào nhẫn. Tác giả đã chẩn đoán típ

này trên nhuộm HE đồng thời nhuộm hóa mô miễn dịch với mục đích nghiên cứu xác định típ chính xác hơn. Kết quả là CEA dương tính, Vimentin âm tính và Estrogen âm tính. Ba trường hợp ung thư biểu mô tuyến biến thể tế bào nhẵn trong luận án này là con số tương đối lớn so với số lượng nghiên cứu ung thư biểu mô tuyến nói chung (199 bệnh nhân). Chúng tôi cũng không đi sâu vào nhuộm hóa mô miễn dịch các trường hợp này vì mục tiêu đặt ra chỉ là xác định được típ mô bệnh học.

4.2.2.4. Về ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể sai lệch tối thiểu

Bảng 3.3 cho thấy ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể sai lệch tối thiểu gặp 9 trường hợp (chiếm 6,2% ung thư biểu mô tuyến nhày). Với tiêu chuẩn là ung thư biểu mô tuyến nhày biệt hóa cao, u được tạo nên bởi các tuyến gần như bình thường (xem ảnh 3.14). Theo Kaminski P.F và cộng sự [54], tỉ lệ loại trên là 1-3% còn theo Kurman R.J và cộng sự [29] là 4%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao hơn, phải chăng do chẩn đoán nhầm với các tổn thương lành tính như quá sản tuyến lành tính, bệnh cổ trong, u cơ tuyến típ cổ trong [38],[86]? Chúng tôi đã tiến hành đối chiếu với lâm sàng, cả 9 trường hợp đều được xác chẩn là ung thư cổ tử cung xâm nhập, có mô bệnh học xác chẩn (xem ảnh 3.15 và 3.16). Đoàn Văn Khương, trong 2 nghiên cứu trước đều cho kết quả ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể sai lệch tối thiểu là 4% và 5,9% (trong 87 và 71 trường hợp) [4],[80] nhưng số lượng nghiên cứu không nhiều bằng nghiên cứu này (199 trường hợp). Nghiên cứu mới đây (năm 2013) của Zeng S.Y và cộng sự [81] cũng cho kết quả về tỉ lệ biến thể sai lệch tối thiểu cũng rất cao (12,5%) trong 88 trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhày. Trong các trường hợp không rõ ràng về lâm sàng, có thể dùng hóa mô miễn dịch để phân biệt. CEA thường âm tính trong các trường hợp giả lành tính như quá sản các tuyến nhỏ. Trái ngược với tế bào cổ trong bình thường, một số tế bào của ung thư biểu mô típ sai lệch tối thiểu phản ứng với các hóc môn peptid của tụy-dạ dày-ruột, serotonin nhưng không phản ứng

miễn dịch với các thụ thể Estrogen, Progesteron và CA 125, P16 cũng là dấu ấn để xác định UTBMT CTC [38].

4.2.2.5. Về ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể tuyến nhung mao

Bảng 3.3. cho thấy: có 30 trường hợp (chiếm 20,7% các ung thư biểu mô tuyến nhày). Chẩn đoán biến thể này khi ung thư biểu mô tuyến nhày có thành phần u giống tuyến nhung mao của đại tràng [38]. Nhuộm HE, thấy các cấu trúc nhú đặc biệt các nhú bậc một và bậc hai tạo hình ảnh lá dương xỉ (trước đây gọi là ung thư biểu mô tuyến nhú biệt hóa cao) với các tế bào hình trụ có nhân thô, hạt nhân nổi rõ, xếp lộn xộn thành nhiều tầng trên trục liên kết có các mạch máu nuôi dưỡng. Đôi khi các nhú nằm chơi voi giữa đám nhày hoặc lẫn vào mô đệm xơ, ở vật kính nhỏ, nhiều khi nhầm với típ dạng nội mạc tử cung, cần nhuộm chất nhày để phân biệt, nếu âm tính, coi như là típ dạng nội mạc tử cung [87] (xem ảnh 3.17-3.21). So sánh với các nghiên cứu trước đó của Đoàn Văn Khương, ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể tuyến nhung mao có tỉ lệ: 10,5% và 11,8% [4],[80], cao hơn tỉ lệ tương ứng của Kim H.J và cộng sự 5,7% [68] và trong luận án này, còn cao hơn nữa (20,7%). Biến thể tuyến nhung mao thường gặp ở phụ nữ trẻ và theo y văn có liên quan đến thuốc tránh thai đường uống [87],[88],[89]. Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm hiểu các phụ nữ này có dùng thuốc tránh thai đường uống hay không. Trên thực tế, các u không xâm lấn là biểu mẫu của ung thư biểu mô tuyến nhú tại chỗ, thường kết hợp với CIN hoặc ung thư biểu mô tại chỗ, hiếm có di căn hạch [87].

4.2.3. Về ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung

Bảng 3.2 cho thấy: ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung gặp 35 trường hợp (chiếm 17,6% ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung). Chẩn đoán típ này khi có thành phần u giống ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc của nội mạc tử cung [38] (các tế bào ung thư biểu mô tuyến xếp kế tiếp, xít vào nhau, mô đệm rất ít). Theo WHO, tỉ lệ típ này chiếm 30% các ung thư biểu mô

tuyến [38]; theo Park J.Y và cộng sự là 6,3% [48], còn theo Đoàn Văn Khương trong các nghiên cứu trước là: 13,8% và 15,4% [4],[80]. Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến tụy dạng nội mạc tử cung trong luận án này (17,6%) cao hơn tỷ lệ tương ứng của Park J.Y và cộng sự (6,3%) nhưng thấp hơn tỷ lệ tương ứng của WHO (30%). Các tác giả đưa ra tỷ lệ khác nhau nhưng không vượt quá 30% mặc dù đều thống nhất về cách phân loại theo WHO năm 2003. Cũng theo WHO [38], có thể nhầm lẫn tụy ung thư biểu mô tuyến tụy dạng nội mạc tử cung với tụy nhày cổ trong khi tụy này biệt hóa cao và có ít chất nhày nội bào. Điều đó có nghĩa là phải xác định chắc chắn tụy nhày khi tụy cổ trong biệt hóa cao. Chính vì lý do đó, chúng tôi đã nhuộm xác định chất nhày trong hầu hết các trường hợp. Ngoài ra, hình ảnh mô bệnh học của tụy ung thư biểu mô tuyến tụy dạng nội mạc tử cung của cổ tử cung rất giống tụy ung thư biểu mô tuyến tụy dạng nội mạc tử cung của nội mạc tử cung lan xuống cổ tử cung. Nhờ hóa mô miễn dịch cho phép phân biệt được hai loại u này. U có thụ thể Estrogen (ER) dương tính, Vimentin dương tính và kháng nguyên ung thư phôi (CEA) âm tính thì hầu như chắc chắn là của nội mạc tử cung. Trong khi đó, u của cổ tử cung rất giống ung thư nội mạc tử cung thì thụ thể ER âm tính, Vimentin âm tính và CEA dương tính. Chỉ số tăng Ki-67 từ vừa đến cao cũng hướng đến u của cổ tử cung nhưng không cần thiết phải nhuộm trong các trường hợp bệnh cảnh lâm sàng đã rõ [11],[38],[90]. Trong nghiên cứu này, với 35 trường hợp ung thư biểu mô tuyến tụy dạng nội mạc tử cung với bệnh cảnh lâm sàng rõ ràng vì vậy chúng tôi không cần nhuộm hóa mô miễn dịch để phân biệt với ung thư của nội mạc tử cung.

4.2.4. Về ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 cho thấy: ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng gặp 18 trường hợp (chiếm 9% ung thư biểu mô tuyến). Tiêu chuẩn chẩn đoán: các thành phần u chủ yếu là các tế bào sáng có thể sắp xếp theo kiểu đặc, nang ống nhỏ hay nhú hoặc cả ba kiểu [38]. Các tế bào có bào tương sáng, thường có hình đầu đinh (hobnail), các hạt nhân thường nổi rõ, nhuộm PAS âm tính. Các ống nhỏ thường được lợp một lớp tế bào có vẻ lành tính (xem

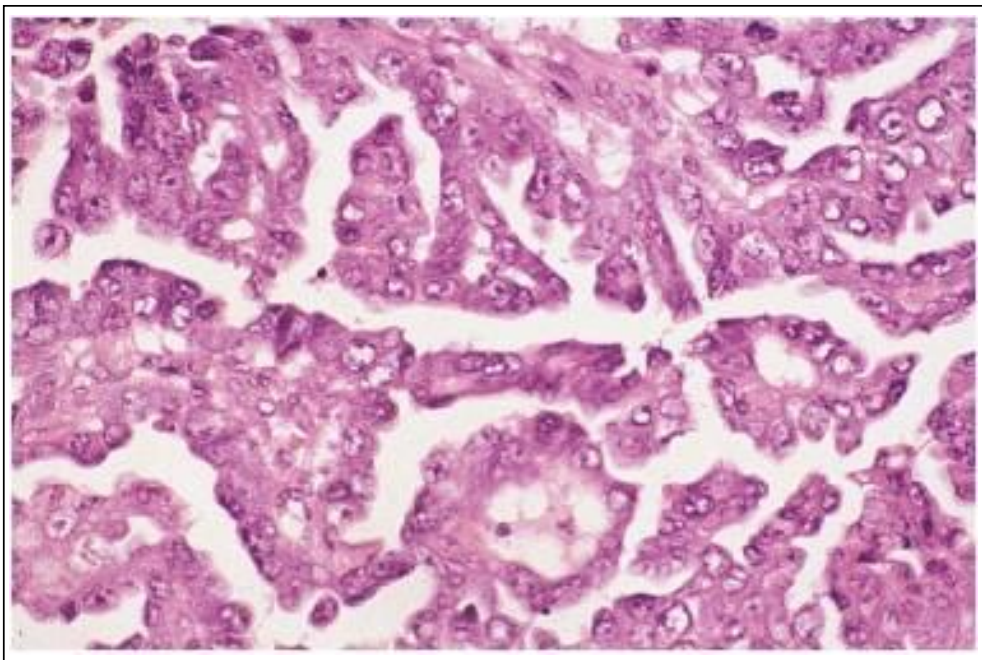
ảnh 3.25-3.27). Hình ảnh vi thể này giống ung thư biểu mô tế bào sáng của âm đạo, buồng trứng, nội mạc tử cung nơi tiếp tế bào sáng hay gặp hơn [38],[90]. Theo Noller K.L và cộng sự [91], ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng chiếm khoảng 4% ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, theo Ferrandina G và cộng sự [92] tỉ lệ tiếp này là 4-9% còn theo Đoàn Văn Khương trong hai nghiên cứu trước, tỉ lệ ung thư biểu mô tế bào sáng là 5,7% và 7% [4],[80]. Jiang X và cộng sự, cho thấy tỉ lệ ung thư biểu mô tế bào sáng là 15,2% trong 211 trường hợp ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung [93]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả (9%) tương tự như nhận định của Ferrandina G (4-9%) và có tỉ lệ thấp hơn so với tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Jiang X và cộng sự (15,2%).

Mối liên quan giữa ung thư biểu mô tế bào sáng ở đường sinh dục nữ nói chung, ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng cổ tử cung nói riêng với các phụ nữ có tiền sử tiếp xúc với diethylstilbestrol (DES) được Herbst A.L và cộng sự mô tả lần đầu tiên năm 1971 [94]. Hai phần ba các trường hợp ung thư biểu mô tế bào sáng xảy ra ở những phụ nữ có tiền sử tiếp xúc với DES hoặc một chất có liên quan [95]. Nghiên cứu quan sát mới đây (2014) của Zhu C và cộng sự [96] cho thấy có tăng đột biến ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng cổ tử cung ở phụ nữ được sinh ra trong giai đoạn từ 1940-1970, khi hàng triệu bà mẹ mang thai đã sử dụng DES có trong thành phần của Estrogen tổng hợp dùng cho các phụ nữ này. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rõ hơn các mối liên quan chặt chẽ giữa DES với ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng của cổ tử cung và âm đạo [93], [97],[98]. Sự mất ổn định của bộ gen được coi như cơ chế sinh ung thư liên quan đến DES [99]. Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm hiểu được mối liên quan này.

4.2.5. Về ung thư biểu mô tuyến thanh dịch

Kết quả của bảng 3.2 cho thấy: trong 199 trường hợp ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung được nghiên cứu, không có một trường hợp nào là ung thư biểu mô tuyến thanh dịch nào.

Kaplan E.J và cộng sự [100] báo cáo một trường hợp bệnh có tính chất gia đình (bệnh nhân và người chị của cặp sinh đôi cùng trứng và mẹ đều bị ung thư biểu mô tuyến thanh dịch đường sinh dục) và nhận định: đây là biến thể rất hiếm gặp. Đoàn Văn Khương, trong hai nghiên cứu trước tại Bệnh viện K Trung ương cũng không gặp trường hợp nào [4],[80]. Về mặt lý thuyết, ung thư biểu mô tuyến thanh dịch có hình ảnh giống ung thư biểu mô tuyến thanh dịch của buồng trứng: bao gồm các nhú, các chồi và có sự hiện diện các thể cát [38] (xem ảnh 4.1).



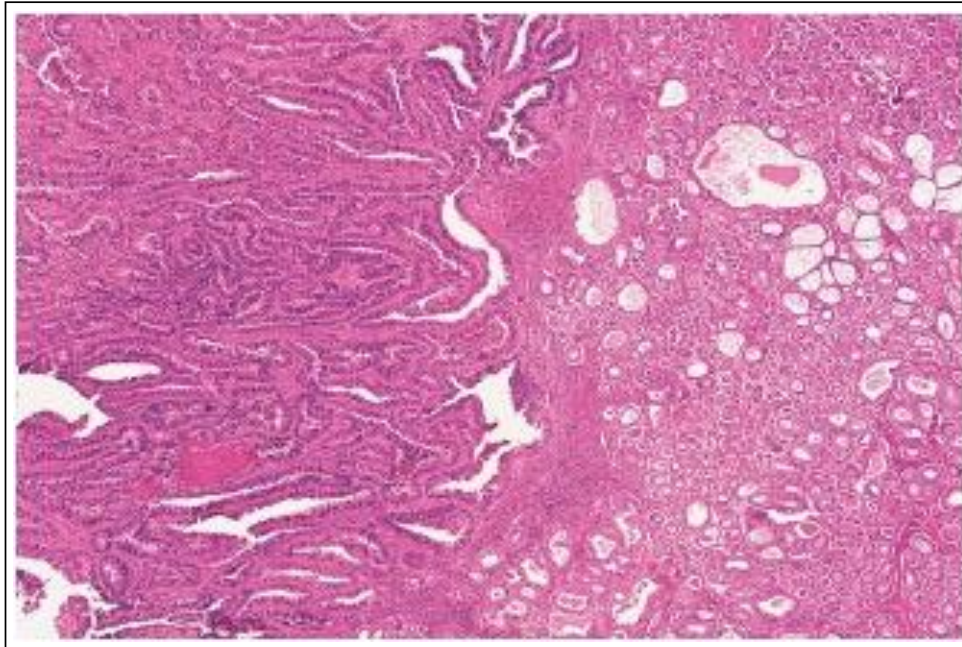
Ảnh 4.1. Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch cổ tử cung [101]

Khi chẩn đoán típ này, phải loại trừ các trường hợp u từ tử cung hay buồng trứng lan xuống [38]. Một nghiên cứu trong năm 2012 của Togami S. và cộng sự [20] đã tổng kết được 12 trường hợp ở các giai đoạn bệnh khác nhau nhưng không thấy mối liên quan mang tính chất gia đình.

4.2.6. Về ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận

Bảng 3.2 cho thấy: trong nghiên cứu không gặp một trường hợp nào là ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận. Phân loại trước của WHO (1979) xếp típ này cùng nhóm với ung thư biểu mô tế bào sáng. Phân loại của WHO,

2003 xếp tít này riêng, do nguồn gốc u xuất phát từ những vết tích của trung thận và hầu như nằm ở thành bên sau của cổ tử cung [102],[103], có dấu hiệu lâm sàng, tiến triển và tiên lượng khác hẳn với tít tế bào sáng. Tiêu chuẩn chẩn đoán tít này là có các tuyến ống nhỏ được lót bởi các tế bào biểu mô hình khối vuông, không chứa chất nhày mà chứa chất tiết ưa toan trong lòng ống, ở những vùng biệt hóa cao hay ở các ống tuyến lớn hơn biệt hóa dạng nội mạc tử cung. Các kiểu khác có thể gặp là dạng đặc, nhú, ống và dạng lưới [38] (xem ảnh 4.2).



Ảnh 4.2. Ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận [101]

Đây là một tít rất hiếm gặp, Silver S.A và cộng sự [104] báo cáo 11 trường hợp năm 2001, gặp ở tất cả các giai đoạn bệnh. Trường hợp thứ 34 trong y văn, được Anagnostopoulos A và cộng sự [105] báo cáo năm 2012, là 1 bệnh nhân 64 tuổi, bệnh ở giai đoạn IB, đã được điều trị và đang theo dõi. Do hiếm như vậy, trong nghiên cứu này không gặp cũng là điều dễ hiểu. Khi chẩn đoán tít này, cần rất thận trọng vì có thể nhầm lẫn với quá sản của phần

thừa trung thận. Theo Kenny S.L, nên nhuộm hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định [106].

4.2.7. Về ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập

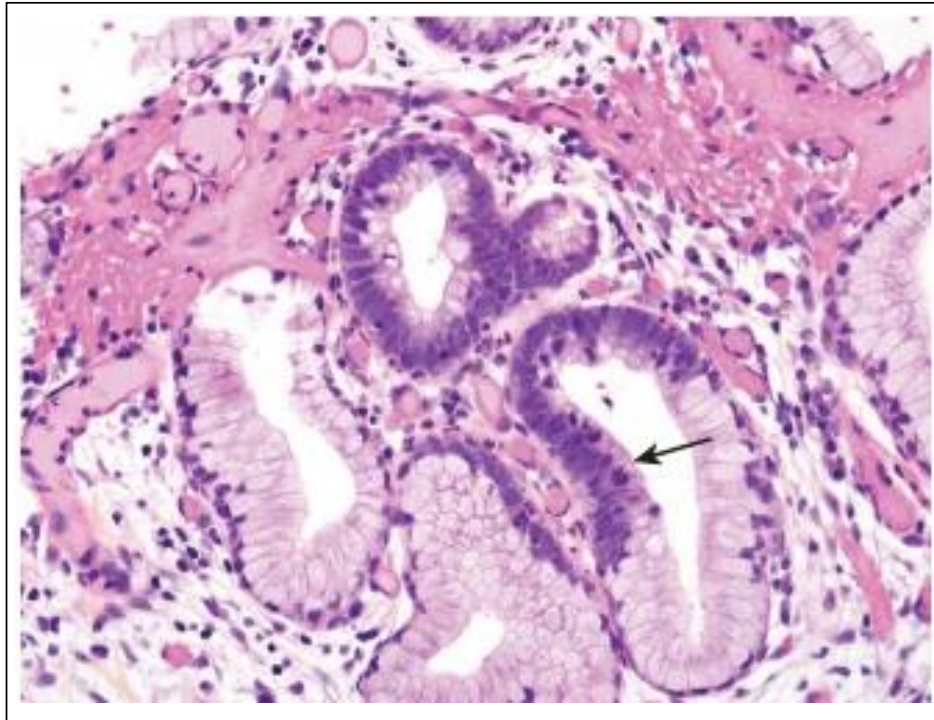
Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy: chỉ gặp một trường hợp duy nhất ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập (chiếm 0,5% ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung). Khi được chẩn đoán, típ này tương ứng với giai đoạn IA về lâm sàng theo FIGO. Nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự [48] trên 222 trường hợp ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung cũng không cho thấy được một trường hợp ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập. Nếu chẩn đoán được ở giai đoạn này, chắc chắn bệnh nhân sẽ khỏi bệnh nếu được điều trị đúng phương pháp [19],[55]. Thuật ngữ ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập (early invasive adenocarcinoma) và ung thư biểu mô tuyến vi xâm nhập (microinvasive) tuy còn nhiều quan điểm khác nhau nhưng đều thống nhất là ung thư xâm nhập tiền lâm sàng, tương đương với giai đoạn IA của FIGO và hầu như không có di căn hạch chậu [38].

Trường hợp duy nhất chúng tôi gặp là bệnh nhân 32 tuổi, mã số BVK11-69462, nhập Bệnh viện K Trung ương điều trị ngày 27/4/2011 với chẩn đoán lâm sàng là ung thư cổ tử cung T₁N₀M₀, chẩn đoán mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến (qua bấm sinh thiết). Chỉ định phẫu thuật: cắt toàn bộ tử cung và vét hạch chậu. Trên tiêu bản, thấy các thành phần u xâm nhập mô đệm không sâu (khoảng cách từ bờ tuyến xuống <5mm), bên cạnh có ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (xem ảnh 3.28 và 3.29). Theo Kindelberger D.W và cộng sự, đây là ung thư biểu mô tuyến tại chỗ mới xâm nhập (adenocarcinoma in situ with early invasion) [101].

4.2.8. Về ung thư biểu mô tuyến tại chỗ

Theo bảng 3.2. (trong phần kết quả nghiên cứu) không gặp ung thư biểu mô tuyến tại chỗ. Típ mô bệnh học này được Friedell G.H và Mckay

D.G mô tả lần đầu tiên năm 1953, trên cơ sở hai trường hợp có ung thư nhưng không xâm lấn [107]. Tiêu chuẩn chẩn đoán là: tổn thương trong đó các tuyến nằm ở vị trí bình thường được thay thế một phần hay toàn bộ bằng các tế bào biểu mô ác tính, trong trường hợp đầu, bờ của tổn thương rất rõ [38] (xem ảnh 4.3).



Ảnh 4.3. Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ [101]

Theo Boon M.E và cộng sự [108], tỉp này chiếm từ 5-10% toàn bộ các tỉp ung thư biểu mô cổ tử cung. Các nghiên cứu gần đây (năm 2013) của Cheng M.O và cộng sự [109] cho thấy tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến tại chỗ cổ tử cung có xu hướng tăng đáng kể trong nhóm phụ nữ Hàn Quốc từ năm 1993 - 2009, trong khi đó, tỉ lệ ung thư biểu mô vảy xâm nhập tiếp tục giảm. Tác giả và cộng sự đã lý giải cho sự tăng của ung thư biểu mô tuyến tại chỗ: do có mối liên quan chặt chẽ với chương trình sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung tại Hàn Quốc. Một nghiên cứu khác của Nieuwenhof H.P và cộng sự [8] cho thấy có dấu hiệu giảm tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến tại chỗ của cổ tử cung trong nhóm phụ nữ tại Hà Lan và cho rằng việc giảm này do

các tổn thương CIN được xử lý kịp thời (cả hai nghiên cứu trên đều được thực hiện tại cộng đồng).

Trong nghiên cứu này không gặp một trường hợp nào là ung thư biểu mô tuyến tại chỗ. Có thể do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành tại một bệnh viện tuyến cuối, chuyên điều trị, bệnh nhân đã được nhập viện ở giai đoạn muộn, khi ung thư biểu mô tuyến đã xâm nhập. Trên thực tế, trong quá trình thu thập số liệu, chúng tôi đã gặp ung thư biểu mô tuyến tại chỗ cổ tử cung khi các bệnh phẩm cắt chóp cổ tử cung để chẩn đoán mô bệnh học (nhưng không được nhập vào Bệnh viện K Trung ương điều trị vì vậy không có mặt trong nghiên cứu này). Có nhiều bằng chứng khẳng định ung thư biểu mô tuyến tại chỗ cổ tử cung sẽ có chiều hướng tiến triển thành ung thư biểu mô tuyến xâm nhập sau 5- 20 năm [47]. Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ có mối liên hệ chặt chẽ với ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập và ung thư biểu mô tuyến xâm nhập. Cho đến nay, điều trị chủ yếu vẫn là cắt chóp tử cung và theo dõi [110],[111].

4.3. Về phân loại độ mô học

Nghiên cứu xác định độ mô học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo tiêu chuẩn của Lawrence D.W và cộng sự năm 2000 được xếp làm 3 độ: độ I (biệt hóa cao); độ II (biệt hóa vừa); độ III (biệt hóa thấp) [40]. Phân độ mô học này với các tiêu chuẩn chẩn đoán tương đối dễ áp dụng (dựa vào tỉ lệ thành phần u phát triển thành thể đặc và tế bào u). Các tiêu bản trong nghiên cứu sau khi đã định típ mô bệnh học theo WHO, được xếp độ mô học qua nhuộm HE là đủ. Để đánh giá u là thể đặc, chúng tôi thường dùng vật kính nhỏ (vật kính 4, 10) xem xét mức độ, đánh giá sơ bộ tình trạng các tuyến và cách sắp xếp các tuyến, thành phần u đặc, mô đệm xơ và hoại tử u trên toàn bộ tiêu bản. Tiếp theo dùng vật kính lớn hơn (vật kính 20, 40) để đánh giá tế bào, hình dáng nhân và nhân chia để bổ sung tiêu chuẩn chẩn đoán và kết luận. Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy: trong 199 trường được xếp độ mô học, loại biệt hóa vừa có tỉ lệ hay gặp nhất 95 trường hợp (47,7%), tiếp theo là loại biệt

hóa cao 63 trường hợp (31,7%) và biệt hóa thấp 41 trường hợp (20,6%). Một nghiên cứu tương tự của Park J.Y cùng cộng sự [48] cho kết quả về độ mô học như sau: biệt hóa cao: 28,4%; biệt hóa vừa 42,3%; biệt hóa thấp 27%; không xác định: 2,3%.

Như vậy, so với nghiên cứu của chúng tôi, các tỉ lệ u có độ biệt hóa cao và biệt hóa vừa trong nghiên cứu của Park J.Y cùng cộng sự (28,4% và 42,3%) thấp hơn các tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu này (31,7% và 47,7%) nhưng tỉ lệ u có độ biệt hóa thấp trong nghiên cứu của chúng tôi (20,6%) lại thấp hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Park J.Y cùng cộng sự (27%). Hơn nữa, trong nghiên cứu này không có trường hợp nào không xác định được độ mô học, còn nghiên cứu của Park J.Y cùng cộng sự có đến 2,3% trường hợp không xác định được độ mô học [48], do tác giả lựa chọn tiêu chuẩn bệnh nhân từ chẩn đoán lâm sàng đến độ mô học. Trong nghiên cứu này lựa chọn tiêu chuẩn bệnh nhân trước tiên là phải có chẩn đoán típ mô bệnh học và độ độ mô học, sau đó mới tiến hành nghiên cứu giai đoạn bệnh và thời gian sống thêm.

Một nghiên cứu tương tự của Kasamatsu T và cộng sự [52] trên 132 bệnh nhân (giai đoạn I-IIIB) cho thấy tỉ lệ u có độ biệt hóa cao rất cao (70%) còn các tỉ biệt hóa vừa (19%) và biệt hóa thấp (11%) thấp hơn hẳn. Như vậy, tỉ lệ u có độ biệt hóa cao trong nghiên cứu của chúng tôi (31,7%) thấp hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Kasamatsu T và cộng sự (70%) nhưng tỉ lệ u có độ biệt hóa vừa và thấp trong nghiên cứu của chúng tôi (47,7% và 20,6%) lại cao hơn các tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Kasamatsu T và cộng sự (19% và 11%).

4.4. Về mối liên quan giữ típ mô học và độ mô học

Như đã nói ở trên, phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2003 gồm 8 típ (ung thư biểu mô tuyến không định rõ khác được, nhày, nội mạc tử cung, tế bào sáng, trung thận, thanh dịch, mới xâm nhập và tại chỗ). Trong số 8 típ đó, típ nhày gồm típ cổ

trong và 4 biến thể (ruột, tế bào nhân, sai lệch tối thiểu và tuyến nhung mao) [38]. Theo Lawrence D.W và cộng sự [40], độ mô học của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung được chia thành 3 độ (biệt hóa cao, biệt hóa vừa, biệt hóa thấp). So sánh giữa phân loại típ mô bệnh học và độ mô học, theo kết quả ở bảng 3.5, trong 199 BN nghiên cứu, chúng tôi gặp 145 trường hợp UTBMTN (77,9%) bao gồm: 53 trường hợp có độ biệt hóa cao (26,7%), 70 trường hợp biệt hóa vừa (35,2%) và 22 trường hợp biệt hóa thấp (11%). Các típ khác (dạng nội mạc tử cung, tế bào sáng, mới xâm nhập) trong nghiên cứu gặp 54 trường hợp (22,1%) bao gồm: 10 trường hợp có độ biệt hóa cao (5%), 25 trường hợp biệt hóa vừa (12,5%) và 19 trường hợp biệt hóa thấp (9,6%). Tỷ lệ biệt hóa vừa cao hơn tỷ lệ biệt hóa cao và tỷ lệ biệt hóa thấp cả ở típ nhày và không nhày. Các tỷ lệ biệt hóa cao, vừa và thấp ở típ nhày cao hơn ở các típ không nhày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê do $p < 0,05$. Lý giải điều này: do trong cách phân loại các típ mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2003 cũng có hướng tới độ mô học. Ví dụ: trong típ ung thư biểu mô tuyến nhày có biến thể sai lệch tối thiểu luôn luôn là ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao [38], có phạm ý là u cấu trúc gồm chủ yếu là các tuyến, tạo các nhú với tế bào cao, nhân hình bầu dục, rất ít nhân chia, $\leq 10\%$ u phát triển thành thể đặc [40]. Típ nhày cổ trong hầu hết các u có độ biệt hóa từ vừa đến cao và như vậy, độ biệt hóa thấp ở típ này rất ít [38]. Biến thể ruột trong típ nhày có thể thấy ở tất cả các độ biệt hóa. Riêng biến thể tế bào nhân có biệt hóa thấp [40]. Các típ không nhày có thể thấy ở mọi độ biệt hóa đặc biệt típ tế bào sáng gặp chủ yếu ở độ biệt hóa thấp. Như vậy, kết quả trong nghiên cứu này cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa típ mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo WHO-2003 với độ mô học theo Lawrence D.W và cộng sự.

4.5. Về phân bố theo giai đoạn bệnh (TNM và FIGO)

4.5.1. Về tình trạng u

Tình trạng u là yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng, phải được đánh giá cẩn thận và chính xác, để lựa chọn phương pháp điều trị tốt nhất. Nhiều tác giả trên thế giới đánh giá kích thước u, mức độ xâm lấn của u qua thăm khám lâm sàng và phân ra mức độ khác nhau tùy thuộc vào tình hình thực tế [112], [113]. Trong nghiên cứu này, tình trạng u được xác định qua thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (bao gồm cả chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ...vv.) và các trường hợp phẫu thuật được xác định trực tiếp u trên bệnh phẩm. Bảng 3.6 cho thấy: tần xuất u giảm dần theo trình tự: T_{2b}: 66 trường hợp (33,1%), T_{1b}: 65 trường hợp (32,7%), T_{2a}: 44 trường hợp (22,1%), T_{3b}: 21 trường hợp (10,6%), T_{3a}: 2 trường hợp (1%) và thấp nhất ở T_{1a}: 1 trường hợp (0,5%).

Nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự [48], xác định tình trạng u của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung (có phẫu thuật) theo các kích thước: ≤ 2 cm, 2-4 cm, 4-6 cm và > 6 cm. Kết quả cho thấy: các tỉ lệ tương ứng là: 48,6%, 42,3%, 9,1% và 0%. Nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá được chi tiết như nghiên cứu của Park J.Y do số liệu trong nghiên cứu này lấy số liệu chủ yếu là hồi cứu và bệnh nhân ở tất cả các giai đoạn bệnh.

4.5.2. Về tình trạng hạch chậu

Di căn hạch chậu là một yếu tố quan trọng để đánh giá giai đoạn và tiên lượng bệnh trong ung thư cổ tử cung. Chúng tôi chỉ đánh giá tình trạng có di căn hạch hay không trên xét nghiệm mô bệnh học vi thể. Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy: trong 199 BN, gặp nhiều nhất bệnh nhân không có tình trạng di căn hạch N₀: 91 trường hợp (45,7%), bệnh nhân không rõ tình trạng hạch N_x: 90 trường hợp (45,3%). Ít gặp nhất là BN có tình trạng di căn hạch N₁: 18 trường hợp (9,0%). Như vậy, trong nghiên cứu này có 109 bệnh nhân được phẫu

thuật (91 trường hợp N_0 + 18 trường hợp N_1), tỉ lệ di căn hạch chậu trên các bệnh nhân này (18/109) là: 16,5%, tỉ lệ không di căn hạch là: 83,5%.

Park J.Y và cộng sự [48] nghiên cứu trên 222 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung có phẫu thuật cho thấy: tỉ lệ di căn hạch: 15,3%, không di căn hạch: 84,7%. Trong một nghiên cứu tương tự, Kato T và cộng sự [53] đã xác định trên 130 bệnh nhân tỉ lệ di căn hạch: 26,2%, không di căn hạch: 73,8%. Ngoài ra, Kato T và cộng sự còn đếm số lượng hạch di căn và chia làm 2 nhóm: nhóm có 1 hạch di căn và nhóm có ≥ 2 hạch di căn để phân tích. Nghiên cứu của chúng tôi chưa thực hiện được điều này. Như vậy, tỉ lệ di căn hạch chậu trong nghiên cứu của chúng tôi (16,5%), cao hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Park Y.J và cộng sự (15,3%) nhưng thấp hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Kato T và cộng sự (26,2%).

Các trường hợp N_x (chưa biết rõ tình trạng hạch), trong nghiên cứu này gặp 90 trường hợp (45,3%) do không có chỉ định phẫu thuật. Đánh giá tình trạng di căn hạch tiểu khung trong ung thư cổ tử cung qua chụp cộng hưởng từ (MRI) theo Yuh W.T và cộng sự (2009) có độ chính xác cao: độ chính xác 88%, độ nhạy 66% và độ đặc hiệu 90% [114]. Trong nghiên cứu này, do điều kiện thực tế, các bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật, không được chụp MRI có hệ thống nên chúng tôi cũng không xác định được tình trạng hạch qua chụp MRI tất cả các bệnh nhân được. Chụp MRI cần được sử dụng như một kỹ thuật thăm khám thường quy cho tất cả các bệnh nhân ung thư cổ tử cung nhằm nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị [22]. Hiện nay, tại cơ sở nghiên cứu chỉ định chụp MRI được thực thi cho hầu hết các trường hợp ung thư cổ tử cung.

4.5.3. Về tình trạng di căn xa

Các trường hợp có di căn xa, tương đương giai đoạn IVB trên lâm sàng, có tiên lượng xấu. Phương pháp điều trị chủ yếu là giảm nhẹ bằng xạ trị hoặc

hóa trị hoặc kết hợp hóa trị và xạ trị [115]. Bảng 3.8 cho thấy: bệnh nhân không có di căn xa (M_0) chiếm đa số: 186 trường hợp (93,5%); bệnh nhân có di căn xa (M_1): 13 trường hợp (6,5%). Trên thực tế, số lượng bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung có di căn xa đến khám tại Bệnh viện K trung ương rất nhiều song không nhập Bệnh viện điều trị mà chuyển về tuyến dưới chăm sóc triệu chứng. Chính vì vậy tỉ lệ bệnh nhân có di căn xa trong nghiên cứu này (6,5%) chưa phản ánh được thực tế về số lượng bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung ở giai đoạn IVB.

4.5.4. Về giai đoạn lâm sàng theo FIGO

Chúng tôi xác định giai đoạn bệnh dựa trên hồ sơ bệnh án khi bệnh nhân xuất viện sau quá trình điều trị tại Bệnh viện K Trung ương, chẩn đoán được thống nhất theo tiêu chuẩn của Liên đoàn Sản Phụ Khoa Quốc tế năm 2008 (FIGO-2008) hiện đang được áp dụng rộng rãi trên thế giới cũng như ở cơ sở điều trị nơi chúng tôi nghiên cứu. Bệnh viện đã có các trang thiết bị tương đối hiện đại của như: máy chụp cắt lớp vi tính (CT), cộng hưởng từ (MRI) (loại trừ một số trường hợp chụp PET/CT tại Bệnh viện Bạch Mai) nên việc xác định kích thước khối u, tình trạng hạch và di căn xa được thuận lợi và chính xác. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, các đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán lâm sàng ở tất cả các giai đoạn bệnh (giai đoạn I đến IV): ở các trường hợp có chỉ định phẫu thuật, tình trạng hạch chậu được xác định bằng mô bệnh học, các trường hợp không phẫu thuật, tình trạng hạch được xác định trên chẩn đoán hình ảnh sẽ có sự không tương đồng. Chính vì vậy, chúng tôi chỉ chẩn đoán giai đoạn bệnh khi đánh giá được tình trạng hạch bằng giải phẫu bệnh vi thể. Các trường hợp không phẫu thuật, tình trạng hạch được coi là chưa rõ (N_x) và giai đoạn bệnh được xác định theo kích thước u. Vì thế, để phù hợp với thực tế, chúng tôi không phân loại bệnh theo các giai đoạn IIB, IIIA và IIIB mà gộp cả 3 giai đoạn này coi là giai đoạn từ IIB - IIIB. Các bệnh

nhân ở các giai đoạn bệnh này nếu chưa phẫu thuật thì đều có chỉ định điều trị tương đối giống nhau [41]. Với cách chia giai đoạn như trên, theo bảng 3.9 cho thấy: giai đoạn IA: 1 trường hợp (0,5%), giai đoạn IB: 52 trường hợp (26,1%), giai đoạn IIA: 38 trường hợp (19,1%), giai đoạn IIB-IIIIB: 95 trường hợp (47,7%), giai đoạn IVA: 0 trường hợp (0%), giai đoạn IVB: 13 trường hợp (6,5%).

Khi so sánh với các tác giả khác (bảng 4.2) cho thấy rõ các tỉ lệ chẩn đoán giai đoạn bệnh.

Bảng 4.2. So sánh tỉ lệ chẩn đoán giai đoạn bệnh

GD và Tỉ lệ % Tác giả, năm	n	IA	IB	IIA	IIB	III A	III B	IVA	IVB
Nguyễn Thúy Hương[26] (2004) (ung thư biểu mô)	384	0	16,9	30,9	22,9	1,04	27,1	1,04	
Polterrauer S và cộng sự [116] (2012) (ung thư biểu mô)	528	23,1	40,3	4,5	22,3	0,6	6,4	1,3	1,3
Vivar D. A và cộng sự[18] (2013)	352	13,3	75,0	11,7					
Nghiên cứu này	199	0,5	26,1	19,1	47,7			0	6,5

Theo bảng 4.2 trên, các tỉ lệ chẩn đoán được bệnh ở giai đoạn IA và IB của Polterrauer (23,1% và 40,3%) cao hơn hẳn các tỉ lệ tương ứng của Nguyễn Thúy Hương (0% và 16,93%) cũng như của chúng tôi (0,5% và 26,1%), cho dù cả hai nghiên cứu trên đều là ung thư biểu mô cổ tử cung nói chung. Công trình nghiên cứu của Vivar D.A và cộng sự về 352 trường hợp ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung cho thấy rõ các tỉ lệ chẩn đoán bệnh ở các

giai đoạn IA (13,3%) và IB (75%) cao hơn hẳn tỉ lệ tương ứng trong luận án này: 0,5% và 26,1% nhưng ở giai đoạn IIB-IIIB, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ 47,7% không những cao hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu Vivar D.A và cộng sự (bao gồm cả giai đoạn IIB – IVB): 11,7%. Điều này chứng tỏ số bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung đến Bệnh viện K Trung ương điều trị khi bệnh đã ở giai đoạn muộn (IIB đến IVB) có tỉ lệ rất cao (có thể vì bệnh nhân không được khám sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung qua test PAP trước đó?). Người bệnh chỉ đi khám khi đã có các triệu chứng lâm sàng rõ rệt (bệnh đã tiến triển từ lâu) song vẫn không phát hiện được bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi chưa điều tra được yếu tố này.

Cũng về chẩn đoán giai đoạn bệnh theo phân loại FIGO, khi so sánh chẩn đoán giai đoạn lâm sàng sau phẫu thuật và giai đoạn lâm sàng trước phẫu thuật, Bradley C.J và cộng sự đã kết luận; giữa giai đoạn lâm sàng sau phẫu thuật và giai đoạn lâm sàng trước phẫu thuật có sự không tương đồng. Sai số dao động từ 17%-32% ở giai đoạn IB và từ 50 đến 64% ở giai đoạn IIA-IIIB [117]. Chẩn đoán chính xác giai đoạn lâm sàng của ung thư cổ tử cung là công việc không hề đơn giản. Đặc biệt khó khăn và quan trọng nhất là việc đánh giá sự xâm lấn mô cận tử cung, dây chằng rộng, âm đạo, thành chậu và u ở ống cổ tử cung [118],[119]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ dựa vào hồ sơ bệnh án đơn thuần nên việc xác định giai đoạn bệnh còn chưa thật chuẩn. Mặt khác, nghiên cứu cũng chưa cho thấy rõ sự khác biệt giữa chẩn đoán lâm sàng trước và sau khi phẫu thuật. Chẩn đoán giai đoạn sau phẫu thuật bao giờ cũng chuẩn xác hơn vì đo được đúng kích thước khối u cũng như đánh giá được tình trạng hạch có di căn hay không trên mô bệnh học. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân đều có chỉ định phẫu thuật.

Chúng tôi không gặp trường hợp bệnh nào ở giai đoạn IVA khi u xâm lấn bàng quang, trực tràng hoặc lan rộng ra ngoài khung chậu. Trên thực tế,

thường gặp bệnh nhân đã có di căn xa và được xếp vào giai đoạn IVB [43]. Chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IVB (có di căn xa: bao gồm lan tràn phúc mạc, hạch động mạch chủ bụng, hạch trung thất, hạch thượng đòn, gan, xương, phổi...v.v.) sẽ dễ và chính xác hơn rất nhiều so với bệnh ở các giai đoạn khác (cho dù u và hạch ở tình trạng bất kì) [43]. Trong nghiên cứu, chúng tôi gặp 13 trường hợp (6,5%), tỉ lệ này cao hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Polterrauer S và cộng sự [116] chỉ gặp 1,3% trong số 528 bệnh nhân. Một lần nữa, luận án cho thấy: bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn muộn có tỉ lệ rất cao, hậu quả là tỉ lệ sống thêm sau điều trị giảm.

4.6. Về theo dõi thời gian sống thêm và mối liên quan

4.6.1. Thông tin chung về quá trình theo dõi

Chúng tôi xác định thời điểm mắc bệnh là ngày bệnh nhân có chẩn đoán mô bệnh học được ghi trong phiếu kết quả sinh thiết. Thời gian sống thêm tính bằng tháng, tính từ ngày có chẩn đoán bệnh đến ngày kết thúc nghiên cứu hoặc nhận thông tin cuối cùng từ phía bệnh nhân. Đây là cách thường được sử dụng để tính thời gian sống thêm [66]. Bệnh nhân sau khi có chẩn đoán mô bệnh học được nhập viện điều trị ngay.

Bảng 3.10 cho thấy: toàn bộ 199 bệnh nhân đều được theo dõi, thời gian theo dõi ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 60 tháng, trung bình là $28,1 \pm 17,6$ tháng, tử vong sớm nhất là 3 tháng. Tính đến ngày kết thúc nghiên cứu, có 104 bệnh nhân còn sống (chiếm 63,4%), 60 bệnh nhân tử vong (chiếm 36,6%) các bệnh nhân có đầy đủ thông tin. Số bệnh nhân mất liên lạc giữa chừng là 35 (chiếm 17,6% tổng số bệnh nhân nghiên cứu). Số bệnh nhân được theo dõi đầy đủ là 164 trường hợp (chiếm 82,4% tổng số bệnh nhân nghiên cứu).

Trong quá trình theo dõi tình trạng bệnh nhân, chúng tôi gặp một số khó khăn như: địa chỉ tại hồ sơ bệnh án ghi không rõ ràng, một số trường hợp, mất địa chỉ hoặc bệnh nhân di chuyển chỗ ở. Tuy nhiên, cũng có một số thuận lợi

nhất định như: hầu hết bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân đều có điện thoại. Hơn nữa, nhờ hệ thống y tế cơ sở như trạm y tế, y tế thôn bản trải khắp cả nước, việc theo dõi thời gian sống thêm có nhiều thuận lợi, các trạm y tế xã phường, nắm rất chắc các bệnh nhân ung thư nói chung và ung thư cổ tử cung nói riêng. Việc liên lạc với trạm trưởng y tế xã, phường, hội phụ nữ xóm cũng rất thuận lợi. Các bệnh nhân hẹn tái khám có thể xác định được tình trạng sống tại phòng khám của Bệnh viện K Trung ương, các địa chỉ gần và thuận lợi có thể đến tận nhà bệnh nhân. Mặc dù vậy, cũng có đến 35 trường hợp bị mất thông tin nửa chừng, do bệnh nhân không đến tái khám hoặc mất địa chỉ liên lạc. Với tỉ lệ mất thông tin này, nghiên cứu thời gian sống thêm vẫn áp dụng được theo phương pháp Kaplan-Meier [120] nhưng nếu toàn bộ số bệnh nhân được theo dõi đầy đủ, kết quả sẽ chính xác hơn. Về thời gian sống thêm, trong nghiên cứu này, chỉ cần xác định bệnh nhân còn sống hay đã chết nên cũng tương đối đơn giản. Chúng tôi chưa theo dõi được dấu hiệu tái phát hay chất lượng cuộc sống sau điều trị, ý thức tái khám định kỳ của bệnh nhân...v.v., nếu có thể, nên tiếp tục theo dõi thời gian dài hơn, chi tiết hơn nữa để đánh giá hiệu quả điều trị chính xác hơn.

4.6.2. Về tỉ lệ sống thêm từng năm sau điều trị

Kết quả ở bảng 3.11. và biểu đồ 3.9. cho thấy: các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung nếu có tử vong, thường xảy ra trong những năm đầu sau điều trị. Cụ thể là: sau 1 năm: có 28 trường hợp tử vong, tỉ lệ sống thêm 1 năm sau điều trị là 84,0%; sau 2 năm: có 40 trường hợp tử vong, tỉ lệ sống thêm 2 năm sau điều trị là 76,5%; sau 3 năm: có 53 trường hợp tử vong, tỉ lệ sống thêm 3 năm sau điều trị là 66,5%; sau 4 năm: số tử vong là 56 bệnh nhân, tỉ lệ sống thêm 4 năm sau điều trị là 61,6%, sau 5 năm (thời điểm tháng thứ 60, kết thúc nghiên cứu), số bệnh nhân tử vong tích lũy là 60, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị giảm xuống còn 46,8%. Như vậy, ước tính tỉ lệ sống

thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,8%.

Chúng tôi áp dụng phương pháp ước tính thời gian sống thêm theo Kaplan – Meier vì không theo dõi được thời gian đủ 5 năm trên tất cả các bệnh nhân. Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt áp dụng cho nghiên cứu theo dõi chưa hoàn tất (mất liên lạc nửa chừng, thời gian theo dõi tất cả chưa đủ 5 năm cho tất cả các bệnh nhân) là phù hợp với nghiên cứu này. Việc ước tính xác suất sống thêm trên phần mềm SPSS 16.0 cho phép xử lý số liệu nhanh và chính xác.

Liu W.X và cộng sự (2011) [17] nghiên cứu thời gian sống thêm 5 năm của 144 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến xâm nhập cổ tử cung ở tất cả các giai đoạn, thấy tỉ lệ sống thêm là 59%. Một nghiên cứu khác có kết quả về thời gian sống thêm cao hơn là của Rittiluechai R và cộng sự (2010) [121] (tại Thái Lan): với 229 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, tỉ lệ sống thêm 2 năm là 78,9%, 5 năm là 70,1% và 10 năm là 67%. Nghiên cứu về thời gian sống thêm 5 năm của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung do Michael P và cộng sự [122] công bố năm 1987 là: 52%. Một nghiên cứu năm 2013 của Baalbergen A và cộng sự [34] trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung ở Hà Lan, giai đoạn từ năm 1989-2008, cho kết quả tỉ lệ sống thêm 5 năm rất cao: 80% ở nhóm bệnh nhân HPV dương tính và 74% ở nhóm bệnh nhân HPV âm tính. Như vậy, tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung trong nghiên cứu của chúng tôi (46,8%) thấp hơn tỉ lệ tương ứng trong các nghiên cứu của Liu W.X , Rittiluechai R, Michael P và Baalbergen A lần lượt (59%, 70,1%, 52% và 80%).

Theo hiểu biết của chúng tôi, cho đến nay, tại Việt Nam, chưa có tác giả nào nghiên cứu về thời gian sống thêm của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung riêng biệt để so sánh. Các nghiên cứu thời gian sống thêm của ung thư biểu

mô tuyến cổ tử cung khác tại Việt Nam thường theo từng giai đoạn của bệnh. Ví dụ: theo Lê Phương Anh và cộng sự [123], tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm của ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB: ung thư biểu mô tuyến (46%), thấp hơn ung thư biểu mô vảy (55%).

Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị (46,8%) ở luận án này thấp là do các bệnh nhân đến cơ sở điều trị ở giai đoạn muộn nhiều (giai đoạn IIB đến IIIB 47,7%, giai đoạn IVB 11,7%), mặc dù với quy trình điều trị rất đồng bộ và có sự phối hợp đầy đủ các phương pháp (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị), đặc biệt là những tiến bộ trong xạ trị như: xạ trị gia tốc điều biến liều, xạ trị áp sát suất liều thấp, xạ trị áp sát suất liều cao trong điều trị ung thư cổ tử cung đã được ứng dụng tại Bệnh viện K Trung ương (cơ sở thực hiện nghiên cứu này) [21],[24],[25].

4.6.3. Về thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị và nhóm tuổi

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.12. và biểu đồ 3.10 cho thấy nhóm < 50 tuổi có tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị (51,3%) cao hơn tỉ lệ tương ứng ở nhóm bệnh nhân ≥ 50 (43%), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Yếu tố tuổi của bệnh nhân ung thư biểu mô cổ tử cung nói chung liên quan với tiên lượng sống thêm có sự khác nhau giữa các tác giả. Nghiên cứu của Yoki Y và cộng sự [124] cho thấy tỉ lệ sống thêm 5 năm ở những bệnh nhân < 40 tuổi (80,8%) cao hơn ở nhóm bệnh nhân ≥ 40 (58,5%). Prempre T và cộng sự [125] cho rằng ung thư cổ tử cung ở người trẻ tuổi có độ biệt hóa thấp nên tiên lượng xấu hơn ở người cao tuổi. Đối với ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung trong nghiên cứu của Michael P và cộng sự [122] tại Mỹ năm 1987, tỉ lệ sống thêm không liên quan đến tuổi. Nghiên cứu mới đây (2014) của Kim H.J và cộng sự [68], cho thấy thời gian sống thêm của nhóm < 50 tuổi và ≥ 50 không có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự như của Kim H.J và cộng sự. Tuy nhiên, đây chỉ là phân

tích đơn yếu tố, tuổi càng cao, nguy cơ tử vong do mắc các bệnh khác cũng nhiều hơn, trong nghiên cứu này chưa điều tra và phân tích được.

4.6.4. Về liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các típ mô bệnh học

Trong ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, có 2 típ mô bệnh học (ung thư biểu mô tuyến tại chỗ và ung thư biểu mô tuyến mới xâm nhập) có tiên lượng rất tốt, tỉ lệ sống thêm 5 năm là 100% nếu được điều trị và theo dõi đúng phương pháp [19],[110],[126]. Rất tiếc, trong nghiên cứu này, chúng tôi không gặp trường hợp nào là ung thư biểu mô tuyến tại chỗ. Bảng 3.13 và biểu đồ 3.11 cho thấy: ung thư biểu mô mới xâm nhập chỉ gặp 1 bệnh nhân duy nhất được điều trị và đến thời điểm kết thúc nghiên cứu vẫn còn sống. Ung thư biểu mô tuyến nhày có 145 bệnh nhân, tỉ lệ sống thêm 5 năm cao nhất (57%), típ dạng nội mạc tử cung: 35 bệnh nhân, tỉ lệ sống thêm: 39,4%, típ tế bào sáng: 18 bệnh nhân, tỉ lệ sống thêm thấp nhất: 24,6% . Tuy có sự chênh lệch về tỉ lệ sống thêm song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê tương tự nghiên cứu của Noh J.M và cộng sự [127] cũng cho kết quả trong các típ của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị giữa các típ mô học không có sự khác biệt.

Ung thư biểu mô tuyến nhày cổ tử cung luôn chiếm tỉ lệ lớn trong phân loại của WHO năm 2003 [38] (các phân loại trước của WHO cho là típ hiếm gặp [37]). Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả về thời gian sống thêm 5 năm của típ này cao nhất (57%) so với các típ khác. Kết quả này cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự [48]: tỉ lệ sống thêm 5 năm ở típ này cũng cao nhất (80%). Zeng S.Y và cộng sự, qua 88 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày cổ tử cung cũng đạt kết quả cao hơn nghiên cứu này về tỉ lệ sống thêm 5 năm: 60% [81]. Nghiên cứu của Togami S và cộng sự [128], đã khẳng định sự bộc lộ của kháng nguyên nhày (MUC1 và MUC16) có liên quan đến thời gian sống thêm của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung

giai đoạn IB và có tiên lượng tốt hơn kể cả thời gian sống thêm và thời gian sống không bệnh trên 35 bệnh nhân. Tác giả và cộng sự cho rằng có thể sự bộc lộ của kháng nguyên MUC1 và/hoặc MUC16 là yếu tố tiên lượng độc lập của tít nhày ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.

Về ung thư biểu mô tế bào sáng, nghiên cứu mới đây (2014) của Jiang X và cộng sự [93] trên 32 bệnh nhân có tuổi mắc bệnh trung bình rất thấp (38 tuổi) nhưng tỉ lệ sống thêm 5 năm lại rất cao (72,2%), còn trong luận án này tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị rất thấp (24,6%) do các bệnh nhân trong nghiên cứu của Jiang X và cộng sự được phát hiện bệnh ở các giai đoạn sớm. Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng gặp ở những phụ nữ trẻ hơn đã biết từ lâu [129]. Một báo cáo mới đây (2013) của Ashton E và cộng sự [130] cho thấy tuổi mắc bệnh của ung thư biểu mô tế bào sáng rất sớm, ở phụ nữ có thai mới 18 tuổi và không có tiền sử tiếp xúc với DES.

4.6.5. Về liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với các biến thể ung thư biểu mô tuyến nhày

Trong ung thư biểu mô tuyến nhày, biến thể tuyến nhung mao có tiên lượng tốt hơn các biến thể khác [87],[131]. Bảng 3.14 và biểu đồ 3.12 cho thấy: tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của ung thư biểu mô tuyến nhày theo trình tự giảm dần là: biến thể tuyến nhung mao (73,5%), biến thể sai lệch tối thiểu (57,1%), tít cổ trong (54,6%), biến thể tế bào nhẵn (50%), biến thể ruột (44,1%) (tuy có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê do $p > 0,05$).

Một nghiên cứu của Lataifeh I.M và cộng sự [88] (năm 2013), trên 28 trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhày, biến thể tuyến nhung mao cho thấy tỉ lệ sống thêm 5 năm là 82%, tác giả và cộng sự cũng có nhận định: không có sự khác biệt về tỉ lệ sống thêm giữa các biến thể của ung thư biểu mô tuyến nhày.

4.6.6. Về liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị với độ mô học

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.15 và biểu đồ 3.13 cho thấy phân loại độ mô học của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo Lawrence D.W và cộng sự [40] có ảnh hưởng rõ rệt đến tỉ lệ sống thêm 5 năm của người bệnh sau điều trị (với $p = 0,04$). Cụ thể: nhóm biệt hóa cao: 63 BN, tử vong: 11 BN, thời gian sống thêm trung bình: $50,49 \pm 2,57$ tháng, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ước tính theo Kaplan-Meier: 69,1%. Nhóm biệt hóa vừa: 95 BN, tử vong: 30 BN, thời gian sống thêm trung bình: $41,28 \pm 2,39$ tháng, tỉ lệ sống thêm: 44,8%. Nhóm có độ biệt hóa thấp: 41 BN, tử vong: 19, thời gian sống thêm trung bình: $34,56 \pm 3,49$ tháng, tỉ lệ sống thêm: 38,9%. Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của nhóm bệnh nhân có độ mô học là biệt hóa cao (69,1%) cao hơn hẳn các nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa vừa (44,8%) và độ biệt hóa thấp (38,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Theo Kasamatsu T và cộng sự [52] tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị lần lượt ở nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa cao: 85%, biệt hóa vừa: 87%, biệt hóa thấp: 47% (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). Còn theo Park J.Y và cộng sự [48] tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của bệnh nhân lần lượt ở nhóm biệt hóa cao: 88%, biệt hóa vừa: 83%, biệt hóa thấp 87:% (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê).

Như vậy, trong nghiên cứu này, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của các bệnh nhân ở cả ba nhóm biệt hóa cao (69,1%), biệt hóa vừa (44,8%) và biệt hóa thấp (38,9%) đều thấp hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Kasamatsu và cộng sự (85%, 87%, 47%) và của Park Y.J và cộng sự (88%. 83%, 87%). Tuy nhiên, nghiên cứu của hai tác giả trên được tiến hành trên các bệnh nhân có giai đoạn bệnh sớm hơn (Park Y.J và cộng sự: bệnh nhân ở giai đoạn I-IIA, Kasamatsu T và cộng sự: bệnh nhân ở giai đoạn I-IIB, nghiên cứu của chúng tôi: bệnh nhân ở giai đoạn I-IV). Điều này cũng có thể lý giải

tại sao trong nghiên cứu của Park Y.J và cộng sự, không có sự khác biệt rõ rệt về tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị giữa các nhóm bệnh nhân biệt hóa cao, biệt hóa vừa và biệt hóa thấp. Trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi cũng như của Kasamatsu T và cộng sự cho thấy sự khác biệt rõ rệt về tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị giữa ba nhóm biệt hóa. Điều đó chứng minh giai đoạn bệnh ảnh hưởng rất lớn đến thời gian sống thêm 5 năm sau điều trị.

4.7. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với giai đoạn bệnh (TMN và FIGO)

4.7.1. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với tình trạng u

Tình trạng u nguyên phát trong ung thư biểu mô cổ tử cung bao gồm: T_{1a}: u xâm lấn tiền lâm sàng, T_{1b}: u khu trú ở cổ tử cung chưa lan đến các túi cùng, T_{2a}: u chưa xâm lấn mô cận tử cung, T_{2b}: u xâm lấn mô cận tử cung, T_{3a}: u lan đến 1/3 dưới âm đạo không lan đến thành khung chậu, T_{3b}: u lan đến thành khung chậu hoặc gây thận ứ nước hoặc mất chức năng [42],[43]. Kết quả ở bảng 3.16 và biểu đồ 3.14 cho thấy tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị (ước tính theo Kaplan-Meier) giảm dần theo kích thước u lần lượt là: T_{1a}: 100%, T_{1b}: 91,5%, T_{2a}: 88,8%. T_{2b}: 25,4%, T_{3a}: 0%. T_{3b}: 0%. U càng khu trú, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị càng cao, sự khác biệt rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $P < 0,0001$. Tình trạng u liên quan chặt chẽ đến giai đoạn bệnh và cũng liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm sau điều trị trong ung thư biểu mô cổ tử cung [24],[132],[133]. Trong ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, Park J.Y cùng cộng sự [48] nghiên cứu thời gian sống thêm cho thấy tỉ lệ sống thêm giảm dần theo kích thước u tăng lên: u có kích thước ≤ 2 cm, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị là 91%, u có kích thước 2-4cm và 4-6 cm có tỉ lệ sống thêm 5 năm tương ứng là 82% và 77%.

4.7.2. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với tình trạng di căn hạch chậu

Y văn trong và ngoài nước đều khẳng định tình trạng di căn hạch chậu đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng ung thư biểu mô cổ tử cung nói chung và ung thư biểu mô tuyến nói riêng. Hơn nữa, nó còn là yếu tố tiên lượng độc lập [53],[62],[70],[134],[135]. Kết quả ở bảng 3.17 và biểu đồ 3.15 cho thấy: tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của bệnh nhân: không có di căn hạch chậu (97,1%), cao hơn tỉ lệ tương ứng ở các bệnh nhân có di căn hạch chậu (52,3%) hoặc không rõ tình trạng hạch (18,3%). Sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,0001$. Park J.Y và cộng sự [48], tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của nhóm bệnh nhân không di căn hạch chậu là 90% và có di căn hạch chậu là 66%. Một nghiên cứu tương tự của Kato T và cộng sự [53] trên 130 bệnh nhân cho thấy: tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ở những bệnh nhân không di căn hạch chậu là 89%, di căn 1 hạch chậu là 86%, ≥ 2 hạch chậu là 23%. Như vậy, tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị trong nghiên cứu này ở các bệnh nhân không có di căn hạch chậu (97,1%) cao hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự (90%) và Kato T và cộng sự (89%). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có di căn hạch chậu, tỉ lệ sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi (52,3%) lại thấp hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Park Y.J và cộng sự (66%). Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thống kê được thời gian sống thêm liên quan với số lượng hạch di căn như nghiên cứu của Kato T và cộng sự.

4.7.3. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với tình trạng di căn xa (M)

Khi có di căn xa, theo phân loại FIGO, bệnh được xếp vào giai đoạn IVB, khả năng điều trị triệt căn không còn [42]. Kết quả ở bảng 3.18 và biểu đồ 3.16 cho thấy tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ở những bệnh nhân không có di căn xa (M_0) là 53,8% và có di căn xa (M_1) là 10,7%. Sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê. Như vậy, ngoại trừ giai đoạn IVB, tất cả các bệnh nhân còn lại từ giai đoạn I-IIIIB có tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị là 53,8%.

4.7.4. Về mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với giai đoạn lâm sàng (FIGO)

Bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn càng sớm, tỉ lệ sống thêm càng cao và tỉ lệ sống thêm theo giai đoạn phản ánh chất lượng điều trị của từng cơ sở. Giai đoạn bệnh quyết định phương pháp và kế hoạch điều trị. Phân loại giai đoạn của ung thư cổ tử cung theo FIGO gồm các giai đoạn bệnh IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IVA và IVB [42]. Kết quả ở bảng 3.19 và biểu đồ 3.17 cho thấy tỉ lệ sống thêm 5 năm lần lượt ở giai đoạn IA và IB là 100%, giai đoạn IIA là 96,3%, giai đoạn IIB-IIIIB là 22,2%, giai đoạn IVB là 10,7%. Tỉ lệ sống thêm giữa các giai đoạn bệnh có sự khác biệt rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Để so sánh với một số tác giả khác, xin xem bảng 4.3 dưới đây:

Bảng 4.3. So sánh kết quả nghiên cứu tỉ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn bệnh của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung

Tên tác giả, năm	n	Tỉ lệ sống thêm 5 năm (%)							
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
Park J.Y và cộng sự (2010) [48]	222	100	89	52					
Reynolds E.A và cộng sự (2010) [136]	69	100							
Kato T và cộng sự (2013) [53]	130			100	52,8				
Wakatsuki M và cộng sự (2014) [16]	58				54,5		68,2	38,1	
Nghiên cứu này	199	100	100	96,3	22,2				10,7

Bảng 4.3 cho thấy tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị ở các giai đoạn sớm (IA-IIA) không có sự chênh lệch đáng kể giữa các kết quả nghiên cứu của

chúng tôi với một số tác giả nước ngoài. Điều này khẳng định về kết quả điều trị tại cơ sở nghiên cứu (Bệnh viện K Trung ương) cũng tương đương hoặc tốt hơn với các cơ sở nước ngoài khác: ở giai đoạn IA, trong nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự, Reynolds E.A và cộng sự, đều có tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị là 100%, tương tự như trong nghiên cứu này (100%). Ở giai đoạn IB, tỉ lệ sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi (100%) cao hơn tỉ lệ tương ứng trong nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự (89%). Ở giai đoạn IIA tỉ lệ sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi (96,3%) thấp hơn tỉ lệ sống thêm trong nghiên cứu của Kato T và cộng sự (100%) nhưng cao hơn tỉ lệ sống thêm trong nghiên cứu của Park J.Y và cộng sự (52%). Tỉ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn IIB đến IIIB trong nghiên cứu này là 22,2% thấp hơn hẳn các kết quả tương ứng trong nghiên cứu của Kato T và cộng sự (giai đoạn IIB 52,8%) và Wakatsuki M và cộng sự (giai đoạn IIB 54,5%, giai đoạn IIIB 68,2%).

Tỉ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị của các bệnh nhân ở giai đoạn IVB (13 bệnh nhân) trong nghiên cứu này là 10,7%. Các nghiên cứu của Hopkins M.P và cộng sự (năm 1991) [56], Rittiluechai K và cộng sự (năm 2010) [121], Liu W.X và cộng sự (năm 2011) [17] cho kết quả không khả quan, không có bệnh nhân nào sống quá 5 năm. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân giai đoạn IVB trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thật nhiều (13 bệnh nhân), hơn nữa toàn bộ số bệnh nhân này chưa theo dõi đủ 5 năm cho từng bệnh nhân.

Về tiên lượng sống thêm giữa ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy của cổ tử cung, các nghiên cứu của Hopkin M.P và cộng sự [56], Park J.Y và cộng sự [48], Noh J.M và cộng sự [127] đều khẳng định: tỉ lệ sống thêm 5 năm của bệnh nhân ở tất cả các giai đoạn bệnh của ung thư biểu mô tuyến thấp hơn tỉ lệ tương ứng của ung thư biểu mô tế bào vảy. Hong J.H và cộng sự [137], Irie T và cộng sự [138] cho rằng khả năng đáp ứng với xạ trị của ung thư biểu mô tuyến thấp hơn so với ung thư biểu mô vảy. Tại Việt Nam,

kết quả nghiên cứu năm 2012 của Nguyễn Tiến Quang [21] về ung thư biểu mô cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB cho thấy: đáp ứng với xạ trị của ung thư biểu mô tế bào vảy (91,4%) cao hơn so với ung thư biểu mô tuyến (76,9%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nguyễn Văn Tuyên [24] lại cho thấy tỉ lệ tái phát sau 5 năm giữa ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào vảy có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê. Nguyễn Quốc Trục và cộng sự [70] cũng không thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào vảy cổ tử cung. Rất đáng tiếc trong luận án này, chúng tôi chưa nghiên cứu được số bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy cổ tử cung gặp trong cùng thời gian thu thập số liệu tại cơ sở nghiên cứu nên không có sự so sánh về kết quả điều trị giữa ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 199 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung được chẩn đoán mô bệnh học, độ mô học, điều trị và theo dõi tại Bệnh viện K Trung ương trong giai đoạn từ tháng 1/2009 đến tháng 12/2012, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Xác định các típ mô bệnh học và độ mô học

- Típ mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến nhày (72,9%); các típ khác ít gặp hơn lần lượt là các ung thư biểu mô tuyến: dạng nội mạc tử cung (17,6%); tế bào sáng (9%); mới xâm nhập (0,5%). Không gặp trường hợp nào là ung thư biểu mô tuyến không định rõ khác được (NOS), thanh dịch, dạng trung thận và tại chỗ.

- 145 trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhày bao gồm: típ cổ trong: 55,2%; biến thể ruột: 15,9%; biến thể tế bào nhân: 2,1%; biến thể sai lệch tối thiểu: 6,2%; biến thể tuyến nhung mao: 20,6%.

- Độ mô học hay gặp theo trình tự: biệt hóa vừa (47,7%), biệt hóa cao (31,7%) và biệt hóa thấp (20,6%).

2. Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị và mối liên quan

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị tương đối thấp (46,8%). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau điều trị 1 năm: 84%; 2 năm: 76,5%; 3 năm: 66,5%; 4 năm: 61,6%.

Các típ mô bệnh học theo phân loại của WHO năm 2003 ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị không có ý nghĩa thống kê. Trái lại, độ mô học của u, giai đoạn bệnh (theo phân loại TMN và FIGO) ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị có ý nghĩa thống kê. Cụ thể:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị của ung thư biểu mô tuyến nhày là 57%, các típ có tỷ lệ sống thêm thấp hơn là: ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung (39,4%); ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng (24,6%).

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị của ung thư biểu mô tuyến nhày biến thể tuyến nhung mao là cao nhất (73,5%). Các biến thể có tỷ lệ sống thêm thấp hơn lần lượt là: sai lệch tối thiểu (57,1%); cổ trong (54,6%); tế bào nhân (50%); ruột (44,1%).

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị của các nhóm bệnh nhân giảm dần theo độ mô học: biệt hóa cao (69,1%), biệt hóa vừa (44,8%), biệt hóa thấp (38,9%).

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau điều trị của các bệnh nhân ở giai đoạn IB là tuyệt đối (100%), giai đoạn IIA rất cao (96,3%), giai đoạn IIB-IIIB thấp (22,2%) và rất thấp ở giai đoạn IVB (10,7%).

KIẾN NGHỊ

- Nên áp dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, theo WHO vào thực hành chẩn đoán ở tất cả các bệnh viện nhằm thống nhất phân loại.

- Nên nhuộm PAS cho hầu hết các trường hợp chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung để xác định tít và biến thể, nhằm xếp loại mô bệnh học thêm chính xác.

- Nên áp dụng phân độ mô học của ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung nhằm giúp các nhà lâm sàng tiên lượng bệnh.

**DANH MỤC CÁC BÀI BÁO, CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. **Đoàn Văn Khương, Trịnh Quang Diện (2012).** *Định típ mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.* Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2, 191- 95.
2. **Đoàn Văn Khương, Nguyễn Vượng (2014).** *Định típ mô bệnh và thời gian sống thêm sau điều trị ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung.* Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 1, 150-56.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Waggoner S.E (2003). Cervical cancer. *Lancet*, 28, 2217-19.
2. Bộ Y tế (2012). Ung thư cổ tử cung. *Giới thiệu một số bệnh ung thư thường gặp*. Nhà Xuất bản Y học, 198-9.
3. Đặng Phương Loan (1999). *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học các yếu tố nguy cơ của những bệnh nhân ung thư cổ tử cung vào điều trị tại bệnh viện K Hà Nội từ năm 1996 đến năm 1998*. Luận án chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội, 56-8.
4. Đoàn Văn Khương (2004). *Nghiên cứu mô bệnh học và hóa mô ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung*. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 46-65.
5. Liu S, Semenciw R, Mao Y (2001). Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger woman. *CMAJ*, 164 (8), 1151- 52.
6. Olusola A, Shilini K, Beth V (2012). Cervical cancer trends in the United States: A 35-year population-based analysis. *Journal of women's health*, 21, 1031.
7. Freddie B et al (2005). Incidence Trends of Adenocarcinoma of the Cervix in 13 European Countries. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14, 2191.
8. Nieuwenhof H.P et al (2008). Significant decrease of adenocarcinoma in situ not reflected in cervical adenocarcinoma incidence in the Netherlands 1989-3003. *Brittish Journal of Cancer*, 98, 165-7.
9. Mathew A, George P.S (2009). Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix-- worldwide. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10(4), 645-50.

10. Smith H.O, Tiffany M.F, Qualls C.R et al (2000). The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*, 78(2), 97-105.
11. Castrillon D.H. Lee K.R, Nucci M.R (2002). Distinction between endometrial adenocarcinoma and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol*, 21, 4-10.
12. Jones M.W, Onisko A, Dabbs D.J et al (2013). Immunohistochemistry and HPV in situ hybridization in pathologic distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma: a comparative tissue microarray study of 76 tumors. *Int J Gynecol Cancer*, 23(2), 380-84.
13. Kong C.S, Beck A.H, Longacre T.A (2010). A panel of 3 markers including p16, ProExc, or HPV ISH is optimal for distinguishing between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *J Surg Pathol*, 34(7), 915-26.
14. Han C.P, Lee M.Y, Tyan Y.S et al (2009). P16 INK4 and CEA can be mutually exchanged with confidence between both relevant marker panels (ER/Vim/CEA and ER/Vim/p16INK4) in distinguishing primary endometrial adenocarcinomas from endocervical adenocarcinomas in a tissue microarray study. *Virchows Arch*, 455(4), 353-61.
15. Barbu I, Crăițoiu S, Mărgăritescu C (2012). Cervical adenocarcinoma: a retrospective clinicopathologic study of 16 cases. *Rom J Morphol Embryol*, 53(3), 615-24.
16. Wakatsuki M, Kato S, Ohno T et al (2014). Clinical outcomes of carbon ion radiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix in phase 1/2 clinical trial (protocol 9704). *Cancer*, 120(11), 1663-9.

17. Liu W.X, Chen Y, Yang G.M (2011). Analysis of prognosis-related factors in patients with invasive cervical adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 32(5), 500-04.
18. Vivar D.A et al (2013). Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol*, 32(6), 592-601.
19. Meglic L, Pogacnik R.K, Rakar S et al (2013). Clinical outcome of patients with microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol*, 34(4), 296-9.
20. Togami S, Sasajima Y, Onda T et al (2012). Serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases and a review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*, 73(1), 26-31.
21. Nguyễn Tiến Quang (2014). *Nghiên cứu ứng dụng xạ trị áp sát xuất liệu cao kết hợp với xạ ngoài và Cisplatin điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB – IIIB*. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, 97 - 98.
22. Ngô Thị Tính (2010). *Nghiên cứu mức xâm lấn của ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IIIB qua lâm sàng, cộng hưởng từ và kết quả điều trị tại Bệnh viện K từ 2007-2009*. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội, 57-129.
23. Trịnh Đình Vinh (2001). *Nghiên cứu tế bào học các phiên đồ cổ tử cung âm đạo của phụ nữ mãn kinh tại Thành phố Hà Nội*. Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, 1-8.
24. Nguyễn Văn Tuyên (2008). *Nghiên cứu điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-II bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp với xạ trị*. Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y.

25. Bùi Diệu (2007). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IIA có sử dụng xạ trị tiên phẫu bằng caesium 137*. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 109.
26. Nguyễn Thúy Hương (2004). *Nghiên cứu hình thái học của ung thư biểu mô xâm nhập của cổ tử cung và liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, tiên lượng bệnh*. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
27. Nguyễn Quang Quyền (1997). *Bài giảng giải phẫu học*. Nhà xuất bản Y học - Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, 220-23.
28. Nguyễn Vượng và cộng sự (2001). *Giải phẫu bệnh - tế bào học. Tài liệu đào tạo lại*. Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Hà Nội, lưu hành nội bộ, 43-46.
29. Kurman R.J, Rorris H.J, Wilkinson M.D (1994). *Tumor of the cervix, vagina, and vulva, Atlas of tumor pathology*. Armed Forces Institute of Pathology Washington D.C, 80-81.
30. Đỗ Kính (2002). *Hệ sinh dục nữ. Mô học*. Nhà xuất bản Y học, 567-9.
31. Nguyễn Sào Trung (2007). HPV và tổn thương cổ tử cung. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*, tập 11, phụ bản 3, 6-12.
32. Nguyễn Vượng và cộng sự (2007). Virus sinh u nhú ở người (HPV): Mối liên quan với viêm, u, ung thư, đặc biệt ung thư cổ tử cung. *Tạp chí Y học Việt nam*, tập 330, 1-92.
33. Barnabas R.V et al (2006). Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses, *Plosmed*, 3,1-5.

34. Baalbergen A, Smedts F, Ewing P et al (2013). HPV-type has no impact on survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 128(3), 530-4.
35. Hồ Huỳnh Dương (2013). Ý nghĩa của một số chỉ thị sinh học trong chẩn đoán ung thư cổ tử cung. *Tạp chí y học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 3, (17), 19-20.
36. Bùi Diệu (2011). *Một số bệnh ung thư phụ nữ*. Nhà xuất bản Y học, 78-80.
37. Lê Đình Hòa (1993). Phân loại mô học các u đường sinh dục nữ. *Phân loại mô học các khối u, tập II*. Bộ môn Giải phẫu bệnh Đại học Y Hà Nội, 101-04.
38. WHO (2003). Tumour of Uterine cervix. *Pathology and genetics of tumours of breast and female genital organs*. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon, 260-314.
39. Haswani P, Arsenea J, Ferenczy J (1998). Primary signet ring cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathology study of two cases with review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 8, 374-9.
40. Lawrence D.W, Fadi W, Krim A et al (2000). Recommendations for the reporting of surgical specimens containing uterine cervical neoplasms. *Mod Pathol*, Vol 13 (9), 1029-33.
41. Nguyễn Văn Tuyên (2008). Ung thư cổ tử cung. *Chẩn đoán và điều trị ung thư cổ tử cung*. Nhà Xuất bản Y học, 325-33.
42. FIGO (2008). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 105, 103-04.

43. American Joint Committce on Cancer (2009). *Cervix Uteri Cancer Staging*. Seventh edition.
44. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Ung thư cổ tử cung. *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*. Nhà Xuất bản Y học, 369.
45. Nguyễn Tiến Quang, Nguyễn Bá Đức, Lê Văn Quảng (2012). Kết quả bước đầu xạ trị áp sát suất liều cao kết hợp xạ trị ngoài và Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB. *Tạp chí Y học thực hành*, 1(803), 106-11.
46. Bened J.L, Denny L, Howard W et al (2006). Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *Cancer*, 7(9), 36-53.
47. Vi Huyền Trác (2005). Bệnh của cổ tử cung. *Giải phẫu bệnh học*. Nhà Xuất bản Y học, 441-42.
48. Park J.Y, Kim D.Y et al (2010). Outcomes after radical hysterectomy in patient with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *British Journal of Cancer*, 102, 1692-98.
49. Spaans V.M, Peters A. W et al (2012). HLA-E expression in cervical adenocarcinoma: association with improved long-term survival. *Journal of translational Medicine*, 10, 184.
50. Bulk S, Visser O et al (2003). Incidence and survival rate of woman with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. *Bristh Journal of Cancer*, 89, 834-39.
51. Bethwaite P, Yeong M.L, Holloway L et al (1992). The prognosis of adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *British Journal of Obst Gynaecol*, 99(9), 745-50.

52. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M et al (2009). Radical hysterectomy for FIGO stage I–IIB adenocarcinoma of the uterine cervix. *British Journal of Cancer*, 100, 1400 - 05.
53. Kato T, Watari H, Takeda M et al (2013). Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol*, 24(3), 222-8.
54. Kaminski P.F, Norris H.J (1983). Minimal deviation carcinoma (Adenoma malignum) of the cervix. *Int J Gynecol Pathol*, 2, 141-52.
55. Elliott P, Coppleson M, Russell P et al (2000). Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer*, 10(1), 42-52.
56. Hopkins M.P, Morley G.W (1991). A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstetrics Gynecol*, 77, 912-17.
57. Jordan S.M, Watanabe T et al (2012). Desmoplastic stromal response as defined by positive alpha smooth muscle actin staining is predictive of invasion in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 31(4), 369-76.
58. Cluggage W.G (2013). New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology*, 62(1),138-60.
59. Trịnh Quang Diện (1995). *Phát hiện các dị sản, loạn sản và ung thư cổ tử cung bằng phương pháp tế bào học*. Luận án phó tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.

60. Nguyễn Vương và cộng sự (2000). *Phát hiện sớm ung thư cổ tử cung qua sàng lọc tế bào học*. Đề tài độc lập cấp nhà nước. Tổng hội Y Dược học Việt Nam, nghiệm thu xuất sắc 20/11/2000.
61. Nguyễn Thu Hương, Nguyễn Vương, Nguyễn Đức Vi (2006). Một số đặc điểm hình thái tế bào của ASCUS trong phát hiện tổn thương tiền ung thư cổ tử cung. *Y học Lâm sàng*, 2, 28-32.
62. Lê Phong Thu (2009). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ung thư biểu mô cổ tử cung giai đoạn IB-IIA trước và sau xạ trị tiên phẫu*. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 35-40.
63. Lê Thị Nhị Bình (2009). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IV bằng xạ trị đơn thuần tại Bệnh viện K*. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội, 57-61.
64. Đinh Xuân Tửu (2004). *Đánh giá tổn thương đại thể các khối u sinh dục. Tài liệu tập huấn cho cán bộ giải phẫu bệnh*. Dự án nghiên cứu bệnh chứng ung thư phụ khoa ở Miền Bắc Việt Nam, 1-15.
65. Brigham Women's Hospital (2006). *Manual of surgical pathology, section 2, the fifteenth edition*, 591-95.
66. Nguyễn Bá Đức, Đào Ngọc Phong (2008). Phân tích thời gian sống thêm. *Dịch tế học bệnh ung thư*. Nhà Xuất bản Y học, 243-49.
67. Lacey J.V, Kurman R.J et al (2003). Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer*, 98(4), 814-21.

68. Kim H.J, Sung J.H, Lee E et al (2014). Prognostic Factors Influencing Decisions About Surgical Treatment of Villoglandular Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 24(70), 48-60.
69. Nguyễn Khánh Dương, Vũ Bá Quyết, Lê Quang Vinh và cộng sự (2014). Nhận xét tỉ lệ các tổn thương cổ tử cung-âm đạo qua xét nghiệm tế bào phụ khoa của 1117 phụ nữ cán bộ công nhân. *Tạp chí Y dược Lâm sàng* 108, 302.
70. Nguyễn Quốc Trực, Nguyễn Văn Tiến và cộng sự (2008). Điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IB-IIA tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, số 4, 518-25.
71. Dương Thị Cường (1977). Một số hiểu biết về ung thư cổ tử cung. *Sản phụ khoa*. Tổng hội Y Dược học Việt Nam, (2), 1-10.
72. Nguyễn Vượng, Đặng Ngọc Ký và cộng sự (1991). Phát hiện sớm về tế bào học một số bệnh phụ khoa đặc biệt là ung thư cổ tử cung. *Y học Việt Nam*. Đặc san ung thư, 158, 113-16.
73. Wang N, Emancipator S.N, Rose P et al (2002). Histologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquid-based, thin-layer preparation vs. conventional Pap smear. *Acta Cytol*, 46(3), 453-7.
74. Schorge J.O, Saboorian M.H, Hynan L, Ashfaq R(2002). ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*, 96(6), 338-43.
75. WHO (2003). *Pathology and genetics of tumours of breast and female genital organs*. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon, 1-3.

76. Nguyễn Vượng, Đoàn Văn Khương (2004). Chẩn đoán và phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 32(6). Đại học Y Hà Nội, 25-28.
77. Yamuchi M, Fukuda T et al (2014). Comparison of outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in patients with surgically treated stage I–II cervical cancer. *Mol Clin Oncol*, 2(4), 518–24.
78. WHO (2014). *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*. Published by the International Agency for Research on Cancer.
79. WHO (2014). Tumours of the uterine cervix. *WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*. Published by the International Agency for Research on Cancer, Chapter 7, 183-94.
80. Đoàn Văn Khương, Trịnh Quang Diện (2012). Định tíP mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 2, 191- 95.
81. Zeng S.Y, Zhong M.L, Liang M.R, et al (2013). Study on the clinicopathologic features of 88 cases with mucinous cervical adenocarcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 48(8), 602-6.
82. Raspollini M.R, Baroni G et al (2003). Primary cervical adenocarcinoma with intestinal differentiation and colonic carcinoma metastatic to cervix: an investigation using Cdx-2 and a limited immunohistochemical panel. *Arch Pathol Lab Med*, 127(12), 1586-90.
83. Kupryianczyk J, Kujawa M (1992). Signet-ring cell in squamous cell carcinoma of the cervix and non-neoplastic ectocervical epithelium. *Int J Gynecol Cancer*, 2, 152-3.

84. Balci S, Saglam A, Usubutun A (2010). Primary signet-ring cell carcinoma of the cervix: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*, 29(2), 181-4.
85. Giordano G, Pizzi S, Berretta R et al (2012). A new case of primary signet-ring cell carcinoma of the cervix with prominent endometrial and myometrial involvement: Immunohistochemical and molecular studies and review of the literature. *World J Surg Oncol*, 10-17.
86. Nucci M.R, Clemet P.B, Young R.H (1999). Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol*, 23, 886-91.
87. Jones M.W, Silverberg S.G, Kurman R.J (1993). Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 24 cases. *Int J Gynecol Pathol*, 12(1), 1-7.
88. Lataifeh I.M, Al-Hussaini M, Uzan C et al (2013). Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix: a series of 28 cases including two with lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer*, 23(5), 900-5.
89. Cheng J, Lai Y, Chen R.Y et al (2011). Villoglandular Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: An Analysis of 12 Clinical Cases. *International Journal of Gerontology*, 5(1), 49- 52.
90. Lê Đình Roanh (2001). *Bệnh học các khối u*. Nhà Xuất bản Y học, 236-37.

91. Noller K.L, Decker D.G, Dockerty M.B et al (1974). Mesonephric, clear cell carcinoma of the vagina and cervix. *Obstet Gynecol*, 3, 640-44.
92. Ferrandina G, Lucidi A, De Ninno M et al (2014). Successful treatment of a young patient with locally advanced clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix undergoing chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Obstet Invest*, 1, 64-7.
93. Jiang X, Jin Y, Li Y et al (2014). Clear cell carcinoma of the uterine cervix: clinical characteristics and feasibility of fertility-preserving treatment. *OncoTargets and Therapy*, 7, 111-16.
94. Herbst A.L, Ulfelder H, Poskanzer D.C (1971). Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. (15), 878–81.
95. Herbst A.L, Robboy S.J, Scully R.E et al (1974). Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls, analysis of 170 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 119, 713-24.
96. Zhu C, Bassig B.A, Zhang Y et al (2014). Birth cohort analysis of the incidence of adenocarcinoma of the uterine cervix in the USA. *Eur J Cancer*, 6(8), 121-25.
97. Thomas B, Jason D et al (2008). Clear cell carcinoma of the cervix: A multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecologic oncology*, 109(3), 335-39.
98. Emily K, Mary C et al (2012). Higher incidence of clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina among women born between 1947 and 1971 in the United States. *Cancer causes & Control*, (23), 207-11.

99. Boyd J, Takahashi H, Waggoner S.E et al (1996). Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix associated and unassociated. *Cancer*, 77, 507-23.
100. Kaplan E.J, Caputo T.A, Shen P.U et al (1998). Familial papillary serous carcinoma of the cervix, peritoneum, and ovary: a report of the first case. *Gynecol Oncol*, 70(2), 289-94.
101. Kindelberger D.W, Jeffrey F, Krane J.F et al (2011). *Glandular Neoplasia of the Cervix. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology, second edition*, chapter 14, Publishing Services Manager: Patricia Tannian. Printed in the United States of America, 328-70.
102. Ferry J.A, Scully R.E (1990). Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol*, 14(12), 1100-11.
103. Barter R.A (1961). Carcinoma of cervix arising from remnants of Gartner's duct. *Obstet Gynecol*, 1, 64-72.
104. Silver S.A, Devouassoux-Shisheboran M, Mezzetti T.P et al (2001). Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix: a study of 11 cases with immunohistochemical findings. *Am J Surg Pathol*, 25(3), 379-87.
105. Anagnostopoulos A, Ruthven S, Kingston R (2012). Mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix and literature review. *BMJ Case Rep*, 1136.
106. Kenny S.L, McBride H. A, Jamison J et al (2012). Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPV-negative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and hepatocyte nuclear factor 1- β . *Am J Surg Pathol*, 36(6), 799-807.

107. Friedell G.H, McKay D.G (1953). Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer*, 6, 887-97.
108. Boon M.E, Baak J.P, Kurver PJ (1981). Adenocarcinoma in situ of the cervix: an underdiagnosed lesion. *Cancer*, 48(3), 768-73.
109. Cheng M.O, Jung K.W, Park S et al (2013). Trends in the Incidence of In Situ and Invasive Cervical Cancer by Age Group and Histological Type in Korea from 1993 to 2009. *PloS One*, 8(8), 76-78.
110. Tierney K.E, Lin P.S, Amezcua C et al (2014). Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. *Am J Obstet Gynecol*, 210(4), 366.
111. Hocking G.R, Hayman J.A, Ostör A.G (1996). Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix progressing to invasive adenocarcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 36(2), 218-20.
112. Patricia J.E, Jonatha S.B, James T (1997). *Carcinoma of the cervix. Cancer principles and practice of oncology*, 1933-78.
113. Shelton D, Paturze D (1992). Race, stage of disease, and survival with cervical cancer. *Ethn Dis*, 2(1), 47-54.
114. Yuh W.T, Mayr N.A, Jarjoura D et al (2009). Predicting control of primary tumor and survival by DCE MRI during early therapy in cervical cancer. *Invest Radiol*, 44(6), 343-50.
115. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuán, Nguyễn Tuyết mai (2010). *Ung thư cổ tử cung. Điều trị nội khoa bệnh ung thư*. Nhà Xuất bản Y học, 209.
116. Polterauer S, Grimm C, Hofstetter G et al (2012). Nomogram prediction for overall survival of patients diagnosed with cervical cancer. *British Journal of Cancer*, 107, 918-24.

117. Bradley C.J, Given CW, Roberts C (2001). Disparities in cancer diagnosis and survival. *Cancer*, 91(1), 178-88.
118. Bipat S, Glas A.S et al (2003). Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 91(1), 59-66.
119. Lagasse L.D, Creasman W.T et al (1980). Results and complications of operative staging in cervical cancer: Experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology*, 9 (1), 90–98.
120. Rich J.T, Neely J.G et al (2010). A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143(3), 331-36.
121. Rittiluechai K, Buranawit K, Tanapat Y (2010). The treatment outcome of adenocarcinoma of uterine cervix at Phramongkutklo Hospital. *J Med Assoc Thai*, 93(6), 13-21.
122. Michael P, Hopkins M.D et al (1987). Prognostic Features and Treatment of Endocervical Adenocarcinoma of the Cervix. *Gynecol Oncol*, 27(1), 69-75.
123. Lê Phương Anh, Lưu Văn Minh, Trần Tuấn Phú và cộng sự (2006). Xạ trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIB-IIIB. *Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 10(4), 387-96.
124. Aoki Y, Sasaki M., Watanabe M et al (2000). High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecol Oncol*, 77(2), 305-9.
125. Prempre T, Patanaphan V, Sewchand W et al (1983). The influence of patients' age and tumor grade on the prognosis of carcinoma of the cervix. *Cancer*, 51(9), 1764-71.

126. Helpman L, Grisaru D, Covens A (2011). Early adenocarcinoma of the cervix: is radical vaginal trachelectomy safe?. *Gynecol Oncol*, 123(1), 95-98
127. Noh J.M, Park W, Kim Y.S et al (2014). Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol*, 132(3), 618-23.
128. Togami S, Nomoto M, Higashi M et al (2010). Expression of mucin antigens (MUC1 and MUC16) as a prognostic factor for mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *J Obstet Gynaecol Res*, 36(3), 588-97.
129. Dickersin G.R, Welch W.R, Erlandson R et al (1980). Ultrastructure of 16 cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in young women. *Cancer*, 45(7), 1615-24.
130. Ashton E, Brown A, Hoffman J (2013). Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix in an 18 year-old pregnant female. *Gynecol Oncol Case Rep*, 5, 49-51.
131. Kaku T, Kamura T, Shigematsu T et al (1997). Adenocarcinoma of the uterine cervix with predominantly villoglular papillary growth pattern. *Gynecol Oncol*, 64(1),147-52.
132. Werner-Wasik M, Christopher H et al (1995). Prognostic factors for local and distant recurrence in Stage I and II cervical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 32 (5), 1309-17.

133. Kawagoe T, Kashimura M, Matsuura Y et al (1999). Clinical significance of tumor size in stage IB and II carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 9(5), 421-26.
134. Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Văn Xuyên (2008). Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn FIGO IB-II bằng phương pháp phẫu thuật kết hợp với xạ trị. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 281-85.
135. Morris M, Eifel P, Lu J et al (1999). Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 340, 1137-43.
136. Reynolds E.A, Tierney K, Keeney G.L et al (2010). Analysis of outcomes of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix by treatment type. *Obstet Gynecol*. 116(5), 1150-7.
137. Hong J.H, Tsai C.S, Wang C.C et al(2000). Comparison of clinical behaviors and responses to radiation between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas/adenosquamous carcinomas of the cervix. *Chang Gung Medical Journal*, 23(7), 396-404.
138. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y et al (2000). Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol*, 26(5), 464-7.

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Mã số GPB.....
Số hồ sơ.....
Họ và tên..... Tuổi.....
Nghề nghiệp.....
Địa chỉ:.....
Địa chỉ liên lạc.....
Số điện thoại liên lạc BN.....
Số điện thoại liên lạc người thân.....
Số điện thoại liên lạc trạm y tế xã.....
Số điện thoại liên lạc UBND xã, phường.....
Số điện thoại liên lạc trưởng xóm.....
Số điện thoại liên lạc y tế thôn bản.....
Số điện thoại liên lạc hội phụ nữ xóm.....
Số điện thoại liên lạc khác.....
Ngày chẩn đoán:.....
Ngày nhập viện:.....
Chẩn đoán giai đoạn:FIGO.....T.....M.....N.....
Chẩn đoán mô bệnh học.....

UTBMT nhày

Cổ trong

Ruột Tế bào nhân

Tuyến hung mao

Tế bào nhân

Sai lệch tối thiểu

Chẩn đoán độ mờ học

Biệt hóa cao

Biệt hóa vừa

Biệt hóa thấp

Ngày liên lạc cuối cùng.....

Tình trạng: Còn sống Tử vong Mất liên lạc

Ngày mất.....

Thời gian sống thêm, theo dõi:..... Tháng

Ghi chú:.....