

## Soi cổ tử cung trong thai kỳ

*Khi kết quả phết tế bào cổ tử cung bất thường trong thai kỳ, việc phân loại bằng soi cổ tử cung đóng vai trò rất quan trọng nhằm loại trừ ung thư xâm lấn. Do các thay đổi mô học sinh lý liên quan đến thai kỳ, soi cổ tử cung ở nhóm bệnh nhân này đòi hỏi bác sĩ phải rất giàu kinh nghiệm. Ở những bệnh nhân trước đó không tầm soát ung thư cổ tử cung định kỳ, nên thực hiện phết tế bào Pap và xét nghiệm sàng lọc HPV ( $\geq 30$  tuổi) ngay trong lần khám đầu tiên. Nếu kết quả xét nghiệm gợi ý CIN2+ (tân sinh trong biểu mô cổ tử cung từ độ 2 trở lên), cần thực hiện soi cổ tử cung.*

Soi cổ tử cung kèm sinh thiết có thể thực hiện được ở mọi giai đoạn của thai kỳ mà không làm tăng nguy cơ cho thai nhi (Hunter và cộng sự, 2008). Ngoài ra, chẩn đoán tiền ung thư cổ tử cung không nên ảnh hưởng đến xử trí sản khoa, nghĩa là không cần chỉ định sinh non hay mổ lấy thai (Flannelly 2010; Henes và cộng sự, 2013). Tuy nhiên, theo một phân tích gộp của Danhof và cộng sự (2015), ngay cả khi không điều trị, sự hiện diện của CIN vẫn làm tăng đáng kể nguy cơ sinh non so với phụ nữ không có CIN. Do đó, không thể loại trừ khả năng nhiễm HPV và CIN là các yếu tố nguy cơ độc lập cho thai phụ, ngoài bất kỳ loại can thiệp phẫu thuật nào vào cổ tử cung.

*Vì HSIL có nguy cơ tiến triển ác tính thấp trong thời gian mang thai khá ngắn, nên việc điều trị ngoại khoa loạn sản nên được trì hoãn cho đến sau sinh và khi các thay đổi liên quan đến thai kỳ đã thoái triển. Do đó, mục tiêu chính của soi cổ tử cung trong thai kỳ là loại trừ ung thư xâm lấn.*

Điều quan trọng cần nhận thức, bản thân thai kỳ không phải là yếu tố nguy cơ gây chuyển dạng ác tính của HSIL. Dữ liệu ban đầu của Ciavattini và cộng sự (2017) thậm chí cho thấy các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung ở thai phụ có xu hướng ít tiến triển hơn so với phụ nữ không mang thai. Trong khi ở phụ nữ không mang thai, cả biểu hiện Ki67 và p16 đều tăng đáng kể theo mức độ CIN, điều này không quan sát thấy ở thai phụ.

Tuy nhiên, ngay cả trong bối cảnh mà soi cổ tử cung có sẵn và kịp thời trong thai kỳ, ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển vẫn xảy ra. Tiên lượng chung cho ung thư cổ tử cung được chẩn đoán trong thai kỳ không tệ hơn so với ung thư cổ tử cung không liên quan đến thai kỳ. Ngay

cả khi cố ý trì hoãn điều trị ung thư cho đến khi thai nhi trưởng thành cũng không có tác động tiêu cực đến tiên lượng (Takushi và cộng sự 2002).

### 10.1 Các thay đổi liên quan đến thai kỳ của cổ tử cung

Đánh giá soi cổ tử cung trong thai kỳ gặp nhiều khó khăn hơn do các thay đổi sinh lý. Do đó, bác sĩ thực hiện soi cổ tử cung cần nắm rõ các hình ảnh soi cổ tử cung bình thường và bất thường trong thai kỳ.

*Do cổ tử cung giữ nước và tăng thể tích, ranh giới vảy-trụ (squamocolumnar junction) thường dễ quan sát hơn trong thai kỳ. Nếu không thấy được ranh giới này trong quý 1 thai kỳ, có thể lặp lại soi cổ tử cung sau vài tuần sẽ quan sát được.*

Càng về cuối thai kỳ, đánh giá soi cổ tử cung càng khó. Sau tuần thứ 30, việc đánh giá đầy đủ có thể không còn khả thi.

Hầu hết các thay đổi quan sát được là do tăng nồng độ estrogen trong thai kỳ và có thể dẫn đến chẩn đoán quá mức loạn sản hoặc thậm chí ung thư.

Khi cổ tử cung trở nên phì đại và phù nề, mô có màu hơi xanh tím. Trong y văn, hiện tượng này gọi là "dấu hiệu Chadwick". Vào thế kỷ 19, Chadwick đã mô tả sự đổi màu này là một thay đổi liên quan đến thai kỳ (Gleichert 1971).

Biểu mô tuyến cổ tử cung hoạt động mạnh và nổi bật trong thai kỳ. Vùng chuyển tiếp dần dịch chuyển ra phía ngoài cổ ngoài. Các tế bào tuyến tiết ra lượng lớn chất nhầy cổ tử cung, điều này có thể làm phức tạp quá trình đánh giá soi cổ tử cung (**Hình 10.1**). Biểu mô tuyến đang trải qua quá trình chuyển sản có thể tăng sinh mạch máu rõ rệt và dễ bị hiểu nhầm là tổn thương nghi ngờ ung thư (**Hình 10.2 và 10.3**).

Phì đại tế bào mô đệm (stromal cells) gây ra hình ảnh "giả chấm đáy" (pseudo-punctation). Điều này không nên nhầm lẫn với hình ảnh chấm đáy không đều trong vùng acetowhite, vốn là dấu hiệu điển hình của loạn sản (**Hình 10.4**).

Bôi acid acetic gây phản ứng trắng mạnh hơn (**Hình 10.5 đến Hình 10.10**). Ngoài ra, vùng biểu mô acetowhite có thể nổi gờ cao hơn bề mặt biểu mô bình thường (**Hình 10.11 và 10.12**). Đôi khi, vùng acetowhite có dạng luống (Hình 10.13 và 10.14). Do phản ứng aceto trắng tăng

rõ trong cả loạn sản và chuyển sản chưa trưởng thành, có thể dễ dẫn đến chẩn đoán nhầm là thay đổi lớn (major change).

Lượng glycogen cao trong các tế bào trung gian của biểu mô lát (tế bào navicular) dẫn đến màu nâu hạt dẻ đậm khi nhuộm bằng dung dịch i-ốt Schiller.

Tế bào mô đệm cổ tử cung thường trải qua hiện tượng chuyển dạng màng rụng hoá (decidualization). Schneider và Barnes (1981) phát hiện màng rụng ở cổ tử cung trong 30,8% tử cung của thai phụ. Trong 1/3 số ca này, tế bào màng rụng được phát hiện trên phết tế bào học.

Hình ảnh khi soi cổ tử cung (**Hình 10.15 đến Hình 10.19**) và các đặc điểm tế bào học của hiện tượng màng rụng hoá cổ tử cung có thể bị chẩn đoán nhầm thành loạn sản độ cao hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy (van Diepen và cộng sự, 2015). Trong các trường hợp này, sinh thiết có định hướng sẽ giúp làm rõ chẩn đoán. Cần chẩn đoán phân biệt polyp màng rụng lồi ra từ ống cổ tử cung với u xơ cổ tử cung (**Hình 10.20**).

Hiện tượng chuyển dạng màng rụng cũng có thể xảy ra ngoài thai kỳ và dễ bị nhầm với loạn sản độ cao (**Hình 10.21**).

Tóm tắt các thay đổi liên quan đến thai kỳ của cổ tử cung quan sát được qua soi cổ tử cung:

- Cổ tử cung ngày càng phì đại do giữ nước trong mô.
- Ranh giới vảy-trụ dịch chuyển dần ra phía cổ ngoài.
- Biểu mô tuyến tăng tiết dịch nhầy.
- Có thể xảy ra hiện tượng chuyển dạng màng rụng một phần.
- Có thể thấy hình ảnh giả chấm đáy.
- Lưu lượng máu tại chỗ tăng đáng kể.
- Thấy rất rõ phản ứng nhuộm trắng aceto ở biểu mô loạn sản và chuyển sản chưa trưởng thành.
- Nhuộm màu i-ốt cũng đậm hơn do tích trữ nhiều glycogen.
- Hiện tượng màng rụng hoá thường gặp, dễ bị nhầm với CIN hoặc ung thư.

Ngoài ra, condylomata acuminata (mụn cóc sinh dục) có thể xuất hiện trong thai kỳ. Nếu là condylomata điển hình thì không nhất thiết phải sinh thiết để xác nhận. Trong trường hợp tổn thương lan rộng vùng âm hộ, âm đạo và cổ tử cung, có thể cân nhắc chỉ định sinh mổ (Hình 10.22), trừ khi condylomata được loại bỏ trước sinh (laser CO<sub>2</sub> khoảng tuần thai thứ 32).



**Hình 10.1** CIN3 ở tuần thứ 35 của thai kỳ. Các vùng trắng đục aceto bị che khuất một phần do tăng tiết chất nhầy



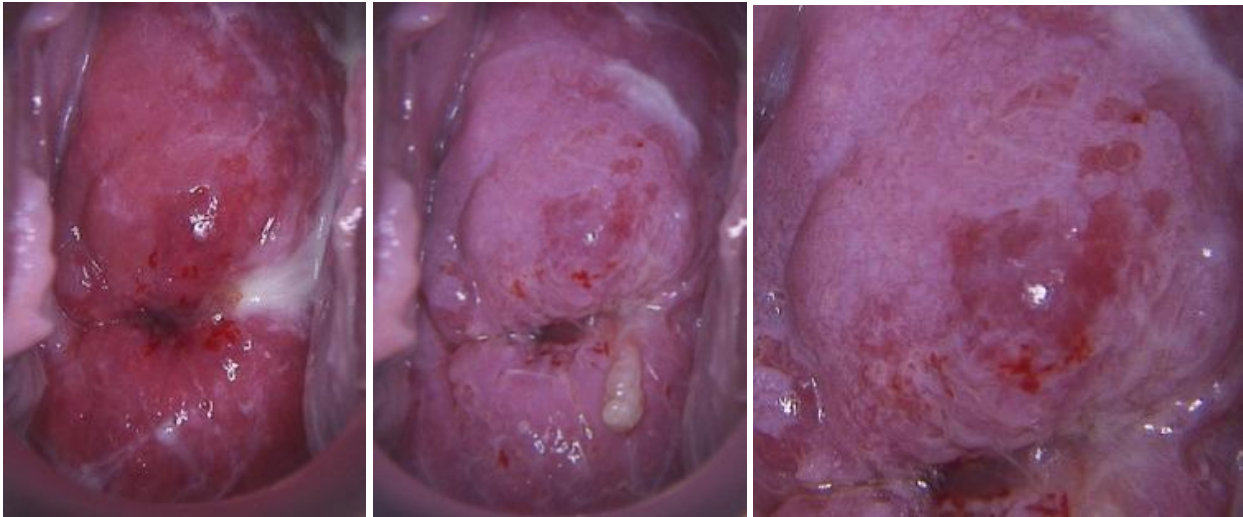
**Hình 10.2** CIN3 ở tuần thứ 31 của thai kỳ. Ở phần trước (phía bụng) của cổ tử cung, biểu mô tuyến biến đổi một phần rất nổi bật và có nhiều polyp. Chỉ với soi cổ tử cung đơn thuần, không thể loại trừ khả năng xâm lấn



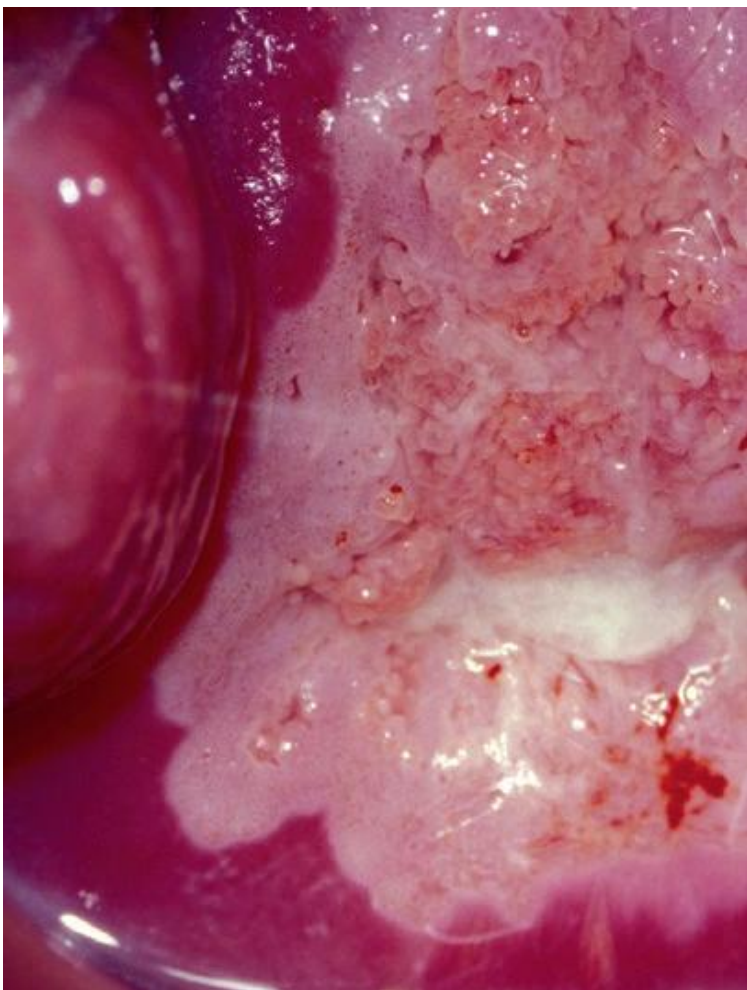
**Hình 10.3** CIN3 ở tuần thứ 10 của thai kỳ. Trong vùng chuyển tiếp trưởng thành, các lỗ tuyến được bao quanh bởi biểu mô trắng thô (vòng bao quanh tuyến) với các mạch máu nổi bật nhưng không phải là bất thường



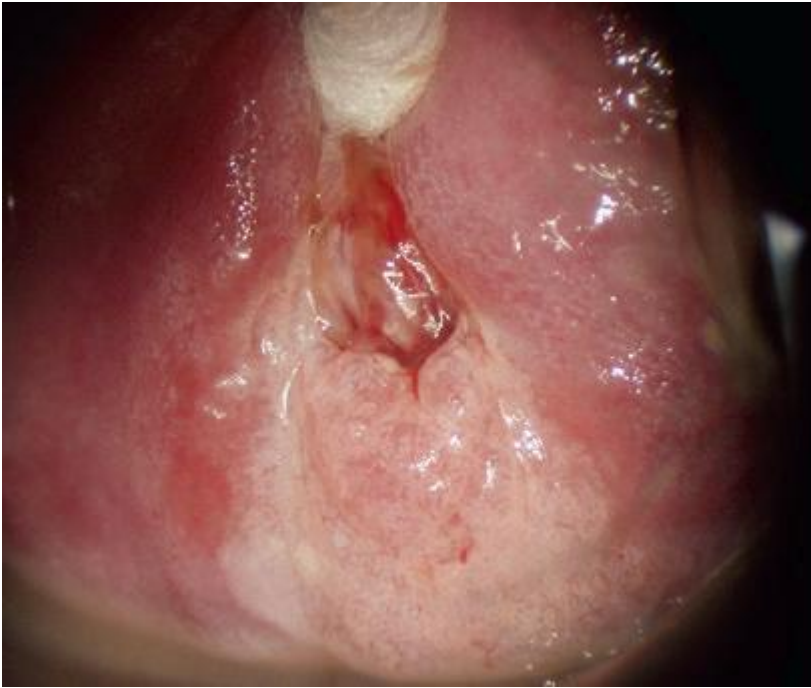
**Hình 10.4** Hình ảnh “giả chấm đáy” của cổ tử cung bình thường ở tuần thứ 26 của thai kỳ. Hình ảnh chấm đáy đều và không nhuộm acetowhite



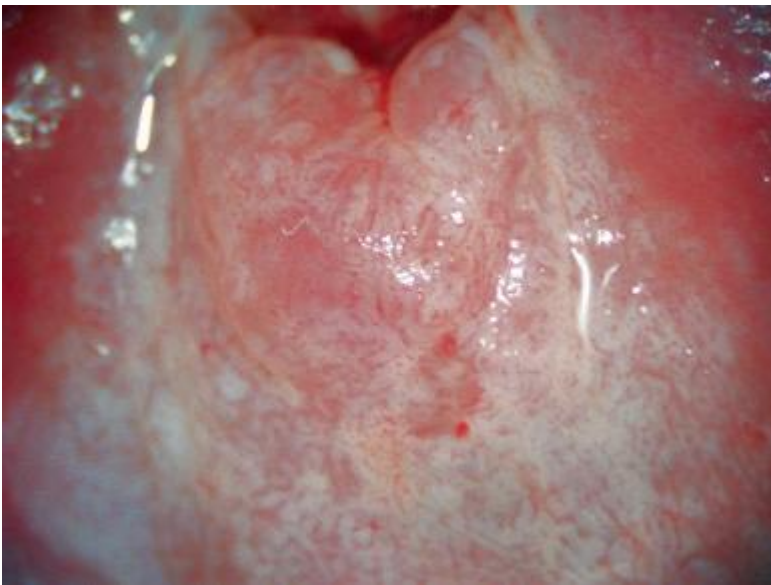
**Hình 10.5** HSIL/CIN2 ở tuần thứ 18 của thai kỳ. Cổ tử cung đã to ra do những thay đổi sinh lý trong thai kỳ. Toàn bộ cổ tử cung là acetowhite với hình ảnh lát đá hơi không đều (thay đổi lớn)



**Hình 10.6** CIN3 ở tuần thứ 22 của thai kỳ. Phản ứng acetowhite rất nổi bật (thay đổi lớn)

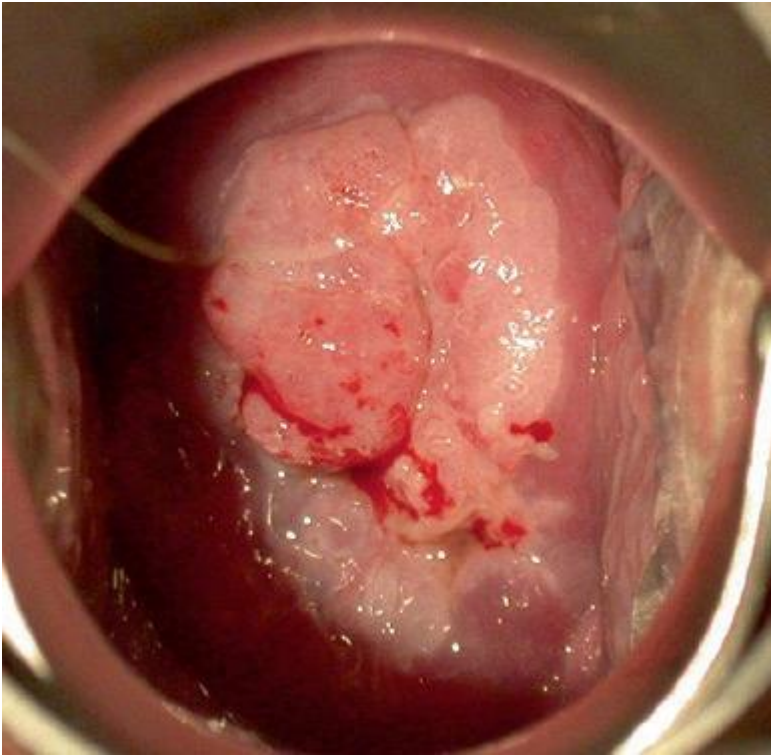


**Hình 10.7** CIN3 ở tuần thứ 24 của thai kỳ. Ngoài hình ảnh “giả chấm đáy” ở phía trước (phía bụng), còn có một vùng acetowhite nhô lên và có ranh giới rõ ở cổ tử cung phía sau (lưng) (thay đổi lớn)



**Hình 10.8** CIN3 ở tuần thứ 24 của thai kỳ (xem Hình 10.7). Ở độ phóng đại cao hơn, có thể nhìn thấy vùng lát đá không đều (thay đổi lớn)

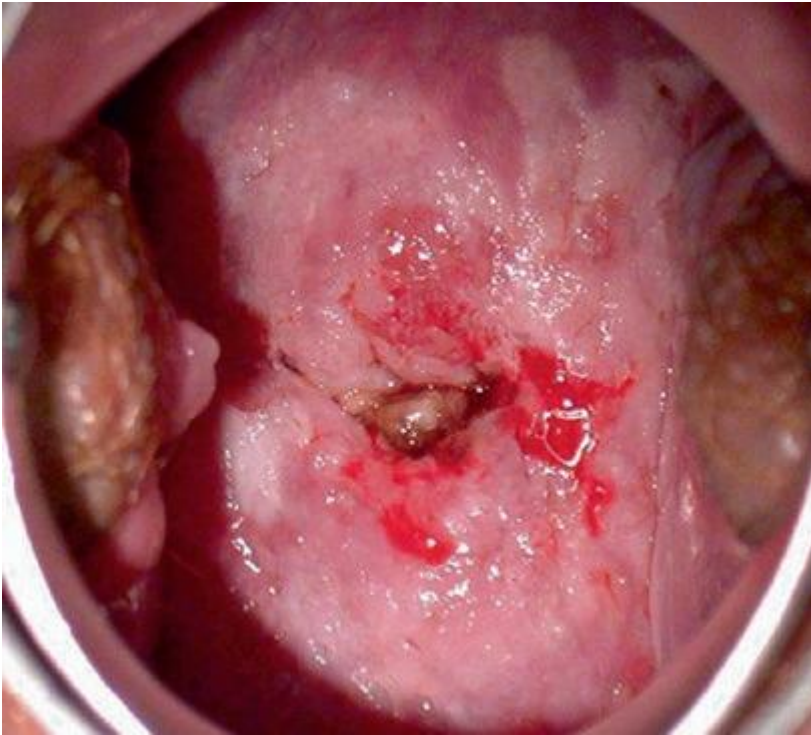




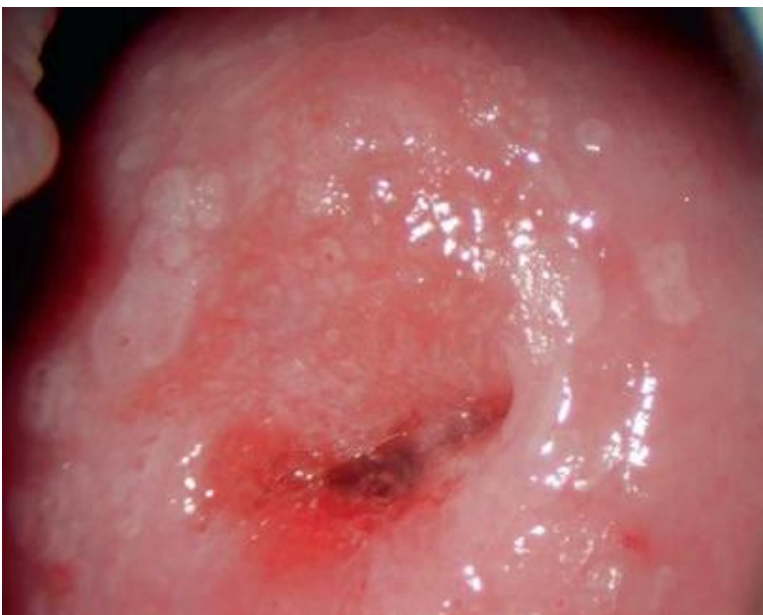
**Hình 10.9** CIN3 ở tuần thứ 21 của thai kỳ. Hầu như toàn bộ cổ tử cung phía trước (phía bụng) là acetowhite với các đường viền nhô lên (thay đổi lớn)



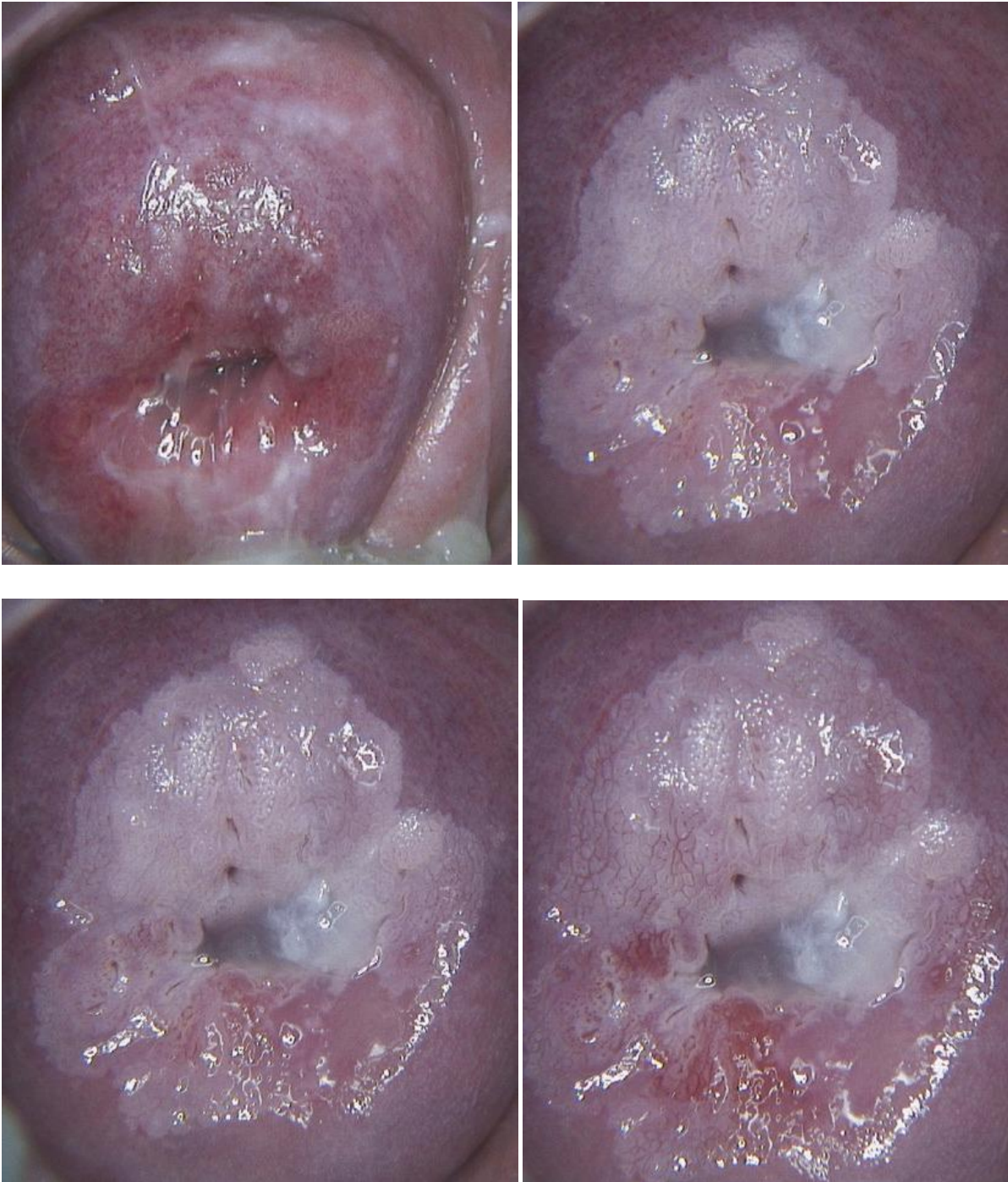
**Hình 10.10** CIN3 ở tuần thứ 27 của thai kỳ. Có vùng acetowhite đục đậm với các đường viền sắc nét và biểu mô hơi nhô lên (thay đổi lớn)



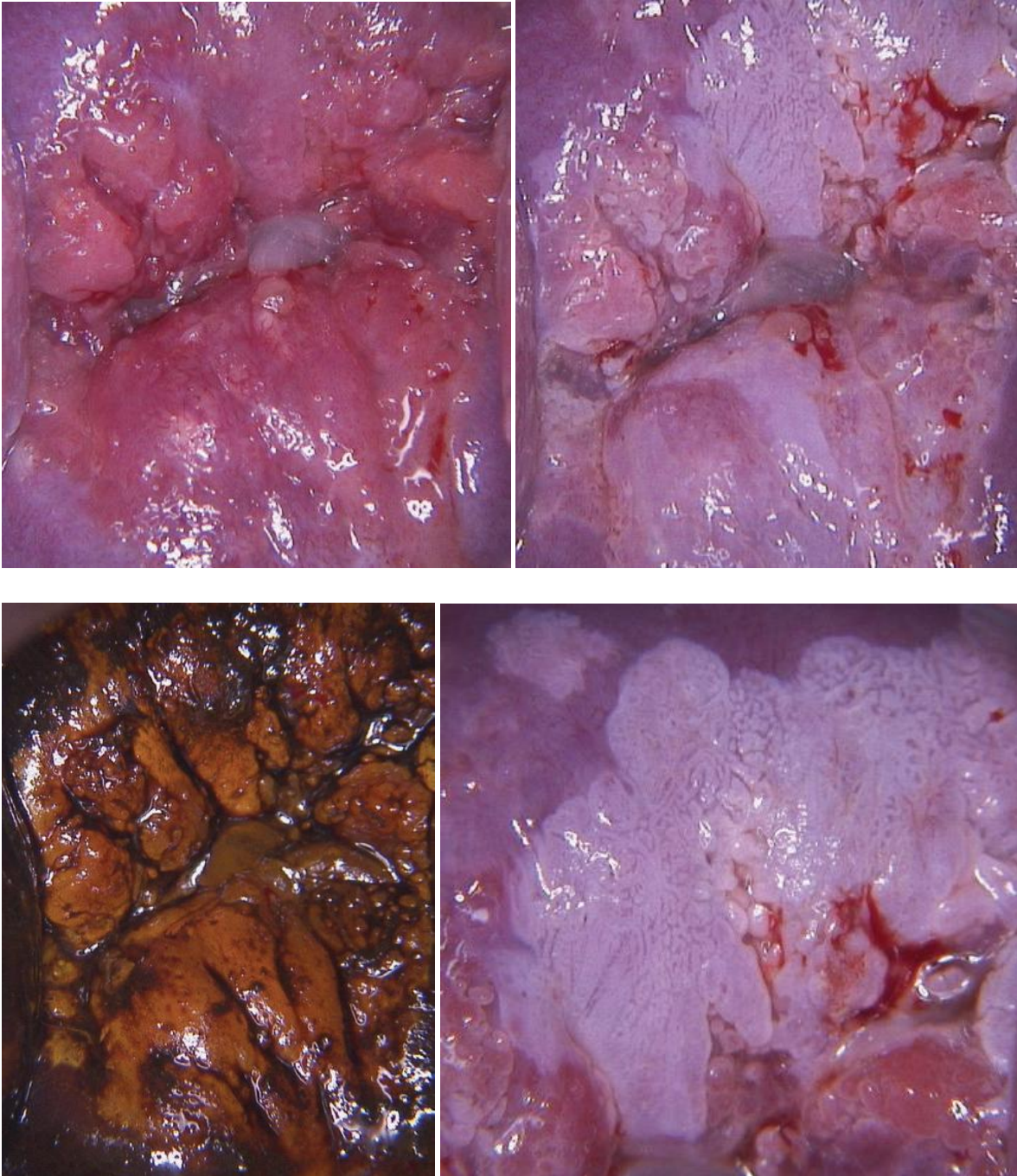
**Hình 10.11** CIN3 ở tuần thứ 25 của thai kỳ. Biểu mô acetowhite có bề mặt không đều. Nên lấy nhiều mẫu sinh thiết để loại trừ xâm lấn



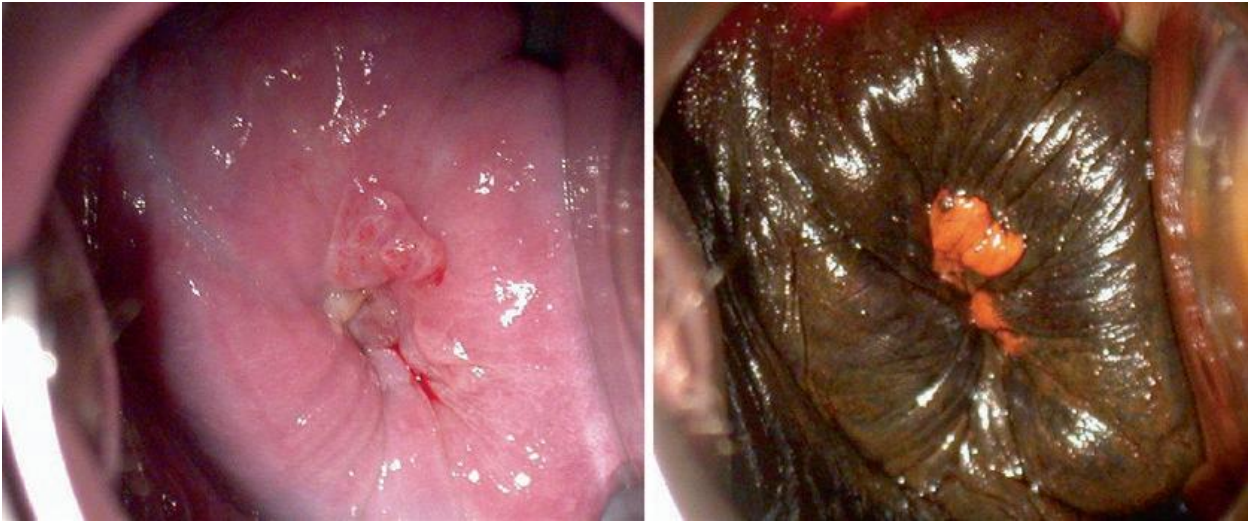
**Hình 10.12** CIN3 ở tuần thứ 8 của thai kỳ. Biểu mô acetowhite cho thấy hình ảnh chấm đáy thô và lát đá không đều (thay đổi lớn). Ngoài ra, có một số tổn thương ở viền trong (inner border lesions)



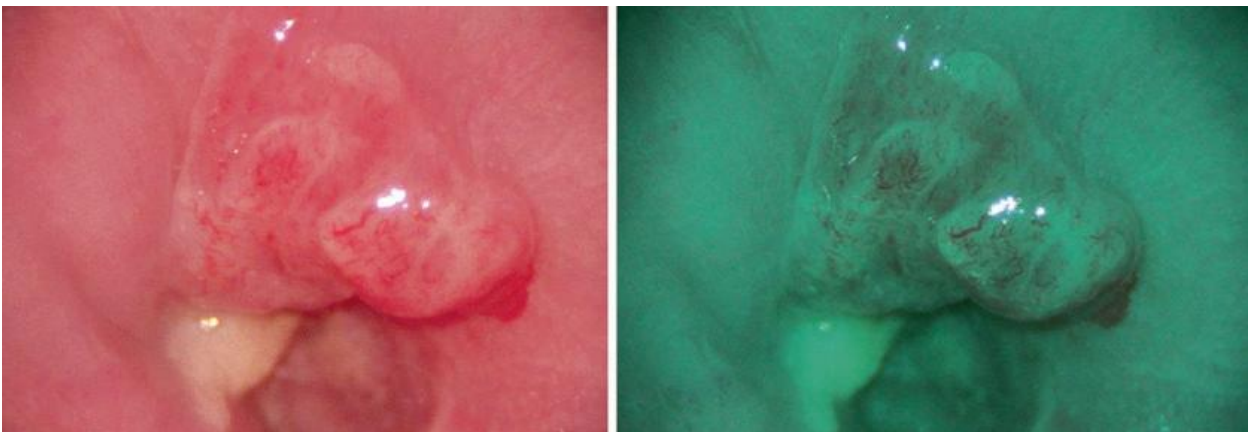
**Hình 10.13** CIN3 ở tuần thứ 16 của thai kỳ. Biểu mô acetowhite đậm tạo thành luống (thay đổi lớn)



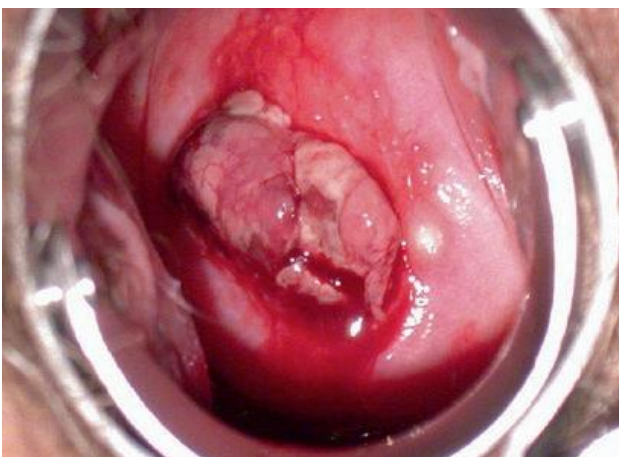
**Hình 10.14** CIN ở tuần thứ 27 của thai kỳ. Vùng acetowhite đậm tạo thành luống với dấu hiệu gờ ở vị trí 12 giờ



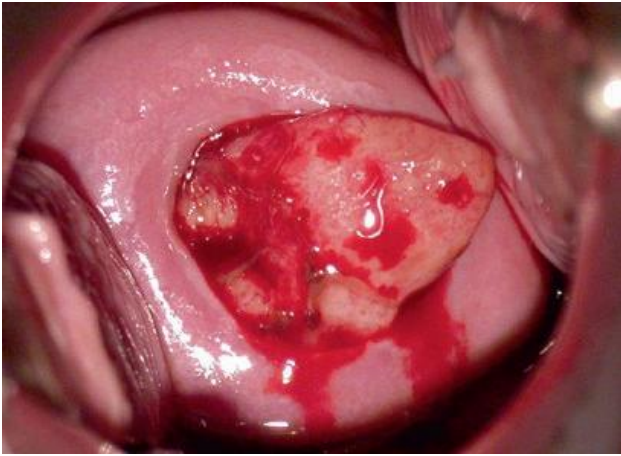
**Hình 10.15** Polyp màng ối ở tuần thứ 32 của thai kỳ. Một năm trước, bệnh nhân 31 tuổi đã được khoét chóp cổ tử cung vì HSIL. Có một khiếm khuyết mô đáng kể và sẹo. Polyp màng ối âm tính với Lugol



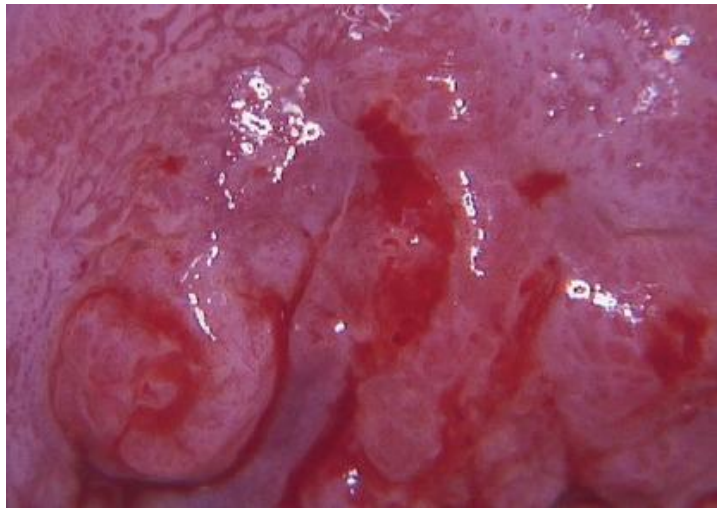
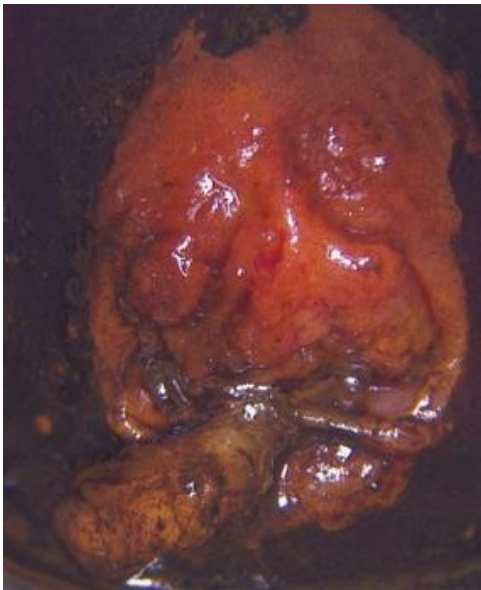
**Hình 10.16** Polyp màng ối ở tuần thứ 32 của thai kỳ (xem Hình 10.15). Ở vị trí 12 giờ, có một tổn thương nhỏ nhô ra ngoài với các mạch máu rất nhỏ và phân nhánh mịn



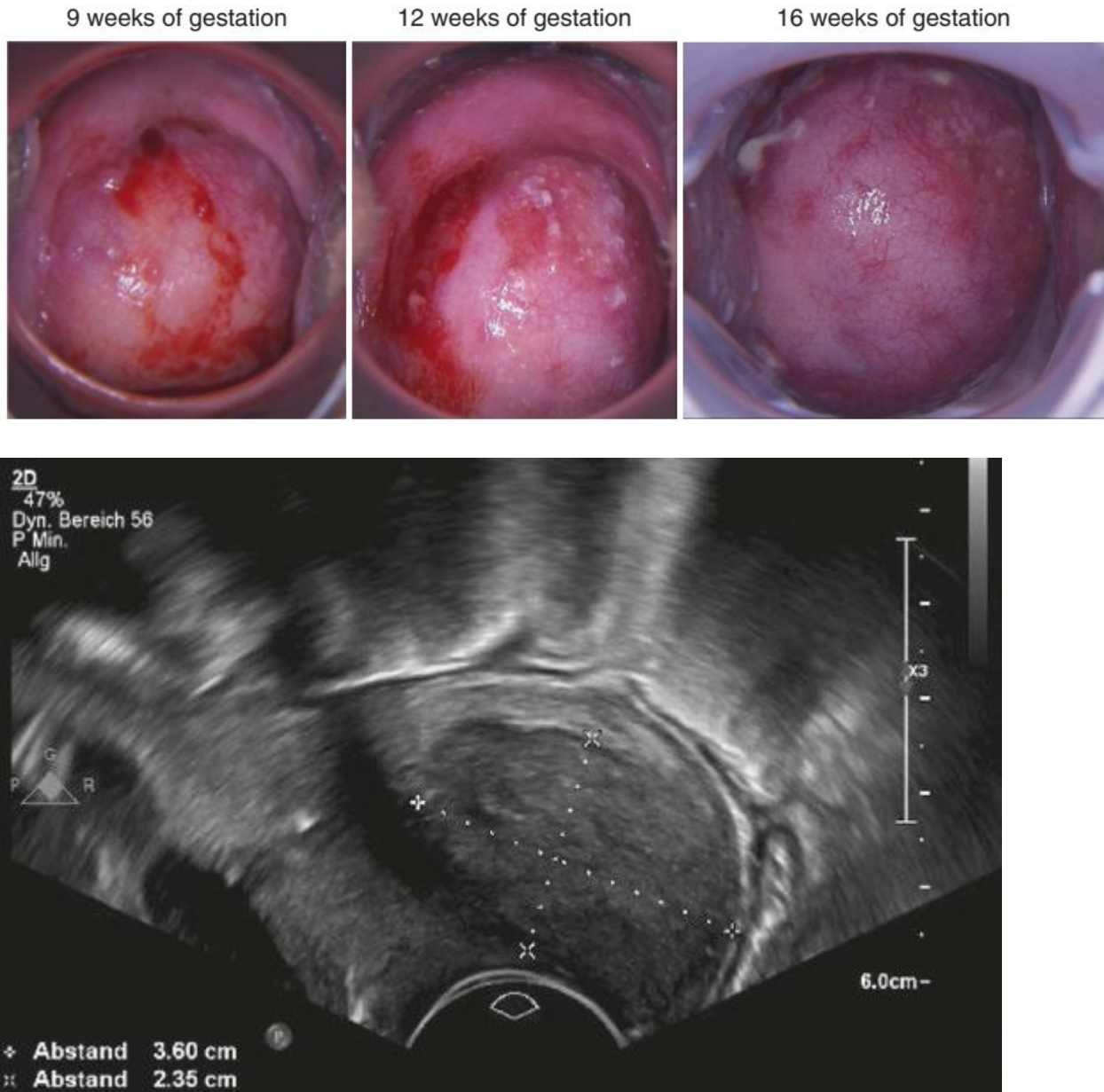
**Hình 10.17** Polyp màng ối ở tuần thứ 8 của thai kỳ. Chẩn đoán phân biệt bao gồm sảy thai tự nhiên đang tiến triển và thậm chí là bệnh xâm lấn



**Hình 10.18** Polyp màng ối ở tuần thứ 13 của thai kỳ. Nếu nghi ngờ, nên sinh thiết



**Hình 10.19** HSIL/CIN2 và hiện tượng màng rụng hoá ở tuần thứ 24 của thai kỳ. Ở vị trí 12 giờ, có một thay đổi lớn điển hình gợi ý HSIL. Gần ống cổ tử cung, thấy một tổn thương hơi nhô ra ngoài, chảy máu khi chạm vào. Điều thú vị là hình ảnh trước khi bôi axit axetic gợi ý khá rõ về hiện tượng màng rụng hoá. Nếu vẫn còn nghi ngờ, nên loại trừ bệnh xâm lấn bằng sinh thiết

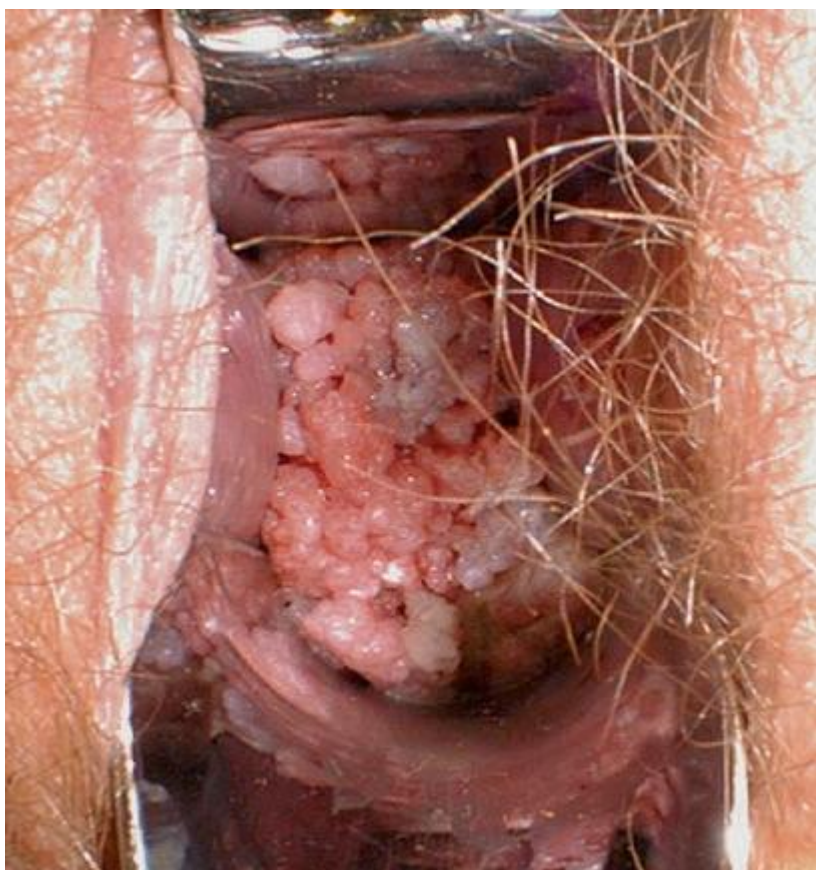


**Hình 10.20** Một bệnh nhân 34 tuổi bị u xơ cơ cổ tử cung khi mang thai. Bệnh nhân đã từng khoét chóp cổ tử cung 2 lần trước đó nhằm mục đích điều trị HSIL





**Hình 10.21** Biến đổi màng ối ngoài thai kỳ. Điều này có thể do progestin gây ra. Bệnh nhân sử dụng NuvaRing® để tránh thai, giải phóng gestagen etonogestrel ngoài ethinylestradiol



**Hình 10.22** Sùi mào gà ở cổ tử cung và âm đạo vào tuần thứ 33 của thai kỳ. Do sùi mào gà diện rộng, nên tiến hành mổ lấy thai

## 10.2 Xử trí loạn sản cổ tử cung trong thai kỳ

Soi cổ tử cung trong thai kỳ về cơ bản không khác nhiều so với phụ nữ không mang thai. Tuy nhiên, lưỡi mỏ vịt cần đủ rộng để thành âm đạo không cản trở việc quan sát cổ tử cung. Bằng cách đặt một lớp bảo vệ hoặc bao cao su - như được sử dụng cho đầu dò siêu âm âm đạo - lên mỏ vịt và cắt phần đầu của nó, các thành âm đạo có thể được đẩy ra xa hơn.

**Hình 10.23** đề xuất một sơ đồ tiếp cận khi gặp kết quả Pap smear bất thường trong thai kỳ.

*Trong hầu hết các trường hợp, nên thực hiện sinh thiết mô trong quá trình soi cổ tử cung, vì đánh giá soi cổ tử cung đơn thuần kém tin cậy hơn do các thay đổi mô liên quan đến thai kỳ. Sinh thiết cổ tử cung có thể thực hiện ở bất kỳ thời điểm nào trong thai kỳ.*

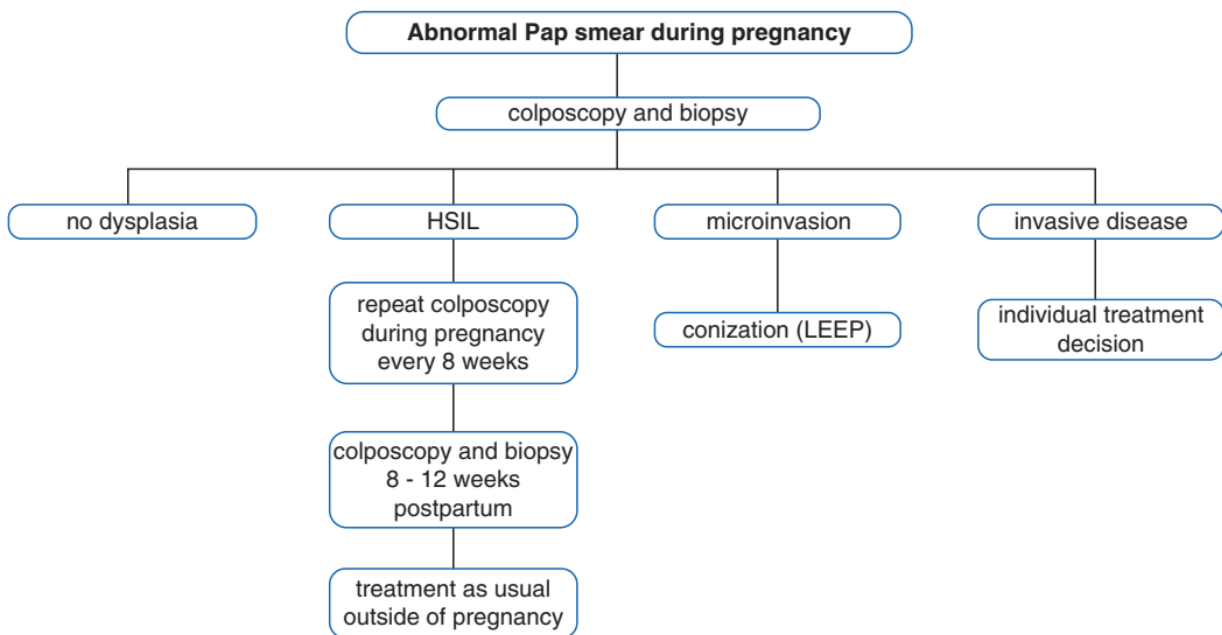
So với bệnh nhân không mang thai, thủ thuật sinh thiết này ít gây khó chịu hoặc đau hơn. Tuy nhiên, cổ tử cung trong thai kỳ tăng sinh mạch máu nhiều, do đó có thể chảy máu đáng kể tại vị trí sinh thiết. Tuy vậy, cầm máu vẫn có thể đạt được hiệu quả như ở phụ nữ không mang

thai. Sau khi lấy mô sinh thiết, cần ấn ngay đầu tăm bông vào vị trí đó để cầm máu. Sau đó, bôi dung dịch Monsel's lên vùng vừa sinh thiết. Nếu cầm máu chưa đạt, có thể đặt tăm bông trong âm đạo và hướng dẫn bệnh nhân tự lấy ra sau 3–4 giờ.

***Ở thai phụ, nạo ống cổ tử cung (endocervical curettage) không được khuyến cáo, nhằm tránh làm tổn thương túi ối. Nếu không quan sát được vùng chuyển tiếp, nên lặp lại soi cổ tử cung sau 6–8 tuần.***

Khi đã xác nhận chẩn đoán loạn sản, sẽ tiến hành soi cổ tử cung nhắc lại tùy thuộc vào chẩn đoán soi cổ tử cung ban đầu và kết quả sinh thiết. Với tổn thương loạn sản độ cao, nên đánh giá lại mỗi 8 tuần.

***Trong thai kỳ, nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về bệnh xâm lấn dựa trên tế bào học và/hoặc soi cổ tử cung (Hình 10.24, 10.25, 10.26), phải tiến hành sinh thiết có định hướng để xác nhận hoặc loại trừ.***

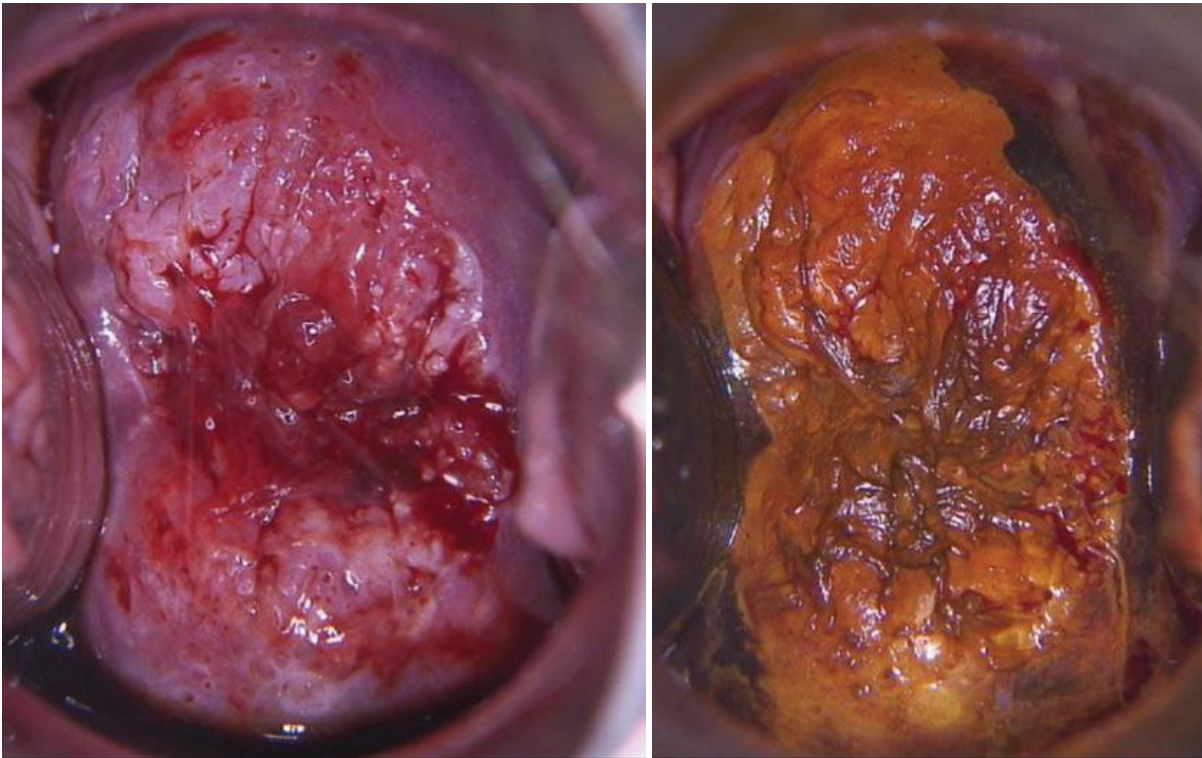


**Hình 10.23.** Sơ đồ tiếp cận Pap smear bất thường trong thai kỳ:

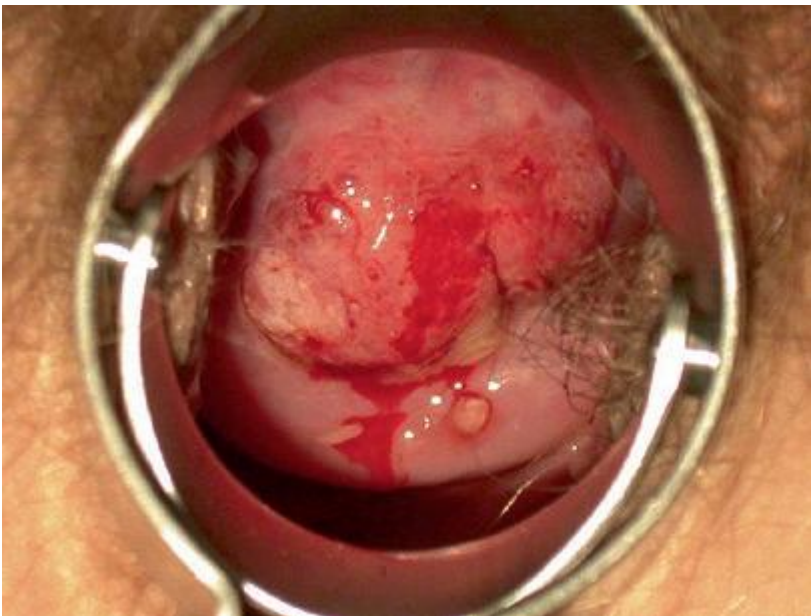
Pap smear bất thường trong thai kỳ → Soi cổ tử cung + Sinh thiết

- Nếu không có loạn sản → Theo dõi
- Nếu có HSIL → Lặp lại soi cổ tử cung mỗi 8 tuần trong thai kỳ → Sau sinh 8–12 tuần: Soi cổ tử cung + sinh thiết → Xử trí theo kết quả

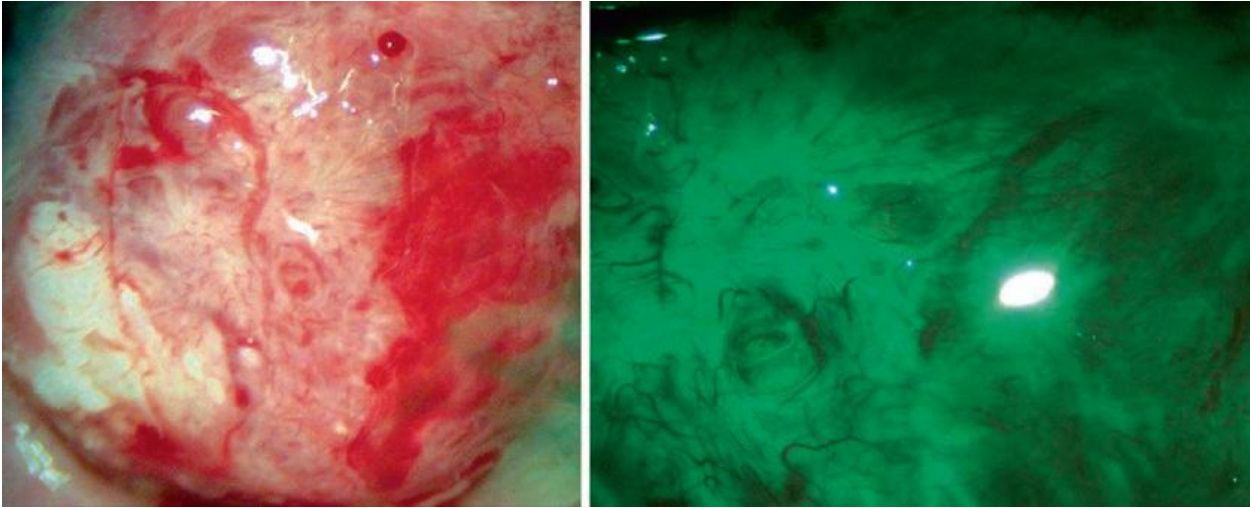
- Nếu nghi ngờ xâm lấn vi thể → Khoét chóp (LEEP)
- Nếu xác định ung thư xâm lấn → Quyết định điều trị căn cá thể hóa



**Hình 10.24** CIN3 ở tuần thứ 23 của thai kỳ. Bệnh nhân 29 tuổi. Vùng acetowhite và Lugol âm tính lớn, không đều và chảy máu khi chạm vào. Cần loại trừ xâm lấn bằng cách sinh thiết (lặp lại)



**Hình 10.25** Ung thư biểu mô tế bào vảy ở tuần thứ 11 của thai kỳ. Bệnh nhân 36 tuổi, mang thai con so, không có triệu chứng. Xét nghiệm Pap smear bình thường. Sinh thiết cho thấy ung thư biểu mô tế bào vảy. Bệnh nhân đã chọn chấm dứt thai kỳ bằng phẫu thuật (cắt bỏ tử cung toàn bộ). Kiểm tra mô học cho thấy ung thư biểu mô tế bào vảy kém biệt hóa 3,5 cm với xâm lấn khoang mạch - bạch huyết



**Hình 10.26** Ung thư biểu mô tế bào vảy ở tuần thứ 11 của thai kỳ (xem Hình 10.25). Đặc biệt khi quan sát bằng bộ lọc màu xanh lá cây (green filter), thấy rõ các mạch máu không điển hình. Ngoài ra, còn có hiện tượng sừng hóa cục bộ

### 10.3 Khoét chóp (LEEP) trong thai kỳ

Khoét chóp bằng dao lạnh hoặc vòng điện (LEEP) trong thai kỳ thường không được chỉ định để điều trị bệnh tiền xâm lấn và cần tránh thực hiện nếu có thể. Tuy nhiên, nếu nghi ngờ bệnh lý xâm lấn và không thể xác định chẩn đoán qua sinh thiết có định hướng, có thể cần lấy thêm mô cổ tử cung với diện cắt rộng hơn.

***Khoét chóp trong thai kỳ chủ yếu mang mục đích chẩn đoán chứ không phải điều trị, vì thường không thể lấy hết tổn thương với bờ an toàn do các thay đổi của mô cổ tử cung trong thai kỳ.***

Ngoài khoét chóp bằng dao lạnh, cắt bằng vòng điện (LEEP) cũng có thể được chấp nhận trong thai kỳ (Mitsubishi và Sekiya, 2000). Quy trình như sau:

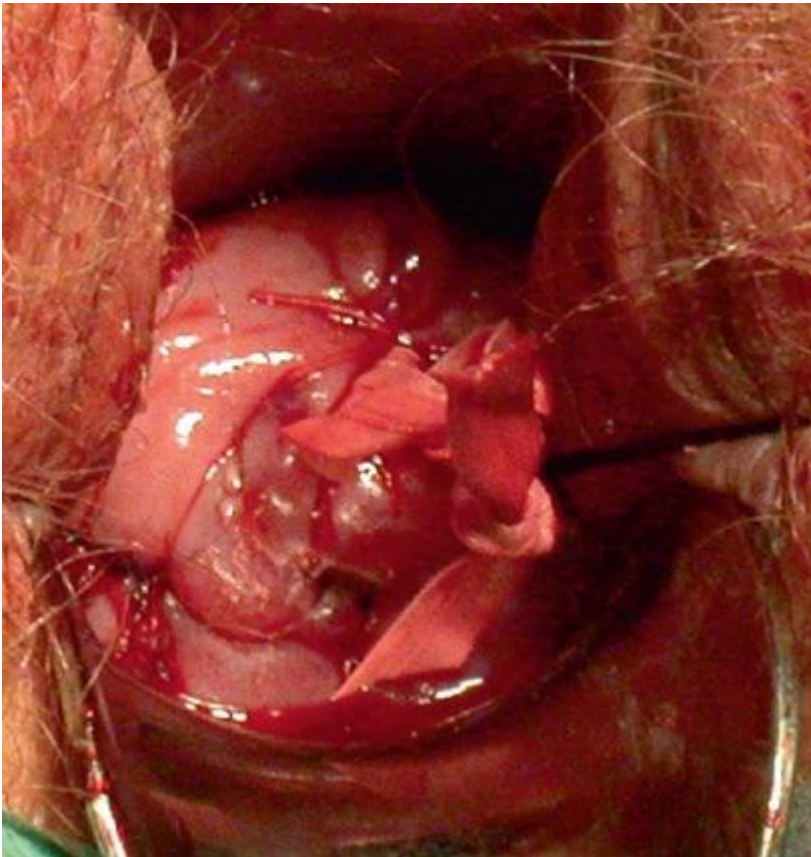
1. Trước tiên, đặt một vòng khâu cổ tử cung (cerclage) nhưng chưa thắt nút.

2. Sau đó, dùng vòng điện phù hợp để cắt mô ở phía sau (mặt lưng) cổ tử cung.
3. Tiếp theo, cắt mô phía trước (mặt bụng) cổ tử cung.
4. Cuối cùng, thắt vòng khâu cổ tử cung giúp giảm chảy máu đáng kể.
5. Đốt cầm máu bề mặt vết thương (**Hình 10.27**).
6. Nếu cầm máu chưa đạt, có thể khâu cầm máu bằng chỉ tự tiêu.

Một phân tích gộp của Danhof và cộng sự (2015) kết luận rằng:

- Nguy cơ sinh non tăng đáng kể khi thực hiện phẫu thuật điều trị CIN trong thai kỳ.
- Ngược lại, ở những phụ nữ đã từng điều trị CIN ngoài thai kỳ, nguy cơ sinh non không tăng.

Điều này trái ngược với nhiều bài báo trước đây cho rằng mọi loại phẫu thuật cổ tử cung trước đó (kể cả ngoài thai kỳ) đều làm tăng nguy cơ sinh non.



**Hình 10.27** Cổ tử cung ngay sau khi thực hiện khoét chóp và đặt vòng khâu cổ tử cung trong thai kỳ.

#### 10.4 Quản lý HSIL sau sinh

Từ 8 đến 12 tuần sau sinh, cổ tử cung cần được đánh giá lại bằng soi cổ tử cung. Các vùng bất thường (dạng thay đổi lớn hay nhỏ) sẽ được sinh thiết lại.

***Lý tưởng nhất, trước khi can thiệp phẫu thuật, nên xác nhận lại bệnh lý tiền xâm lấn độ cao qua giải phẫu bệnh sau sinh, vì tổn thương CIN2 và CIN3 có xu hướng thoái lui sau sinh — mặc dù đa số bệnh nhân cuối cùng vẫn cần phẫu thuật.***

Các tổn thương CIN1 có khả năng thoái lui cao hơn trong thai kỳ so với ngoài thai kỳ (Serati và cộng sự, 2008).

Yost và cộng sự (1999) báo cáo:

- Tỷ lệ thoái lui cao:
  - o CIN2: 68%
  - o CIN3: 70%
- Trong nghiên cứu này, chẩn đoán CIN dựa trên sinh thiết có định hướng trong thai kỳ — vì vậy, kết quả đáng tin cậy hơn so với dựa vào tế bào học đơn thuần.

Ngược lại, Henes và cộng sự (2013) chỉ ghi nhận tỷ lệ thoái lui CIN3/AIS là 9.3%.

Một giải thích khả dĩ cho hiện tượng thoái lui tự nhiên của CIN sau sinh là do tế bào loạn sản bị bong tróc trong quá trình chuyển dạ và sinh.

Tuy nhiên, tỷ lệ thoái lui sau sinh là tương đương giữa nhóm sinh ngã âm đạo và nhóm mổ lấy thai, có hoặc không có chuyển dạ (Yost và cộng sự, 1999)

Schuster và cộng sự (2018) cũng nhận thấy cách thức sinh không ảnh hưởng đáng kể đến diễn tiến tự nhiên của CIN chẩn đoán trong thai kỳ:

- Thoái lui tự nhiên sau sinh quan sát thấy ở:
  - o 15/40 phụ nữ sinh ngã âm đạo
  - o 10/23 phụ nữ sinh mổ

Vì vậy, Yost và cộng sự giả thiết rằng các yếu tố miễn dịch sau sinh có thể đóng vai trò chính trong hiện tượng thoái lui này. Ngoài ra, các tổn thương nhỏ hơn có thể đã được loại bỏ hoàn toàn trong quá trình sinh thiết có định hướng, tạo ấn tượng là thoái lui tự nhiên.

***Do luôn có khả năng thoái lui tự nhiên, nên lặp lại toàn bộ quy trình chẩn đoán sau sinh và xác nhận lại tổn thương CIN2+ trước khi phẫu thuật.***