

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

**LÂM ĐỨC TÂM**

**NGHIÊN CỨU TỶ LỆ NHIỄM *HUMAN PAPILLOMA VIRUS*,  
MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
CÁC TỖN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ  
THÀNH PHỐ CẦN THƠ**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2017**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

**LÂM ĐỨC TÂM**

**NGHIÊN CỨU TỶ LỆ NHIỄM *HUMAN PAPILLOMA VIRUS*,  
MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
CÁC TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG Ở PHỤ NỮ  
THÀNH PHỐ CẦN THƠ**

**Chuyên ngành: PHỤ KHOA**

**Mã số: 62 72 13 05**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học  
PGS. TS. NGUYỄN VŨ QUỐC HUY**

**HUẾ - 2017**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các dữ liệu kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất cứ công trình nào khác.

**Tác giả luận án**

**LÂM ĐỨC TÂM**

## LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành chương trình học tập, nghiên cứu và luận án này, tôi xin chân thành và trân trọng bày tỏ lòng biết ơn:

- Ban Giám hiệu Trường, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Phụ Sản của Trường Đại học Y Dược Huế.

- Ban Giám hiệu Trường, Ban Chủ nhiệm Khoa Y và Bộ môn Phụ Sản, Bộ môn Sinh lý bệnh- Miễn dịch, Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

- Ban Giám đốc Sở Y tế, Trưởng các Trạm Y tế của thành phố Cần Thơ.

- Ban Giám đốc và Khoa Khám, Bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ.

- PGS.TS.BS. Nguyễn Vũ Quốc Huy- người thầy trực tiếp hướng dẫn cho tôi trong quá trình học và thực hiện luận án.

- GS.TS.BS. Cao Ngọc Thành, PGS.TS.BS. Trương Quang Vinh, PGS.TS.BS. Lê Minh Tâm, TS.BS. Võ Văn Đức, TS.BS. Lê Lam Hương và TS.BS. Nguyễn Thị Kim Anh đã tạo điều kiện và giúp đỡ cho tôi trong suốt thời gian học tập và hoàn thành luận án.

- PGS.TS.BS. Trần Ngọc Dung, BS.CKII. Nguyễn Thị Huệ đã giúp tôi trong suốt thời gian thực hiện nghiên cứu tại Cần Thơ.

- Chân thành cảm ơn các phụ nữ đã nhiệt tình tham gia và hợp tác để tôi hoàn thành luận án này.

- Cha Mẹ, Vợ và Hai con, các Anh (Chị), các em và người thân đã động viên, chia sẻ cùng tôi trong quá trình học tập, hoàn thành luận án.

Trân trọng cảm ơn

**Lâm Đức Tâm**

# MỤC LỤC

	Trang
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	3
1.1. Giải phẫu - Sinh lý cổ tử cung.....	3
1.2. Các tổn thương cổ tử cung .....	5
1.3. <i>Human Papilloma virus</i> và tổn thương cổ tử cung .....	8
1.4. Các yếu tố nguy cơ ung thư cổ tử cung.....	16
1.5. Các phương pháp sàng lọc tổn thương cổ tử cung .....	20
1.6. Các phương pháp chẩn đoán tổn thương cổ tử cung.....	23
1.7. Các phương pháp điều trị tổn thương cổ tử cung .....	27
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	44
2.3. Xử lý số liệu .....	60
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.....	61
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	63
3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu .....	63
3.2. Tỷ lệ nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> và một số yếu tố liên quan.....	67
3.3. Mô tả đặc điểm và đánh giá kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh.....	78
<b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....	86
4.1. Đặc điểm chung của phụ nữ thành phố Cần Thơ .....	86
4.2. Tỷ lệ nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> , các yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 - 69 tuổi tại thành phố Cần Thơ .....	87
4.3. Mô tả đặc điểm, đánh giá kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung bằng áp lạnh tại Cần Thơ .....	112
<b>KẾT LUẬN</b> .....	127
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	129
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AGC	Atypical Grandular Cells Tế bào tuyến không điển hình
ASC- H	Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL Tế bào gai không điển hình không loại trừ HSIL
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undertermined Significance Tế bào gai không điển hình có ý nghĩa không xác định
AGUS	Atypical Glandular Cells of Undertermined Significance Tế bào tuyến không điển hình có ý nghĩa không xác định
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung
CIS	Carcinoma In Situ Ung thư tại chỗ
CTC	Cổ tử cung
DNA	Deoxyribonucleic Acide
FDA	Agency for Food and Drug Administration of the United States Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm của Hoa Kỳ
HC II	Hydrid Capture II
HPV	<i>Human Papilloma virus</i>
HSIL	High- grade Squamous Intraepithelial Lesion Tổn thương trong biểu mô mức độ cao
HSV	<i>Herpes Simplex Virus</i>
IARC	Cơ quan Nghiên cứu về ung thư Quốc tế Intemational Agency for Research on Cancer
LSIL	Low- grade Squamous Intraepithelial Lesion Tổn thương trong biểu mô mức độ thấp
OR	Odds Ratio Tỷ suất chênh

ORF	Open Reading Frame Khung đọc mở
PCR	Polymerase Chain Reaction Phản ứng khuếch đại chuỗi DNA
QHTD	Quan hệ tình dục
THPT	Trung học phổ thông
VIA	Visual Inspection with Acetic Acid Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic
WHO	World Health Organization Tổ chức Y tế thế giới

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1.	Kết quả của quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic..	51
Bảng 2.2.	Chương trình luân nhiệt trong định tính <i>Human Papilloma virus</i> .....	53
Bảng 2.3.	Chương trình luân nhiệt trong định tít HPV .....	54
Bảng 2.4.	Bảng phân biệt tổn thương bất thường cổ tử cung có cần hoặc không cần sinh thiết .....	58
Bảng 2.5.	Bảng theo dõi đánh giá kết quả điều trị .....	60
Bảng 3.1.	Đặc điểm dân số học của mẫu nghiên cứu.....	63
Bảng 3.2.	Đặc điểm về tiền căn sản phụ khoa.....	64
Bảng 3.3.	Đặc điểm về quan hệ tình dục.....	65
Bảng 3.4.	Sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục.....	66
Bảng 3.5.	Hút thuốc lá.....	66
Bảng 3.6.	Tỷ lệ nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> theo địa phương.....	68
Bảng 3.7.	Kết quả phân loại tít nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> .....	69
Bảng 3.8.	Tỷ lệ các tít HPV xác định được từ phụ nữ có HPV-DNA (+).....	70
Bảng 3.9.	Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với nhóm tuổi .....	71
Bảng 3.10.	Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với nơi cư trú .....	72
Bảng 3.11.	Tỷ lệ nhiễm HPV theo học vấn ở phụ nữ .....	72
Bảng 3.12.	Tỷ lệ nhiễm HPV theo số lần mang thai của phụ nữ .....	73
Bảng 3.13.	Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với số bạn tình của phụ nữ .....	73
Bảng 3.14.	Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với bạn tình của chồng .....	74
Bảng 3.15.	Liên quan tình trạng nhiễm HPV với tuổi quan hệ tình dục .....	74
Bảng 3.16.	Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với sử dụng bao cao su .....	75
Bảng 3.17.	Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với thuốc ngừa thai.....	75
Bảng 3.18.	Tình trạng nhiễm HPV với thói quen hút thuốc lá.....	76
Bảng 3.19.	Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có CTC bất thường qua khám lâm sàng....	76
Bảng 3.20.	Tỷ lệ nhiễm HPV ở những phụ nữ có tế bào CTC bất thường .....	77
Bảng 3.21.	Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có kết quả VIA bất thường .....	77



Bảng 3.22. Tỷ lệ phụ nữ có cổ tử cung bất thường qua thăm khám lâm sàng .....	78
Bảng 3.23. Kết quả quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic .....	78
Bảng 3.24. Kết quả tế bào cổ tử cung.....	79
Bảng 3.25. Kết quả soi cổ tử cung.....	79
Bảng 3.26. Kết quả sinh thiết cổ tử cung .....	79
Bảng 3.27. Đường kính tổn thương cổ tử cung .....	81
Bảng 3.28. Số lần điều trị .....	81
Bảng 3.29. Kết quả điều trị theo thời gian khi áp lạnh.....	81
Bảng 3.30. Tác dụng phụ sau điều trị áp lạnh .....	82
Bảng 3.31. Liên quan tỷ lệ khỏi bệnh sau 3 tháng theo tuổi .....	82
Bảng 3.32. Tỷ lệ khỏi bệnh theo đường kính tổn thương cổ tử cung.....	83
Bảng 3.33. Thời gian tiết dịch sau điều trị áp lạnh .....	83
Bảng 3.34. Thời gian tiết dịch theo đường kính tổn thương cổ tử cung .....	84
Bảng 3.35. Kết quả tế bào cổ tử cung sau điều trị.....	84
Bảng 3.36. Thái độ của bệnh nhân .....	85
Bảng 4.1. Tỷ lệ nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> một số tác giả tại Việt Nam.....	88
Bảng 4.2. Tỷ lệ nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> ở Châu Á và thế giới .....	90
Bảng 4.3. Tỷ lệ nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> ở các vùng trên thế giới.....	91
Bảng 4.4. Các tít <i>Human Papilloma virus</i> được phân lập .....	95
Bảng 4.5. Các tít <i>Human Papilloma virus</i> được phân lập trên thế giới .....	97
Bảng 4.6. Tỷ lệ tế bào cổ tử cung bất thường tại Việt Nam.....	115

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ - HÌNH - SƠ ĐỒ

### Biểu đồ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ HPV- DNA (+) của phụ nữ thành phố Cần Thơ .....	67
Biểu đồ 3.2. Kết quả định tít HPV- DNA .....	69

### Hình

Hình 1.1. Cấu trúc giải phẫu của cổ tử cung.....	3
Hình 1.2. Mô học về các lớp tế bào của cổ tử cung.....	4
Hình 1.3. Biểu mô vảy của cổ tử cung.....	5
Hình 1.4. Diễn tiến tổn thương cổ tử cung .....	8
Hình 1.5. Hạt virus của <i>Human Papilloma virus</i> .....	9
Hình 1.6. Cấu trúc L1, L2 của <i>Human Papilloma virus</i> .....	9
Hình 1.7. Cấu trúc gen DNA của HPV 16.....	10
Hình 1.8. Phân bố các tít <i>Human Papilloma virus</i> theo nguy cơ.....	12
Hình 1.9. Cơ chế sinh ung thư của <i>Human Papilloma virus</i> .....	13
Hình 1.10. Soi cổ tử cung bình thường.....	24
Hình 1.11. Soi cổ tử cung bất thường .....	24
Hình 1.12. Phân loại mô học trong tân sinh trong biểu mô cổ tử cung .....	25
Hình 1.13. Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung mức độ I.....	26
Hình 1.14. Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung mức độ II .....	26
Hình 1.15. Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung mức độ III và ung thư tại chỗ .....	27
Hình 1.16. Ung thư cổ tử cung xâm lấn.....	27

### Sơ đồ

Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành xác định nhiễm <i>Human Papilloma virus</i> .....	52
Sơ đồ 2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu .....	62

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, ung thư cổ tử cung là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho phụ nữ, chiếm 12% trong các ung thư ở nữ giới và 85% trường hợp xảy ra ở nước đang phát triển. Năm 2012, có 528.000 trường hợp ung thư mới được chẩn đoán và 266.000 phụ nữ tử vong [93], [145], cứ mỗi phút có 2 phụ nữ tử vong vì ung thư cổ tử cung. Cùng năm này, Việt Nam có 5.664 phụ nữ mắc bệnh và tỷ lệ mắc mới là 13,6/100.000 dân [2]. Tại Cần Thơ và Đồng bằng sông Cửu Long có tỷ lệ mắc mới là 17,1/100.000 dân; bệnh đang có xu hướng gia tăng nhưng thường phát hiện ở giai đoạn muộn nên biện pháp can thiệp sẽ kém hiệu quả và tỷ lệ tử vong tăng [2], [37]. Một chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung giúp phát hiện sớm, điều trị các tổn thương tiền ung thư bằng tế bào cổ tử cung, quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic, xét nghiệm *Human Papilloma virus* (HPV), soi cổ tử cung, sinh thiết để chẩn đoán là nhiệm vụ quan trọng nhằm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung ở phụ nữ [2]. Qua chương trình sàng lọc này, các tổn thương cổ tử cung được điều trị bằng nhiều phương pháp như đặt thuốc âm đạo, áp lạnh, đốt bằng hóa chất, đốt điện cổ tử cung, đốt nhiệt, bức xạ quang nhiệt, phẫu thuật khoét chóp, cắt cụt cổ tử cung hoặc cắt tử cung toàn phần... nhằm điều trị các tổn thương từ lành tính đến ác tính, với tỷ lệ thành công của mỗi phương pháp đạt từ 80% đến 97% [14], [28], [103], [116].

Nguyên nhân gây ung thư cổ tử cung là do nhiễm *Human Papilloma virus* sinh dục nguy cơ cao mạn tính. Nghiên cứu cộng đồng ghi nhận tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* khoảng 10% nhưng kết quả này khác nhau tùy theo từng vùng, miền, từng quốc gia trên thế giới như tỷ lệ tại Châu Phi là 22,12%, Châu Mỹ chiếm 12,95%; Châu Âu và Châu Á vào khoảng 8% [71], [72]. Việt Nam, tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* dao động từ 2% đến 19,57% như Hà Nội tỷ lệ nhiễm từ 2% đến 9,73% [8], [12], [43], [59], tại Huế là 0,9% đến 19,57% [21], [41], [58], tỷ lệ tại Thành phố Hồ Chí Minh từ 10,82% đến 12% [27], [34], tại Cần Thơ là 3,3% đến 10,9% [4], [121]. Có hơn 150 týp *Human Papilloma virus* được phát hiện, trong đó,

týp 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 và 58 là nhóm týp nguy cơ cao thường gặp ở cổ tử cung [71], [72], [132], [145]. Virus xâm nhập vào biểu mô cổ tử cung tạo nên các biến đổi của tế bào và diễn tiến này kéo dài từ 10 đến 20 năm với biểu hiện từ tổn thương viêm nhiễm đơn giản đến tân sinh trong biểu mô, ung thư tại chỗ và xâm lấn. Do đó, việc phát hiện sớm bằng tế bào học, xét nghiệm *Human Papilloma virus* là cần thiết, giúp tăng khả năng dự phòng, điều trị sớm tổn thương cổ tử cung nhằm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh và nghiên cứu triển khai vaccine phòng ngừa *Human Papilloma virus* ở phụ nữ trẻ tuổi [1], [49], [62], [72], [131].

Thành phố Cần Thơ là trung tâm văn hóa, giáo dục, y tế, xã hội của Đồng bằng sông Cửu Long, nằm phía nam sông Hậu, một bộ phận của sông Mekong chảy qua 6 quốc gia, đặc biệt là qua Lào, Thái Lan và Campuchia. Là cầu nối quan trọng giữa các tỉnh lân cận với Thành phố Hồ Chí Minh. Nền văn hoá Cần Thơ vừa mang nét chung của khu vực, vừa thể hiện đặc thù của địa phương như ẩm thực, lối sống, tín ngưỡng, văn nghệ... có nhiều dân tộc sinh sống như Kinh, Hoa, Khmer,... nền kinh tế chủ yếu là nông nghiệp, công nghiệp, thủy hải sản,... với dân số năm 2009 khoảng 1.188.435, trong đó, có 394.749 phụ nữ độ tuổi 18 đến 69. Cần Thơ có 20 bệnh viện điều trị cho người dân trong vùng. Hằng năm, bệnh viện phát hiện nhiều trường hợp ung thư cổ tử cung mới và điều trị, tỷ lệ mắc bệnh đang có xu hướng gia tăng nhưng tình hình nhiễm *Human Papilloma virus* trong cộng đồng, kết quả điều trị các thương tổn cổ tử cung là những vấn đề chưa được quan tâm đúng mức tại Cần Thơ và khu vực này. Chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus*, một số yếu tố liên quan và kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung ở phụ nữ thành phố Cần Thơ”** với các mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus*; một số yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 69 tuổi tại thành phố Cần Thơ.*

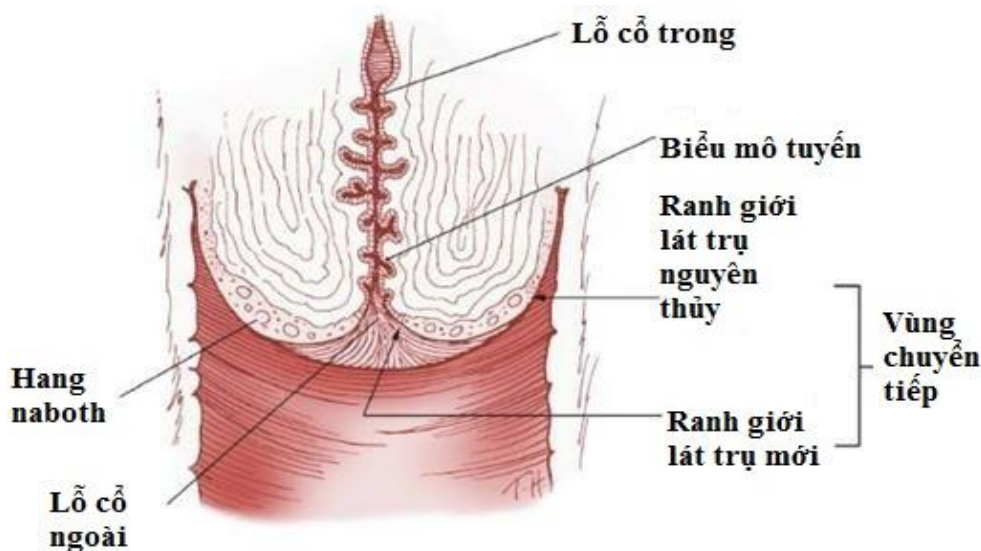
2. *Mô tả và đánh giá kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh.*

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. GIẢI PHẪU - SINH LÝ CỔ TỬ CUNG

Cổ tử cung (CTC) có hình nón cụt, có âm đạo bám vào chia CTC thành 2 phần: Phần trong âm đạo và phần trên âm đạo. Âm đạo bám quanh CTC theo đường chéo xuống và ra trước. Phần dưới nằm trong âm đạo là cổ ngoài. Phần trên tiếp nối với thân tử cung bằng eo tử cung gọi là cổ trong. CTC được âm đạo bám vào tạo thành túi cùng trước, sau và 2 túi cùng bên. Phụ nữ chưa sinh có CTC trơn láng, trong đều, mật độ chắc, lỗ ngoài tròn. Sau sinh đẻ, CTC trở nên dẹp, mật độ mềm, lỗ ngoài rộng ra và không tròn đều như trước lúc chưa đẻ. CTC được cấp máu bởi các nhánh của động mạch CTC- âm đạo sắp xếp theo hình nan hoa. Nhánh động mạch CTC- âm đạo phải và trái ít nối tiếp với nhau nên có đường vô mạch dọc giữa CTC [14], [40], [51].



*Hình 1.1. Cấu trúc giải phẫu của cổ tử cung*

##### 1.1.1. Giải phẫu cổ tử cung

Mặt ngoài CTC là biểu mô vảy không sừng hóa, thay đổi phụ thuộc vào estrogen theo từng lứa tuổi của phụ nữ: Thời kỳ sinh sản niêm mạc CTC dày, nhiều lớp, giàu glycogen, sau sinh lượng estrogen xuống dần đến cuối tháng thứ nhất với

hình ảnh niêm mạc CTC còn lại từ 1- 2 lớp tế bào mầm và mất glycogen. Tuổi dậy thì lượng estrogen tăng dần làm cho niêm mạc CTC phát triển và gần giống như phụ nữ đang hoạt động sinh dục [14], [40], [51].

**Cổ ngoài cổ tử cung:** Được bao phủ bởi biểu mô vảy, lớp biểu mô này có từ 15-20 lớp, đi từ đáy tiến dần lên bề mặt theo thứ tự cao dần về độ trưởng thành [14], [51]. Đối phụ nữ đang hoạt động sinh dục, niêm mạc CTC gồm 5 lớp:

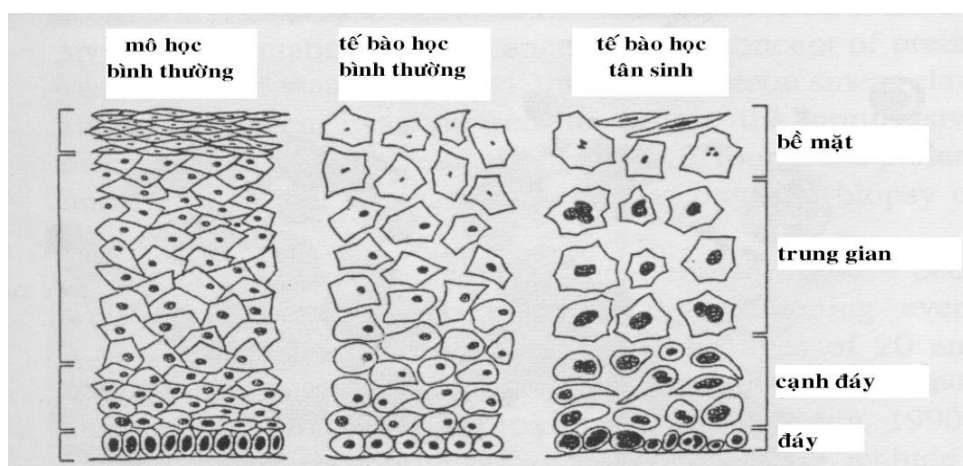
Lớp tế bào đáy: Gồm một hàng tế bào hình tròn hay hình bầu dục nằm sát màng đáy, che phủ màng đệm, tế bào nhỏ- nhân to ưa kiềm. Trong nhân có nhiễm sắc thể rất mịn và tiêu nhân rõ.

Lớp tế bào cận đáy: Vài lớp tế bào trong hay đa diện, nhân tương đối to ưa kiềm. Nhân tròn, bầu dục, hạt nhiễm sắc mịn, tỷ lệ nhân- bào tương gần bằng nhau.

Lớp tế bào trung gian: Được phát triển từ lớp tế bào cận đáy, tế bào dẹt, hình đa giác, bào tương lớn chứa nhiều glycogen, nhân nhỏ tròn ở trung tâm.

Lớp sừng hoá nội của Dierks: Gồm tế bào dẹt, nhân đồng thông thường lớp này mỏng khó nhìn thấy trên tiêu bản.

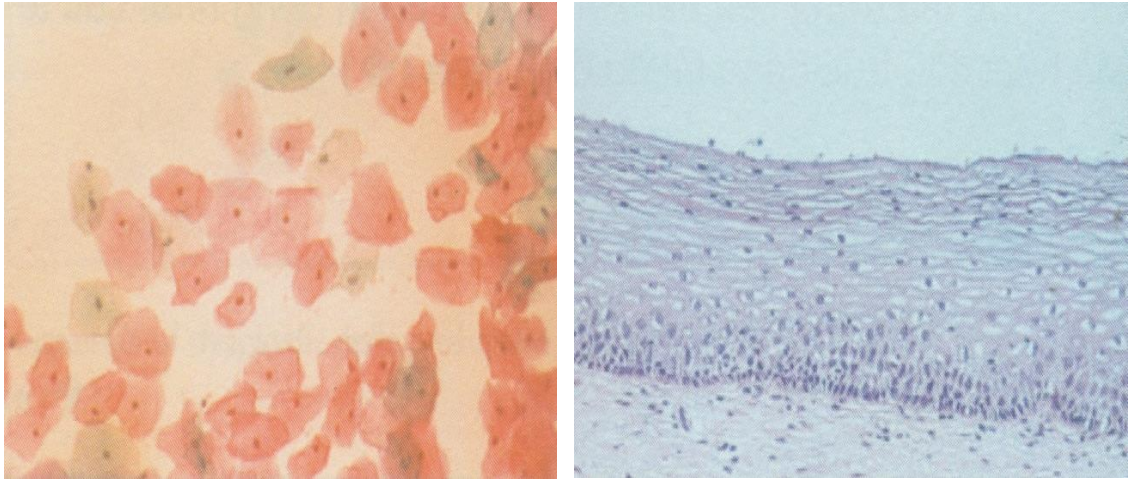
Lớp bề mặt: Gồm nhiều tế bào trưởng thành nhất của lớp biểu mô lát CTC. Tế bào dẹt, nguyên sinh chất trong suốt nhuộm màu kiềm, có mức độ sừng hóa nhẹ. Khác với tế bào ở các lớp sâu, tế bào bề mặt có nhân đồng và nhỏ [14], [40], [51].



**Hình 1.2. Mô học về các lớp tế bào của cổ tử cung**

**Ống cổ tử cung:** Được bao phủ bởi lớp tế bào tuyến gồm lớp tế bào hình trụ có nhân to nằm cực dưới tế bào, đỉnh chứa nhiều tuyến nhầy. Bên dưới lớp tế bào trụ thỉnh thoảng có tế bào nhỏ, dẹt, ít bào tương gọi là tế bào dự trữ [14], [40], [51].

**Vùng chuyển tiếp giữa cổ trong và cổ ngoài cổ tử cung:** Vùng này có nhiều tế bào khác nhau, thường biểu mô lát nhiều hơn biểu mô trụ tuyến.



**Hình 1.3. Biểu mô vảy của cổ tử cung**

### 1.1.2. Sinh lý cổ tử cung

Thời kỳ sơ sinh ranh giới giữa biểu mô vảy và trụ vượt ra bề ngoài CTC tạo nên lộ tuyến CTC bẩm sinh. Qua thời kỳ thiếu niên ranh giới này sẽ chui sâu vào CTC và diễn tiến tiếp tục đến tuổi dậy thì ranh giới này từ từ chuyển ra ngoài. Thời kỳ hoạt động sinh dục ranh giới này nằm ở vị trí bình thường (lỗ ngoài CTC). Đến thời kỳ mãn kinh ranh giới này lại chui sâu vào CTC do niêm mạc teo lại. pH dịch âm đạo có tính acid nhẹ và pH thay đổi từ 3,8- 4,6. Môi trường acid tự nhiên này không những liên quan đến số lượng trực khuẩn *Doderlein* có trong âm đạo với nhiệm vụ chuyển glycogen thành acid lactic mà còn liên quan đến lượng glycogen của các biểu mô vảy niêm mạc âm đạo- CTC và phụ thuộc vào sự chế tiết của estrogen. Với môi trường pH này có khả năng bảo vệ niêm mạc âm đạo- CTC chống tác nhân gây bệnh từ bên ngoài CTC [51].

## 1.2. CÁC TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG

Các tổn thương cổ tử cung là những tổn thương thường xảy ra ở ranh giới vùng chuyển tiếp giữa biểu mô vảy và biểu mô trụ [14], [28], [51], [132].

### 1.2.1. Các tổn thương lành tính

Bệnh lý lành tính CTC là tổn thương viêm, lộ tuyến, vùng tái tạo của lộ tuyến và các khối u lành tính. Nguyên nhân là do nhiễm *Gardenella vaginalis*, nấm, *Trachomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*.

**Tổn thương viêm:** Biểu hiện cấp tính, bán cấp tính hoặc mạn tính. Lâm sàng phụ thuộc nồng độ pH của môi trường âm đạo và nguyên nhân gây bệnh. Viêm cấp tính có đặc điểm là viêm đỏ, chạm vào đau hoặc chảy máu, biểu mô phù nề, xung huyết... Đối viêm mạn tính, biểu hiện là sự xâm nhập vào phía trong lỗ CTC nhưng chủ yếu là biểu mô trụ tràn ra bên ngoài lỗ CTC, phá hủy phía ngoài của CTC do sự hủy hoại của biểu mô không đều [14], [51].

**Lộn tuyến cổ tử cung:** Là tình trạng các tuyến bị lộn ra mặt ngoài CTC, thường gặp ở người đẻ nhiều, sang chấn do thủ thuật, dùng thuốc tránh thai. Khám thấy vùng đỏ quanh lỗ CTC và soi thấy hình chùm nho quanh CTC [14], [28].

**Lộ tuyến cổ tử cung:** Biểu mô trụ cổ trong lan xuống hoặc lộ ra ở phần cổ ngoài, nơi chỉ có biểu mô lát, chiếm 60% các tổn thương tại CTC. Chia thành lộ tuyến bẩm sinh (từ sơ sinh do cường estrogen); lộ tuyến mắc phải (do viêm nhiễm, sang chấn, thai nghén tăng estrogen). Lâm sàng: ra khí hư nhầy, đặc, quánh bám vào vùng tổn thương CTC, vệ sinh có thể gây chảy máu, nhìn bằng mắt thường thấy mất lớp biểu mô vảy nhiều nụ nhỏ, không đều nhau, màu đỏ sẫm. Soi CTC sau khi bôi acid acetic 3% thấy các tuyến như "chùm nho" và không bắt màu lugol. Sinh thiết: mất lớp biểu mô lát, chủ yếu tế bào trụ tiết nhầy... nếu viêm nhiễm có nhiều bạch cầu đa nhân và lympho bào [14], [28], [51].

**Vùng tái tạo của lộ tuyến:** Là vùng lộ tuyến cũ, biểu mô lát cổ ngoài chống lại sự lan vào biểu mô trụ nhằm để mặt ngoài CTC trở về bình thường. Sự hồi phục này diễn ra theo quá trình tái tạo biểu mô lát phát triển lan dần vào vùng tổn thương cũng như tế bào dự trữ nằm trong lớp biểu mô trụ tại CTC phát triển. Quá trình tái tạo xảy ra nhanh chóng, thuận lợi nếu được chống viêm, đốt diệt tuyến, sau đó biểu mô lát lấn át hoàn toàn biểu mô trụ. Ngược lại, quá trình tái tạo diễn ra chậm với điều kiện không thuận lợi, biểu mô lát không lấn át được biểu mô trụ nên để lại vùng tái tạo di chứng lành tính như cửa tuyến, đảo tuyến, nang Naboth [14], [28], [51].

**Cửa tuyến và đảo tuyến:** Là các tuyến còn sót lại trong vùng biểu mô lát tiếp tục chế tiết chất nhầy. Nhiều cửa tuyến kết hợp lại với một số tuyến còn sót lại trong vùng biểu mô lát mới phục hồi tạo thành đảo tuyến.



**Nang Naboth** là biểu mô lát che phủ cửa tuyến, nhưng chưa diệt được tuyến ở dưới nên tuyến vẫn tiếp tục chế tiết chất nhầy tạo thành nang. Các di chứng này đều lành tính [14], [51].

**Các tổn thương khác:** Đây là những tổn thương ít gặp nhưng cần điều trị như polype CTC, u xơ CTC, lạc nội mạc tử cung, sùi mào gà [14], [51].

## 1.2.2. Các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung

### 1.2.2.1. Các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung

Tổn thương tiền ung thư CTC là bất thường biểu mô vùng chuyển tiếp, do các rối loạn quá trình tái tạo của CTC [14], [28], [51], [132].

- **Tế bào học cổ tử cung:** Theo Bethesda năm 2001 chia thành ASC-US và ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL.

- **Soi cổ tử cung:** Kết quả ghi nhận là biểu mô trắng với acid acetic: Bạch sản, lát đá, chấm đáy, dạng khảm, dày sừng, cửa tuyến bị đóng, condylome phẳng, condyloma lồi, mảng trắng, mạch máu tân sinh bất thường, lộ tuyến.

**Mô bệnh học:** Có các biểu hiện như

- CIN I: Tế bào bất thường chiếm 1/3 dưới bề dày biểu mô lát.

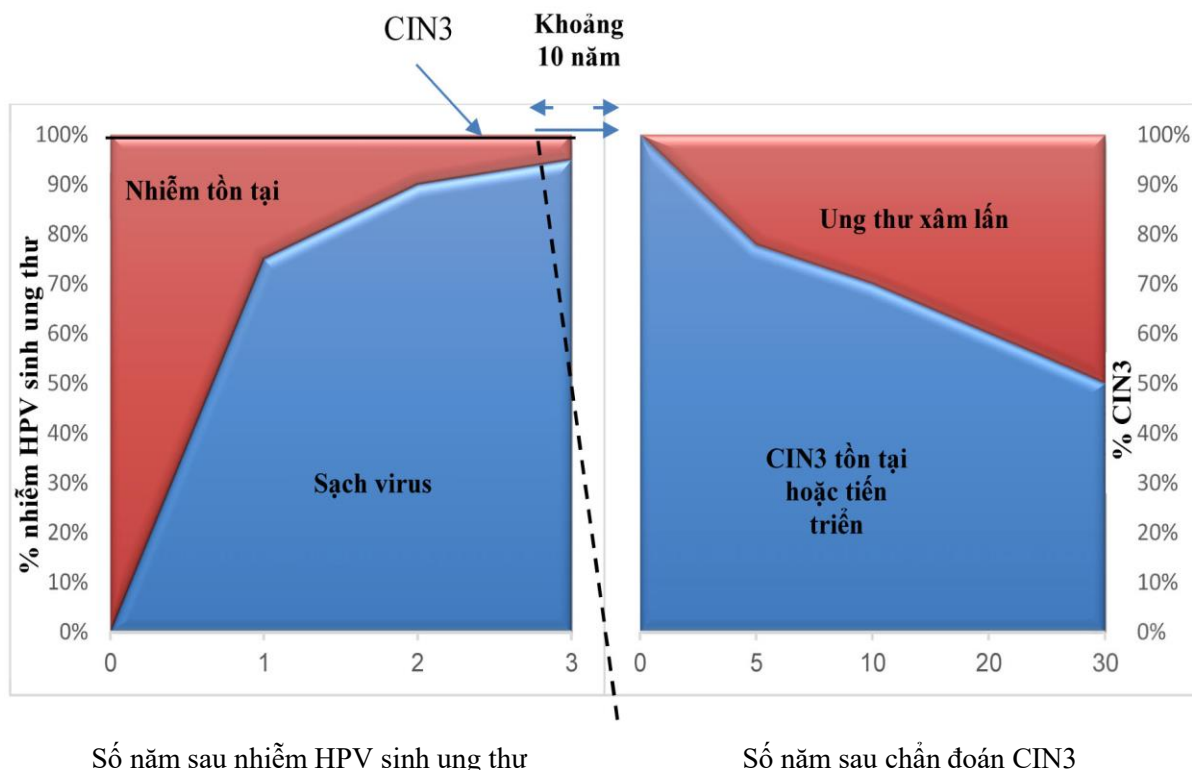
- CIN II: Tế bào bất thường chiếm 2/3 dưới bề dày biểu mô lát.

- CIN III: Tế bào bất thường, loạn sản nặng, đảo lộn cấu trúc toàn bộ biểu mô bao gồm cả carcinoma in situ (CIS): Toàn bộ bề dày biểu mô lát có hình ảnh tổn thương ung thư như bất điển hình về cấu trúc, hình thái CTC nhưng chưa có sự phá vỡ màng đáy để xâm lấn vào lớp đệm CTC [14], [28], [51].

### 1.2.2.2. Ung thư cổ tử cung

Ung thư CTC thường gặp ở độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi, biểu hiện lâm sàng không rõ ràng, thường là ra máu âm đạo bất thường hoặc khí hư lẫn máu, lẫn mủ hoặc có mùi hôi. Khi đặt mỏ vịt, CTC có thể thấy dạng sùi, bờ, dễ chảy máu tại vùng chuyển tiếp, có 90- 95% ung thư biểu mô lát và 5- 10% trường hợp ung thư biểu mô tuyến. Giải phẫu bệnh theo WHO gồm u biểu mô (ung thư tế bào gai, biểu mô tuyến), u trung mô, u trung thận hoặc u di căn, u bạch huyết, melanoma, carcinoid. Có 2 dạng ung thư: Ung thư tại chỗ là ung thư có sự hiện diện của tế bào

không biệt hóa, mất sự phân cực và dị dạng ở toàn bộ bề dày của biểu mô nhưng màng đáy còn nguyên vẹn, tổ chức bên dưới chưa bị phá hủy hoặc ung thư xâm lấn là ung thư khi có sự xâm lấn của tế bào ung thư qua lớp màng đáy, tổ chức mô đệm bên dưới đã bị xâm lấn vào [14], [28], [51].



**Hình 1.4. Diễn tiến tổn thương cổ tử cung**

### 1.3. HUMAN PAPILLOMA VIRUS VÀ TỒN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG

#### 1.3.1. Cấu tạo *Human Papilloma virus*

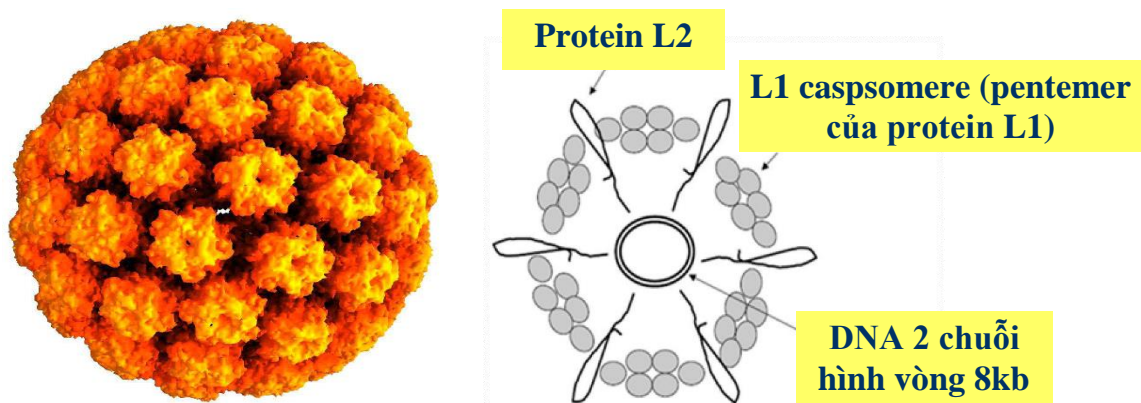
*Human Papilloma virus* (HPV) là virus có cấu trúc DNA thuộc họ Papovaviridae, không vỏ, đối xứng xoắn ốc, có đường kính từ 52- 55nm, vỏ gồm 72 đơn vị capsomer. Mỗi đơn vị capsid gồm một pentamer của protein cấu trúc L1 kết hợp với protein L2. Cả hai protein cấu trúc đều do virus tự mã hóa: Protein capsid chính (L1) có kích thước khoảng 55 kDa và chiếm khoảng 80% tổng số protein của virus. Protein capsid phụ (L2) có kích thước khoảng 70 kDa.

DNA của HPV là một mạch đôi không hoàn chỉnh, tồn tại ở dạng siêu xoắn hình vòng, chứa khoảng 7800- 8000 cặp base, có 10 khung đọc mở ORF (Open Reading Frame). Bộ gen HPV chia làm 3 vùng:

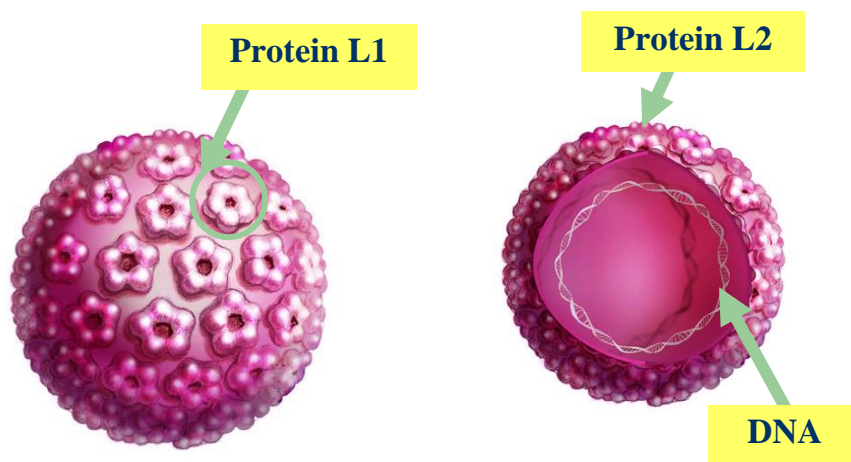
- Vùng điều hòa thượng nguồn chiếm 10% chiều dài bộ gen, có 800- 1000 cặp base, là vùng rất biến động. Trình tự của vùng này gồm trình tự tăng cường để gắn kết các nhân tố phiên mã; promoter cho sự phiên mã để tổng hợp RNA và điểm khởi đầu sao chép ORF.

- Vùng gen sớm: Có 6 gen, ký hiệu là E1, E2, E4, E5, E6, E7 và các khung đọc mở ORF. Sản phẩm vùng này là các protein chức năng giúp cho quá trình nhân lên của DNA, gây hiện tượng tăng sinh và biến đổi tế bào, hình thành tế bào bất tử.

- Vùng gen muộn: Gồm 2 gen tổng hợp protein L1 và L2, là protein cấu trúc capsid của virus. Đây là vùng gen mã hóa muộn hơn, do đó vùng chứa gen L1 và gen L2 còn được gọi là vùng sao chép muộn. [1], [31], [51], [118].



*Hình 1.5. Hạt virus của Human Papilloma virus*



*Hình 1.6. Cấu trúc L1, L2 của Human Papilloma virus*

### 1.3.2. Chức năng các vùng gen và protein của *Human Papilloma virus*

**Gen E1:** Mã hóa cho protein gắn đặc hiệu vào DNA. E1 có hoạt động tháo xoắn không phụ thuộc ATP, rất cần thiết cho sự sao chép của virus. Là một trong 2 vùng gen bảo tồn nhất của HPV.

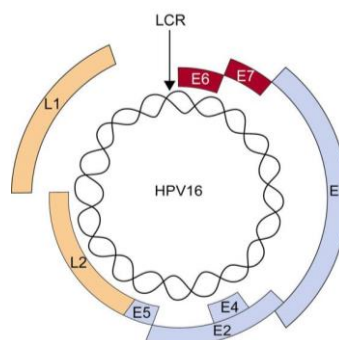
**Gen E2:** Mã hóa cho các yếu tố phiên mã của tế bào. E2 tương tác với E1 nên giúp E1 dễ dàng gắn liền vào điểm khởi động sao chép và tăng cường sao chép.

**Gen E4:** Mã hóa cho protein E4, có vai trò giúp sự trưởng thành và phóng thích HPV ra khỏi tế bào mà không làm ly giải tế bào chủ [1], [27], [63].

**Gen E5:** Mã hóa cho sản phẩm protein E5. Tác động ngay ở giai đoạn đầu của sự xâm nhiễm, tạo ra các phức hợp với thụ thể của yếu tố tăng trưởng, biệt hóa, kích thích sự phát triển tế bào. E5 giúp ngăn chặn sự chết của tế bào khi có sự sai hỏng DNA do HPV gây ra.

**Gen E6:** Gen có vai trò gây ung thư, có 151 acid amin hình thành cấu trúc Cys- X- X- Cys gắn kẽm điều hòa. Protein E6 có hay không có liên kết E7 gây kích thích tế bào chủ phân bào mạnh mẽ và sự phân chia này sẽ là mãi mãi. Protein E6 sẽ gắn kết với protein p53- là protein ức chế sinh u của tế bào, làm tăng sự phân giải của p53 bởi hệ thống protein của tế bào và làm giảm khả năng ức chế khối u của protein này. Ngoài ra, E6 liên kết với gen ras trong quá trình bất tử hóa tế bào và kích thích sự phát triển của NIH 3T3, đồng thời hoạt hóa promoter E2 của Adenovirus.

**Gen E7:** Mã hóa protein E7, có 98 acid amin và hình thành 2 cấu trúc gắn kẽm. Gen E7 có vai trò trong gây ung thư ở tế bào chủ. Gen E7 tương đồng ở cấu trúc gắn kẽm với E6, có cấu trúc là Cys- X- X- Cys nên góp phần liên kết chặt chẽ với E6 hơn, hỗ trợ nhau tác động lên sự bất tử tế bào chủ.



**Hình 1.7. Cấu trúc gen DNA của HPV 16**

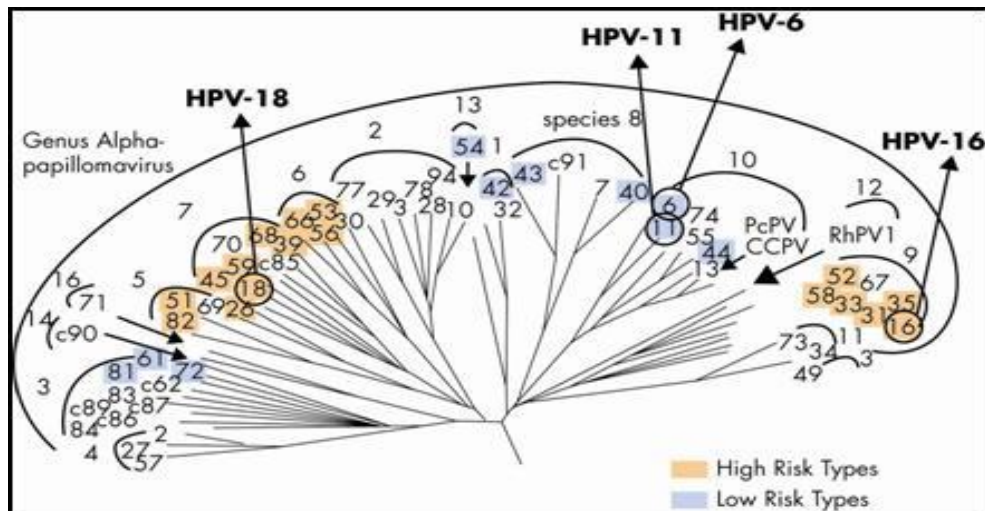
- **Gen L1 và L2:** Đây là 2 vùng gen cấu trúc. Vùng L1 mã hóa protein L1, là thành phần chủ yếu cấu tạo nên nang của virus. L1 có trọng lượng phân tử 56- 60 kDa, được phosphoryl hóa yếu và không gắn với DNA. Vùng L2 mã hóa protein vỏ capsid phụ, có trọng lượng phân tử 60- 69kDa, lại được phosphoryl hóa cao và khả năng gắn DNA [1], [31], [51], [118].

### 1.3.3. Vòng đời và đáp ứng miễn dịch

Tế bào CTC là tế bào vảy phủ cổ ngoài CTC thành nhiều lớp. Những tế bào mầm (stern cell) của lớp này chia thành tế bào con dọc theo màng đáy và tế bào trưởng thành dần theo chiều thẳng đứng từ dưới lên trên. Khi HPV xâm nhập vào tế bào mầm qua tổn thương ở niêm mạc CTC làm tế bào biệt hóa chậm và không hoàn hảo, tế bào sinh sản, phát triển theo chiều từ dưới lên trên. Những hạt virus trưởng thành chỉ có ở lớp tế bào bề mặt, nơi có tế bào trình diện kháng nguyên, hoạt động như người gác cổng của hệ thống miễn dịch cơ thể khi phát hiện các vật thể lạ và cơ thể người phụ nữ biết được tác nhân gây bệnh. Vùng gen E6, E7 điều khiển tổng hợp protein E6, E7 của HPV theo chiều hướng bất thường làm kích hoạt những tế bào ung thư, nó gắn kết và vô hiệu hóa chức năng của protein điều hòa tăng trưởng tế bào dẫn đến sự phân chia tế bào liên tục một cách bất thường để sinh ung thư, nhất là những tít HPV nguy cơ cao. Tuy nhiên, do virus không vào máu, không có hiện tượng phá vỡ thành tế bào, không sự hiện diện kháng thể nên khi tái nhiễm HPV, cơ thể không có trí nhớ miễn dịch [31], [118].

### 1.3.4. Các tít *Human Papilloma virus* nguy cơ

Liên quan giữa HPV và ung thư CTC được đề cập đến vào những năm 70. Hiện chia thành 2 nhóm: Nhóm nguy cơ thấp: 6, 11, 13, 34, 40, 42, 43, 44, 57, 61, 71, 81... gây nên tổn thương mụn cóc bộ phận sinh dục ngoài, ở bàn tay, gan bàn chân, sang thương u nhú đường hô hấp và bệnh lý khác. Nhóm nguy cơ cao gồm các tít HPV: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70... trong đó, HPV 16, 18 chiếm 70% ung thư CTC [72], [81], [82], [145].



**Hình 1.8. Phân bố các tít *Human Papilloma virus* theo nguy cơ**

### 1.3.5. Biểu hiện lâm sàng của nhiễm *Human Papilloma virus*

*Human Papilloma virus* là virus được lây truyền qua đường tình dục. Viêm nhiễm HPV không có triệu chứng lâm sàng rõ, diễn tiến âm thầm. Ở nữ, cơ quan sinh dục thường bị nhiễm HPV là CTC. Các trường hợp ung thư CTC (99,7%) có liên quan trực tiếp đến nhiễm một hoặc nhiều tít HPV. Trong số hơn 50 tít HPV gây viêm nhiễm đường sinh dục, khoảng 15 tít có liên quan đến ung thư CTC, thường gặp là tít HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 [49], [72], [81], [82], [145].

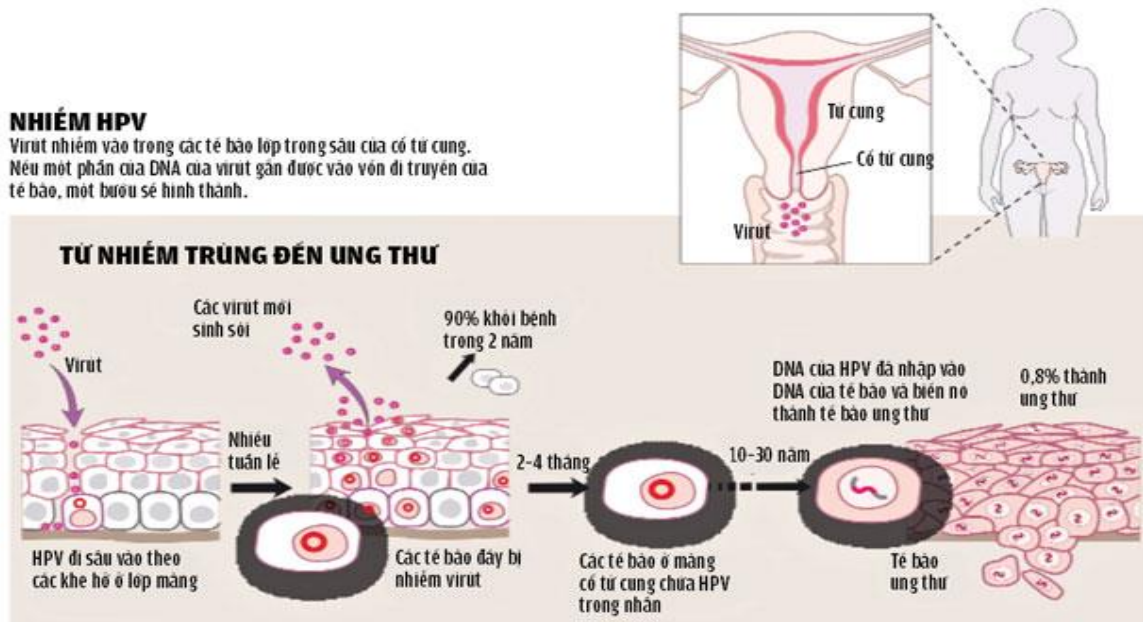
### 1.3.6. Cơ chế gây ung thư của *Human Papilloma virus*

*Human Papilloma virus* (HPV) có DNA gồm 8000 cặp base. Hai chuỗi, phân tử DNA cuộn lại trong một vỏ protein bao gồm 2 phân tử L1 và L2. Bộ mã di truyền của HPV ngoài phần mã để tạo L1, L2 còn có phần mã hóa của 6 loại protein sớm từ E1 đến E7 cần thiết cho sự nhân đôi của DNA và sự thành lập hạt thể virion mới trong tế bào bị nhiễm HPV. Các gen gây ung thư của HPV tác động vào gen của tế bào chủ vốn làm nhiệm vụ ức chế quá trình phát triển của tế bào (p53 và RB); do đó sẽ gây ra sự phát triển hỗn loạn của nhóm tế bào bị nhiễm [49], [51].

Diễn tiến tự nhiên của HPV là khả năng lui bệnh đến khỏi hẳn, tuy nhiên, nhóm nguy cơ cao có thể gây tổn thương về mô học của CTC để hình thành ung thư [31], [49]. HPV tác động vào tế bào biểu mô vảy không sừng hóa của CTC, với chức năng che chở, bảo vệ, sẽ phát triển dần lên hướng bề mặt và sau đó được bong ra



ngoài. HPV sát nhập vào gen tế bào ký chủ, vùng gen E6, E7 điều khiển tổng hợp protein E6, E7 theo chiều hướng bất thường làm kích hoạt các chất sinh ung thư, bất hoạt gen ức chế tạo khối u. Các protein này làm vô hiệu hóa chức năng của protein điều khiển sự tăng trưởng tế bào làm tế bào tăng sinh liên tục và bất thường nên sinh ung thư. Khi tế bào bất thường chiếm toàn bộ các lớp của tế bào biểu mô vảy, có khả năng lan rộng khỏi màng đáy vào lớp sâu hơn biểu mô vảy và hình thành ung thư CTC giai đoạn xâm lấn [1], [31], [51].



**Hình 1.9. Cơ chế sinh ung thư của Human Papilloma virus**

### 1.3.7. Các phương pháp phát hiện nhiễm *Human Papilloma virus*

#### 1.3.7.1. Phương pháp khuếch đại chuỗi gen

*Human Papilloma virus* là loại virus có cấu trúc di truyền là DNA nên chúng không thể phát triển trong điều kiện nuôi cấy tại phòng thí nghiệm mà phải thực hiện nghiên cứu *in vivo* trên người hay động vật, các kháng nguyên capsid của virus xuất hiện không ổn định và kháng thể kháng protein của HPV vẫn tồn tại nên để tìm HPV cần phát hiện bộ gen có trong mẫu bệnh phẩm tế bào CTC bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Hiện nay, kỹ thuật sinh học phân tử phát hiện DNA HPV chia thành hai nhóm: Nhóm có khuếch đại và không khuếch đại, trong đó, nhóm khuếch đại được dùng trong nghiên cứu lâm sàng. Ngoài ra, còn có phương pháp giải trình tự gen.

**Nhóm không có khuếch đại:** Thường sử dụng là kỹ thuật Southern Blot.

**Nhóm có khuếch đại:** Được chia thành 2 nhóm là khuếch đại tín hiệu (thường dùng là Hybrid Capture II (HCII) hoặc PCR- reverse Dot Blot) và khuếch đại chính bộ gen của HPV (thường dùng PCR- Polymerase Chain Reaction).

**Giải trình tự gen:** Kỹ thuật giúp xác định sự sắp xếp các loại nucleotid như A (adenine), C (cytosine), G (guanine) và T (thymine) trên phân tử DNA. Các nucleotid này sắp xếp nối tiếp nhau theo một trình tự xác định nhất định, được đặc trưng cho từng loài, từng cá thể.

Hiện nay, cơ bản có các phương pháp sau để phát hiện HPV

- **Phương pháp mẫu dò trực tiếp** (direct nucleic acid probe methods): Kỹ thuật thường dùng là Southern Blot hoặc lai tại chỗ. Đặc điểm của phương pháp này tương tự hóa mô miễn dịch là đánh giá sự hiện diện của nucleotid đích trong mẫu bệnh phẩm. Các mẫu dò nucleotid được sử dụng trong phương pháp lai tại chỗ là một đoạn gen ngắn đặc hiệu được đánh dấu. Tuy nhiên, kỹ thuật này có độ nhạy thấp, mất thời gian, cần nhiều DNA của HPV tinh khiết cao [1], [22], [51], [54].

- **Khuếch đại dấu hiệu lai** (hybridization signal amplification): Đại diện của phương pháp này là Hybrid capture II (HCII), là phản ứng lai đi kèm với khuếch đại tín hiệu, sử dụng 2 hỗn hợp đầu dò RNA để phát hiện và phân biệt nhiễm týp HPV nguy cơ cao (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 và 68) hoặc týp nguy cơ thấp (6, 11, 42, 43, 44) nhưng việc định danh chính xác thường không thực hiện được. Số bản DNA virus tối thiểu để xác định nhiễm HPV khi trong mẫu phải có từ 5000 bản sao trở lên. Phương pháp này sử dụng đầu dò RNA đặc hiệu hướng trực tiếp về chuỗi DNA gồm các kiểu gen HPV. Digen sử dụng kháng thể có bản quyền dùng trong lai DNA-RNA. Kháng thể sử dụng trong các bước bắt giữ và bước phát hiện được đánh dấu bằng phân tử báo cáo- phân tử được tạo ra bằng hệ thống phát hiện quang hóa học. HCII được Cơ quan Quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cộng đồng châu Âu cho phép thực hiện [1], [22], [51], [54].

- **Khuếch đại chuỗi đích** (target amplification method): Polymerase Chain Reaction (PCR) là phương pháp của khuếch đại chuỗi nucleotid đích, cho phép các



vùng đặc hiệu của DNA nhân lên trong ống nghiệm nhằm khuếch đại chuỗi đích để tạo ra nhiều bản sao từ một đoạn DNA hoặc RNA mà không cần sử dụng sinh vật sống. PCR được sử dụng trong nghiên cứu y- sinh học để phát hiện bệnh di truyền, nhận dạng, chẩn đoán bệnh nhiễm trùng, tách dòng gen, xác định huyết thống... có nhiều kỹ thuật khác nhau như PCR đơn môi, đa môi, PCR tổ (nested PCR), PCR tổ không dừng (non- stop nested PCR), touch- down PCR, PCR sao chép ngược (RT-PCR) hoặc PCR theo thời gian thực (realtime PCR)... trong đó, realtime PCR là kỹ thuật mà kết quả khuếch đại DNA đích hiển thị ngay sau mỗi chu kỳ nhiệt phản ứng nên chẩn đoán nhanh, độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Kỹ thuật realtime PCR đa môi cho phép phát hiện nhiều týp HPV [1], [22], [51], [54].

### ***1.3.7.2. Xét nghiệm protein trong phát hiện Human Papilloma virus***

- **Điều hòa chu trình tế bào:** Sự xuất hiện protein E7 của HPV làm cắt ngang hiện tượng điều hòa G1- pha S thông qua tương tác với sự kết hợp gen E2F-Rb. P16<sup>INK4a</sup> được giải phóng do mất ức chế Rb/E2F. Tương tác giữa E6 với p53 làm p53 bị thoái biến, thủ tiêu hiện tượng chết tế bào được lập chương trình. Chất chỉ điểm Ki-67 cũng gia tăng là do rối loạn chức năng tế bào do E6 và E7 gây ra [22].

- **Xét nghiệm protein HPV- Test E6 dạng “que thử thai”:** Dùng nguyên lý sắc ký miễn dịch phát hiện protein E6. Là test E6 dựa trên cơ sở protein E6 của týp HPV nguy cơ cao gắn với vùng PDZ- nơi có vai trò trong tương tác protein- protein duy trì chức năng ổn định tế bào, còn E6 của HPV nguy cơ thấp không gắn với PDZ. Tiềm năng sinh ung thư của E6 phụ thuộc vào khả năng gắn vào vùng PDZ. Test E6 sử dụng kháng thể đơn dòng kháng E6 của týp HPV nguy cơ cao [22].

- **Xét nghiệm protein tế bào vật chủ- p16<sup>INK4a</sup>:** Protein p16<sup>INK4a</sup> là chất điều hòa chu trình tế bào nhằm kiểm soát tế bào bình thường, không cho phát triển thành khối u. Protein ức chế các men kinase 4 và 6, có vai trò phosphoryl hóa protein retinoblastoma (Rb). Thông thường, Rb gắn với E2F ngăn cản sự hoạt hóa chu trình tế bào và đi vào pha S. Khi tế bào bị nhiễm HPV, gen E7 bẻ gãy liên kết của protein Rb với yếu tố chuyển mã E2F, dẫn đến gia tăng đáng kể nồng độ p16<sup>INK4a</sup> [22].

## **1.4. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG**

### **1.4.1. Tuổi giao hợp lần đầu của người phụ nữ**

Đây là yếu tố làm tăng nguy cơ gây ung thư CTC và nhiễm HPV. Các nghiên cứu phụ nữ QHTD sớm và nhiều người rất dễ nhiễm HPV, virus có thể lây qua đường tình dục [72]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Lê Thị Thanh Hà: Phụ nữ QHTD trước 18 tuổi nguy cơ nhiễm HPV cao gấp 3 lần so với QHTD sau 18 tuổi (OR: 2,91; 95%CI 1,5- 5,66) [10]. Kết quả của Trần Văn Hợp: Nguy cơ bị tân sinh trong biểu mô tăng 1,92 lần ở phụ nữ QHTD trước 20 tuổi [15]; Bùi Thị Hồng Nhu ghi nhận nguy cơ tăng gấp 2,53 lần khi QHTD dưới 18 tuổi [30]. Đoàn Trọng Trung: Tuổi QHTD lần đầu dưới 22 tuổi có tăng nguy cơ ung thư CTC là 1,29 lần, nếu có thai lần đầu trước 22 tuổi tăng gấp 1,36 lần so với người trên 22 tuổi [50]. Nhận định của Bosch F.X [70], [71], Burchell A.N [72] cho thấy phụ nữ phương tây có xu hướng quan hệ tình dục sớm, tập trung ở độ tuổi 15- 19, nên tăng tỷ lệ nhiễm HPV và cần phòng ngừa nhiễm HPV bằng vaccine.

### **1.4.2. Phụ nữ lập gia đình nhiều lần hoặc có số bạn tình nhiều**

Đây là yếu tố nguy cơ mắc ung thư CTC, phụ nữ có nhiều bạn tình làm tăng nguy cơ nhiễm HPV và tổn thương ung thư CTC [1], [72]. Kết quả Lê Trung Thọ: Phụ nữ có nhiều bạn tình, nguy cơ nhiễm HPV tăng 10 lần so với có 1 bạn tình [43]. Lê Thị Thanh Hà có tỷ lệ nhiễm HPV cao gấp 3 lần so với có 1 bạn tình (OR 2,85) [10]. Kết quả của Vũ Thị Nhung người có nhiều bạn tình, khả năng nhiễm HPV tăng 4,31 lần so phụ nữ QHTD với 1 người [32]. Theo kết quả của Lâm Đức Tâm phụ nữ có chồng có nhiều bạn tình nguy cơ nhiễm HPV tăng 24 lần [35]. Nghiên cứu Đoàn Trọng Trung cho thấy số bạn tình trên 2 người sẽ tăng 3 lần so với 1 bạn tình [50]. Tương tự, Võ Thị Thu Hà ghi nhận chồng có nhiều bạn tình, nguy cơ nhiễm HPV tăng 3,07 lần [11]. Theo Phạm Việt Thanh người mang thai trên 2 lần, nhiễm HPV tăng lên 1,7 lần so với dưới 2 lần. Nếu phụ nữ có số bạn tình trên 4 người, ung thư CTC tăng từ 2- 8 lần so với chỉ có QHTD với 1 người [39]. Nghiên cứu của Huynh M.L.D, Raab S.S: Phụ nữ miền Nam tăng nguy cơ ung thư hơn người ở miền Bắc do phụ nữ miền Nam trong chiến tranh có quan hệ với nhiều người [102]. Đối với

gái mại dâm, là đối tượng có QHTD với nhiều người, nguy cơ nhiễm HPV rất cao, theo Hoàng Thị Thanh Huyền ở 281 gái mại dâm tại miền Bắc Việt Nam có tỷ lệ nhiễm HPV là 48,8% và 67,6% là tít nguy cơ cao, cao nhất là tít HPV52 [23].

#### **1.4.3. Tình trạng sinh đẻ nhiều lần**

Phụ nữ sinh nhiều con có ung thư CTC cao hơn người không sinh con, tăng tỷ lệ nhiễm HPV nên theo y văn độc thân là yếu tố bảo vệ phụ nữ khỏi ung thư CTC [1], [9], [70], [71], [72]. Kết quả của Trịnh Quang Diện và Nguyễn Trọng Hiếu ghi nhận khi sinh đẻ nhiều góp phần tăng nguy cơ tiền ung thư và ung thư CTC do có chấn thương CTC trong quá trình sinh đẻ, cụ thể tỷ lệ tế bào bất thường cao ở người sinh nhiều lần, nhất là người có 6 con trở lên, tăng 2,16 lần so dưới 6 con, nếu có 8 con sẽ tăng 2,84 lần so dưới 3 con; đẻ trên 3 con tăng gấp 4 lần [7], [12]. Theo Trần Văn Hợp, Vũ Văn Du cho thấy phụ nữ mang thai trên 3 lần tăng nguy cơ lên 1,54 lần và khi có thai trên 5 lần nguy cơ sẽ tăng 1,89 lần so người mang thai 2 lần, đồng thời, nạo hút thai hoặc sảy thai cũng tăng dần từ 1,68 lần khi nạo sảy thai 3- 4 lần lên 2,94 lần ở người nạo thai trên 5 lần [15]. Khảo sát của Bùi Thị Hồng Nhu cho thấy nguy cơ tăng 4,38 lần ở phụ nữ sinh trên 5 con [30] và người có thai, nguy cơ ung thư tăng 3,17 lần so chưa mang thai, có nạo hút thai tăng 1,64 lần, bị sảy thai tăng 1,37 lần [50]. Kết quả của Trương Quang Vinh ghi nhận phụ nữ có trên 5 con nguy cơ bị tiền ung thư- ung thư CTC cao hơn người dưới 4 con [60], [61]. Bosch F.X: Nguy cơ nhiễm HPV tăng gấp 4 lần ở phụ nữ có sinh nhiều lần [70].

#### **1.4.4. Tình trạng nhiễm các bệnh lây qua đường sinh dục**

- *Human Papilloma virus*: Các nghiên cứu ghi nhận liên quan giữa nhiễm HPV và tiền ung thư, ung thư CTC với tỷ lệ nhiễm HPV trên 90%, trong đó, tít HPV16, 18 chiếm hơn 70% trường hợp nên nhiễm HPV được cho là nguyên nhân gây tổn thương CTC [62], [67]. Theo Cao Thị Kim Chúc thực hiện tại Bệnh viện Da Liễu Hà Nội: Nguy cơ nhiễm HPV tăng gấp 3 lần ở phụ nữ bị tổn thương CTC [5]. Kết quả của Lê Thị Kiều Dung: Phụ nữ có nhiễm HPV nguy cơ tổn thương CTC tăng gấp 47 lần so với không nhiễm HPV và tần suất nhiễm HPV tăng dần theo mức độ tổn thương CTC [6]. Theo Võ Thị Thu Hà: Nguy cơ tăng 14,16 lần [11]. Trần

Văn Hợp, Vũ Văn Du nghiên cứu về nhiễm HPV với mức độ tiền ung thư CTC cho thấy nguy cơ tăng 65 lần ở người không nhiễm HPV [15]. Kết quả Lâm Đức Tâm ghi nhận phụ nữ có Pap's bất thường có nguy cơ nhiễm HPV tăng gấp 56 lần [35].

- **Herpes Simplex Virus týp 2 (HSV-2):** HSV-2 tìm thấy ở người có CIN và ung thư CTC, có kháng thể chống HSV cao gấp 7- 10 lần so với người thường. HSV là yếu tố thuận lợi dẫn đến ung thư CTC [9], [62], [67]. Phù hợp với kết quả Nguyễn Trọng Hiếu, nhiễm HSV-2 tăng 2,4 lần so với không nhiễm HSV [12]. Theo Trần Văn Hợp: Tình trạng nhiễm HSV có tổn thương tiền ung thư CTC nguy cơ tăng 18 lần ở người không nhiễm HSV [15]. Bosch F.X ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần lên khi nhiễm HSV và lây truyền qua đường tình dục [70].

- **Virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV):** Nhiễm HIV đưa đến tỷ lệ ung thư CTC cao. Đặc biệt là người nhiễm 2 loại HIV và HPV [72], [83].

#### **1.4.5. Tình trạng suy giảm hệ thống miễn dịch của cơ thể**

Phụ nữ bị suy giảm miễn dịch rất dễ bị nhiễm HPV, nhất là người có HIV dương tính. Các thai phụ trong thời gian mang thai được xem là đối tượng thường gặp. Phụ nữ đang điều trị bệnh mạn tính nên phải sử dụng corticoide kéo dài. Ngoài ra, người cấy ghép mô- tạng, bệnh nhân bị tiểu đường, ung thư đang hóa trị, phụ nữ hút thuốc lá (do sự tích tụ nhiều chỗ nicotin ở chất nhày CTC và tình trạng miễn dịch ở người hút thuốc kém) góp phần giảm hệ thống miễn dịch cơ thể [72], [83], [135].

#### **1.4.6. Nghiện hút thuốc lá**

Hút thuốc lá là yếu tố có nguy cơ gây ung thư CTC tại biểu mô trụ và có thể tác dụng ở biểu mô tuyến CTC, là yếu tố độc lập với nhiễm HPV nhưng có ảnh hưởng đến sự hình thành tiền ung thư và ung thư CTC [94], [135]. Theo Trần Thị Lợi: Khi 2 vợ chồng hút thuốc lá có nguy cơ nhiễm HPV tăng 3,5 lần so không hút thuốc [27]. Phân tích của Bosch F.X nguy cơ này tăng lên 2 lần khi có hút thuốc lá [70]. Theo Marks M: Phụ nữ hút thuốc có tỷ lệ nhiễm HPV tăng hơn so với không có hút thuốc [115]. Nghiên cứu Sierra C.H: Hút thuốc lá nguy cơ ung thư CTC tăng 2 lần, nếu hút trên 15 năm, tăng hơn nhiều (từ 4 đến 7,7 lần) [135]. Hiện tại, phụ nữ đang hút thuốc lá nguy cơ tăng 1,87 lần [134] nhưng phân tích của Bosch A.N: Ảnh hưởng của hút thuốc lá với tình trạng nhiễm HPV chưa rõ ràng [72].

#### 1.4.7. Tình trạng vệ sinh sinh dục kém

Viêm sinh dục kéo dài được xem là yếu tố nguy cơ bị tổn thương CTC cao [6]. Tình trạng viêm nhiễm CTC, âm đạo kéo dài tăng nguy cơ ung thư CTC, là do yếu tố lây nhiễm còn tồn tại trong âm đạo, CTC, tạo điều kiện thuận lợi cho tân sinh trong biểu mô CTC [39], [62], [72]. Tỷ lệ nhiễm HPV tăng lên khi phụ nữ có viêm CTC (trên 35%) [48] nên tình trạng viêm sinh dục tăng dần về mức độ tổn thương sẽ góp phần làm gia tăng nguy cơ tiền ung thư và ung thư CTC [121] nhưng Lê Thị Thanh Hà phụ nữ có tiền sử viêm nhiễm sinh dục chưa ghi nhận được [10].

#### 1.4.8. Sử dụng các phương pháp tránh thai

- *Sử dụng dụng cụ tử cung*: Đây là yếu tố có thể ảnh hưởng đến tổn thương tiền ung thư, ung thư CTC [72]. Kết quả của Cao Minh Chu ghi nhận phụ nữ sử dụng dụng cụ tử cung có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so với chưa từng đặt dụng cụ tử cung [4] nhưng nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiếu có kết quả ngược lại, tỷ lệ nhiễm HPV thấp hơn ở nhóm đặt dụng cụ tử cung không có dây vòng [12]. Theo Đoàn Trọng Trung: Dụng cụ tử cung và các phương pháp ngừa thai khác chưa ghi nhận được nguy cơ gây tổn thương tiền ung thư, ung thư CTC [50] nhưng phân tích tổng qua từ các nghiên cứu khác, Burchell A.N cho rằng phụ nữ có tổn thương CTC không nên loại trừ yếu tố này [72].

- *Sử dụng thuốc tránh thai*: Phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai có liên quan đến nhiễm HPV và bệnh lý CTC [72]. Theo Lê Thị Thanh Hà: Khi thời gian sử dụng thuốc tránh thai nhiều năm tăng gấp 2 lần so người dùng dưới 1 năm [10]. Kết quả của Nguyễn Trọng Hiếu có nguy cơ tăng 3,2 lần ở nhóm có dùng thuốc tránh thai [12]. Phân tích của Bosch F.E: Phụ nữ từng sử dụng thuốc tránh thai tăng nguy cơ ung thư CTC là 1,47 lần, thời gian sử dụng càng lâu, nguy cơ càng tăng, khi sử dụng dưới 5 năm không có liên quan nhưng nếu sử dụng từ 5- 9 năm tăng 2,72 lần và tăng lên 4,48 lần khi dùng thuốc trên 10 năm [70]. Tương tự, Burchell A.N cho rằng tình trạng nhiễm HPV có liên quan đến việc sử dụng thuốc tránh thai [72].

- *Sử dụng bao cao su trong quan hệ tình dục*: Đây là yếu tố bảo vệ các bệnh lây truyền qua đường tình dục nên giúp tránh lây nhiễm HPV [12], [72]. Tham

khảo nghiên cứu của Cao Minh Chu phụ nữ sử dụng bao cao su có tỷ lệ nhiễm HPV thấp nhất [4]. Tương tự, Trần Thị Lợi, Hồ Văn Phúc: Phụ nữ không sử dụng bao cao su thường xuyên hoặc không sử dụng bao cao su làm tăng nguy cơ nhiễm HPV lên 2 lần so với dùng bao cao su thường xuyên [27].

1.4.9. Thiếu hụt các vitamine A, E, D, thiếu acid folic, suy giảm miễn dịch

## 1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG

### 1.5.1. Tế bào cổ tử cung (Pap's)

Tế bào CTC là phương pháp sàng lọc CTC được áp dụng từ năm 1941 do Papanicolaou. Nguyên lý của phương pháp này là dựa vào sự thay đổi niêm mạc âm đạo, CTC bong ra liên tục, nhất là khối u ác tính. Các trường hợp tân sinh trong biểu mô CTC hoặc ung thư CTC có biến đổi tế bào không điển hình liên quan đến việc mất tính trưởng thành của biểu mô, theo hướng sinh khối u để phát triển thành ung thư [14], [28], [51].

Khi thực hiện Pap's, bệnh nhân không được thụt rửa âm đạo, không đặt thuốc hoặc giao hợp trong vòng 24 giờ hoặc đang hành kinh hay có viêm nhiễm âm đạo, viêm CTC nặng. Ngoài ra, bệnh nhân không khám âm đạo trước khi đặt mỏ vịt, mỏ vịt, không được bôi trơn âm đạo [14], [19], [28], [51]. Đây là kỹ thuật rất quan trọng để có chẩn đoán chính xác được vấn đề CTC.

Bệnh phẩm được lấy bằng que Ayre tựa vào CTC quay 360<sup>0</sup> để phết mặt que với chiều dọc của lam, cần lấy được 2 lỗ CTC, đặc biệt là vùng chuyển tiếp, sau đó, lam được cố định bằng cồn 95<sup>0</sup>. Đọc kết quả Pap's theo các danh pháp Bethesda (2001) để đọc kết quả tế bào CTC [51]. Hệ thống Bethesda gồm các mức sau

- **Tế bào biểu mô bình thường:** Không có tổn thương biểu mô hoặc ác tính.

- **Tế bào biểu mô biến đổi do viêm nhiễm**

+ Tác nhân viêm nhiễm: *Trichomonas vaginalis*; *Bacterial vaginosis*, nấm, vi khuẩn phù hợp về hình thái các chủng *Actinomyces*, biến đổi tế bào kết hợp với nhiễm *Herpes simplex virus*.

+ Các kết quả không phải tân sinh khác. Các biến đổi tế bào dạng phản ứng kết hợp với viêm, tia xạ, dụng cụ tử cung, sự hiện diện của tế bào tuyến sau cắt tử cung hoặc thiếu dưỡng, tế bào nội mạc.

**- Các bất thường tế bào biểu mô**

**+ Tế bào lát**

Tế bào biểu mô lát không điển hình:

Có ý nghĩa không xác định (ASC-US)

Chưa loại trừ HSIL (ASC-H)

Tổn thương trong biểu mô lát mức độ thấp (LSIL) bao gồm HPV, loạn sản nhẹ, CIN I.

Tổn thương trong biểu mô lát mức độ cao (HSIL) gồm CIN II, CIN III, CIS.

Ung thư biểu mô lát.

**+ Tế bào tuyến**

Tế bào tuyến không điển hình (AGUS): Ống tuyến CTC, nội mạc tử cung, mô tuyến.

Tế bào tuyến không điển hình: Ống CTC hoặc mô tuyến có khả năng tân sinh.

Ung thư biểu mô tuyến ống CTC tại chỗ (AIS): Ung thư biểu mô tuyến, ống CTC, nội mạc tử cung, nguồn gốc ngoài tử cung.

**- Các khối u tân sinh ác tính khác**

Độ nhạy của tế bào CTC thay đổi từ 30- 87% và độ đặc hiệu khoảng 86% khi có tổn thương CTC từ LSIL trở lên nên để phát hiện tổn thương CTC cần thực hiện tế bào CTC nhiều lần nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do ung thư gây nên [14].

**1.5.2. Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acetic acid**

Quan sát CTC bằng mắt thường sau bôi acetic acid (Visual Inspection with Acetic acid-VIA), là phương pháp quan sát CTC bằng mắt dưới ánh đèn bình thường sau khi bôi acetic acid 3%. Khi CTC có mô tế bào bất thường, đặc biệt là CIN, các tế bào có tiềm năng ác tính hoặc tế bào bị biến đổi dưới ảnh hưởng của HPV sẽ có tỷ lệ nhân trên nguyên sinh chất tăng, nhân đông dày đặc, nhiễm sắc thể bất thường, chứa nhiều protein hơn. Vì vậy, dưới tác dụng của acid acetic 3- 5%, tế bào sẽ bị trắng đục do protein đông đặc lại, tạo ra màu trắng mạnh hơn so với mô xung quanh, được gọi là thử nghiệm VIA dương tính. Tổn thương càng nặng vết trắng càng rõ vì số tế bào bất thường càng nhiều.

Đây là phương pháp đơn giản, ít tốn kém, không đòi hỏi trang bị phức tạp, không đòi hỏi nhiều thời gian, dễ thực hiện, cho kết quả ngay nên tránh mất dấu; có thể lặp lại nhiều lần nên có thể tham khảo ý kiến người khác ngay lập tức nếu thấy khó kết luận. Phương pháp sàng lọc này có thể thực hiện tại tất cả cơ sở y tế, đặc biệt tuyến y tế cơ sở [2], [20], [137] nên được áp dụng sàng lọc ung thư CTC tại nước đang phát triển, những nơi mà điều kiện về y tế còn hạn chế, với độ nhạy là khoảng 65- 96% và độ đặc hiệu khoảng 49- 98% [19], [66], [51], [137]. Nhưng có nhược điểm là dữ liệu không thể lưu trữ được để đối chiếu về sau.

### **1.5.3. Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi lugol**

Quan sát CTC sau bôi lugol (Visual Inspection with Lugol's iodine- VILI) là phương pháp dựa trên nguyên lý bắt màu của glycogen có trong biểu mô lát nguyên thủy và biểu mô tân sinh trưởng thành của CTC khi tiếp xúc với dung dịch lugol chứa iod. Khi đó, các tân sinh của biểu mô lát mới hình thành, mô viêm hoặc mô tiền ung thư CTC hoặc ung thư CTC không có hoặc có chứa rất ít glycogen nên không bắt màu dung dịch lugol hoặc bắt màu không đáng kể, chỉ có màu nâu nhạt của lugol trong biểu mô [2], [20], [51], [137]. Phương pháp này được áp dụng sàng lọc ung thư CTC tại nước đang phát triển, những nơi mà điều kiện về y tế còn hạn chế, với độ nhạy là khoảng 62%, độ đặc hiệu là 85% và theo Arbyn M. ghi nhận có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn so với VIA, Pap's [66].

### **1.5.4. Xét nghiệm *Human Papilloma virus***

*Human Papilloma virus* được cho là nguyên nhân gây tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC do CTC có tình trạng nhiễm các týp HPV nguy cơ cao kéo dài gây nên các biến đổi tế bào. Do đó, việc thực hiện xét nghiệm để phát hiện nhiễm HPV nguy cơ cao là cần thiết. Hiện nay, có rất nhiều xét nghiệm HPV nhằm xác định DNA của virus trong mẫu bệnh phẩm lấy từ CTC như kỹ thuật PCR, lai phân tử (Hybrid capture), giải trình tự, trong đó, phương pháp Hybrid capture II là kỹ thuật được Cơ quan Quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cộng đồng châu Âu cho phép thực hiện, đây là phương pháp dựa trên kỹ thuật lai phân tử và



phát hiện bằng kháng thể với huỳnh quang. Kỹ thuật PCR là phương pháp khuếch đại chuỗi gen từ các cặp môi của HPV được chọn vùng gen bảo tồn cao giữa các týp HPV và có thể định lượng nồng độ virus trong mẫu bệnh phẩm nhờ vào kỹ thuật realtime PCR [1], [22], [51], [54]. Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, để giúp nâng cao khả năng sàng lọc, theo dõi tổn thương CTC nên việc phối hợp xét nghiệm HPV và tế bào CTC có giá trị cao trong phát hiện CIN II, CIN III và ung thư CTC.

## **1.6. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG**

### **1.6.1. Soi cổ tử cung**

Soi CTC là phương pháp dùng hệ thống quang học phóng đại với nguồn sáng mạnh để đánh giá lớp biểu mô CTC- âm đạo. Phương pháp này giúp quan sát tế bào rõ ràng hơn nhưng là phương tiện đắt tiền và cán bộ phải tập huấn nên thực hiện soi CTC ở trường hợp nghi ngờ tổn thương tiền ung thư, ung thư CTC để tìm thương tổn và phối hợp với sinh thiết để chẩn đoán [14], [28], [51].

**Phương tiện:** Dụng cụ soi gồm máy soi CTC, mỏ vịt, van âm đạo, kẹp dài kẹp bông gòn, bông khô bông thấm nước muối sinh lý, gạc dài và hóa chất (acid acetic, lugol, cồn và dung dịch Bouin ngâm bệnh phẩm).

**Chỉ định:** Thực hiện khi tế bào CTC bất thường như: ASCUS, ASCH, AGUS, LSIL, HSIL, tế bào biến đổi ác tính hoặc VIA(+), VIA(+) nghi ngờ ung thư hoặc lâm sàng nghi ngờ, không phụ thuộc Pap's và VIA hoặc có xu hướng tiến triển nặng hơn, tổn thương: Loét, sùi, chảy máu hoặc vết trắng [14], [28], [51].

**Cách thực hiện:** Khám mỏ vịt và quan sát phát hiện tổn thương bất thường, vùng loét màu đỏ, mạch máu bất thường (chú ý ranh giới giữa biểu mô lát và trụ). Sau đó, chấm nhẹ acid acetic 3% lên CTC, sau 30 giây, quan sát có hình ảnh như chùm nho; sừng hóa, biểu mô không điển hình, mạch máu dưới ánh sáng kính lọc màu xanh. Thực hiện test Schiller với dung dịch lugol 1% sẽ bắt màu đậm nếu bình thường, biểu mô trụ tuyến, loét trợt, mảng trắng, thiếu dưỡng, loạn sản hay ung thư sẽ không bắt màu iode (iode âm tính) [14], [28], [51]. Đánh giá kết quả theo Liên đoàn Quốc tế về soi CTC và bệnh học CTC (2003) như sau:

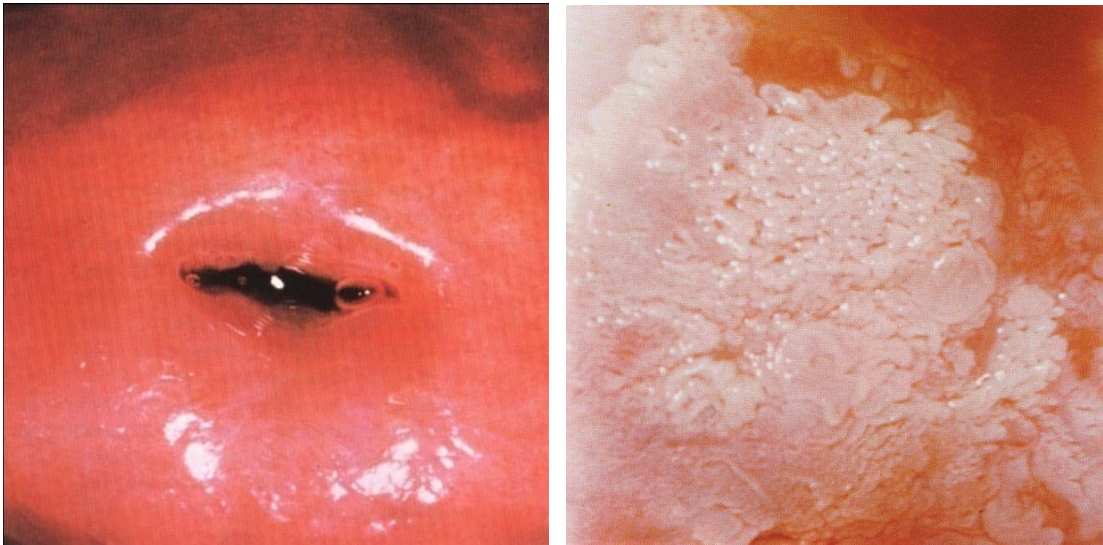
- **Hình ảnh soi CTC bình thường:** Biểu mô lát nguyên thủy, biểu mô trụ, vùng chuyển tiếp bình thường.

- **Hình ảnh soi cổ tử cung bất thường:** Biểu mô trắng với acid acetic hoặc hình ảnh chấm đáy hoặc dạng khảm hoặc mảng trắng. Mạch máu không điển hình.

- **Nghi ngờ ung thư biểu mô xâm lấn qua soi cổ tử cung**

- **Soi cổ tử cung không đạt:** Không thấy ranh giới lát trụ ở vùng chuyển tiếp giữa biểu mô lát và trụ; viêm nhiễm nặng, thiếu dưỡng nặng, CTC không thể nhìn thấy được do âm đạo quá hẹp.

- **Những hình ảnh linh tinh** như viêm nhiễm, loét, condylom sùi, thiếu dưỡng (thiếu hụt hormone sau mãn kinh) hoặc polype, u nhú, nang Naboth...



**Hình 1.10. Soi cổ tử cung bình thường**    **Hình 1.11. Soi cổ tử cung bất thường**

### 1.6.2. Sinh thiết cổ tử cung

Sinh thiết là phương tiện sau cùng trong chẩn đoán tổn thương CTC, có thể điều trị ở giai đoạn sớm của bệnh. Chỉ định giống như soi CTC. Khi bệnh nhân có chỉ định khoét chóp, cắt cụt CTC... sẽ thực hiện sau chứng nghiệm Schiller nhằm sinh thiết đúng vị trí tổn thương (ranh giới giữa lành và ác tính). Khi sinh thiết cần bấm sâu để lấy chiều dày của biểu mô, tổ chức mô đệm phía dưới tại 2 vị trí khác nhau, trong đó, một mẫu bấm nằm ranh giới giữa biểu mô trụ- tuyến; mẫu còn lại bấm vào sang thương nghi ngờ (mảng trắng, chấm đáy, sần sùi...) [14], [28], [51].

### Đánh giá kết quả theo phân loại mô bệnh học

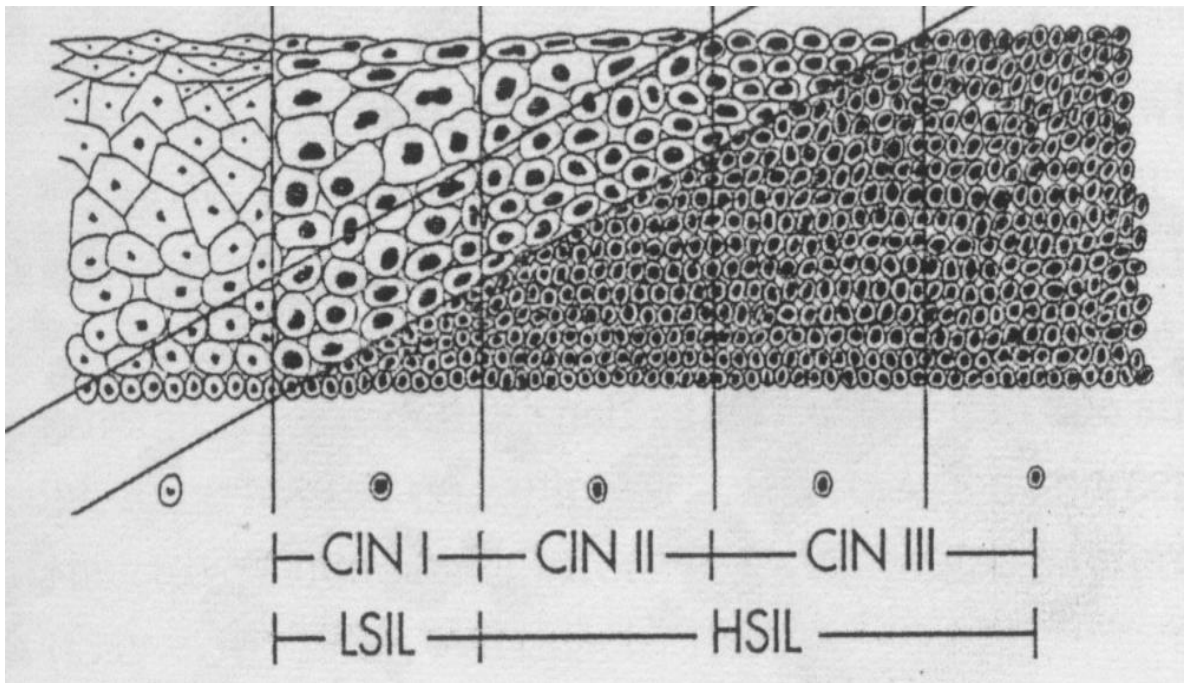
**Tổn thương viêm:** Do *Chlamydia trachomatis* (lớp đệm có nhiều lympho bào tập trung thành tâm điểm sáng), hoặc *Herpes Simplex virus* (tế bào lát hay trụ còn sót lại trên rìa của tổn thương có bạch cầu đa nhân trong nguyên sinh chất).

**Lộ tuyến cổ tử cung:** Tổn thương là hình ống, tế bào tuyến hình trụ cao chế tiết chất nhầy ở cực ngọn, nhân và đều nhau, đôi khi có tế bào dự trữ hình khối hoặc hình bầu dục, nhân to đều và mịn có nhiệm vụ là thay thế tế bào bị hủy diệt.

**Lạc nội mạc tử cung:** Tổn thương lành tính do tế bào tuyến nội mạc không nằm ở buồng tử cung với hình ảnh là vết xanh tím, đen sẫm nằm rải rác trên CTC.

**Tổn thương tế bào vảy:** Condyloma, u nhú tế bào vảy; polype CTC.

**Các tổn thương tuyến:** U nhú ống Muller, polype cổ trong CTC.



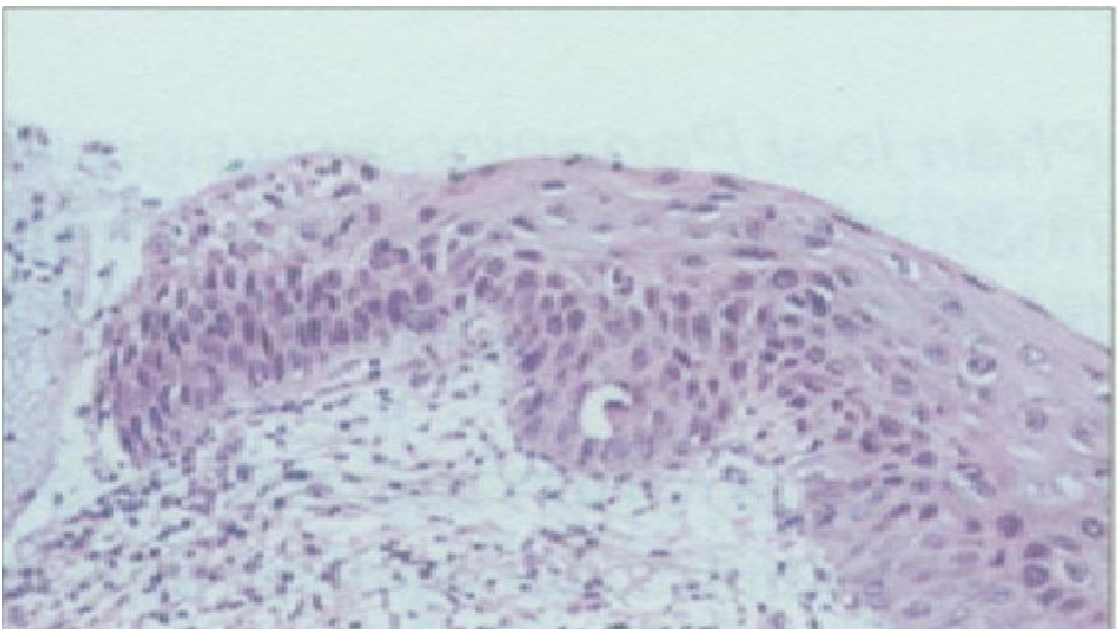
**Hình 1.12. Phân loại mô học trong tân sinh trong biểu mô cổ tử cung**

**CIN I:** Tế bào chứa số lượng ít tế bào biến đổi nhẹ, đa số chúng tương ứng lớp tế bào 1/3 trong biểu mô. CIN có tỷ lệ tự thoái triển khá cao.



**Hình 1.13. Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung mức độ I**

**CIN II:** Số lượng tế bào biến đổi và mức độ bất thường nguyên sinh chất và nhân gia tăng. CIN II xuất phát từ 1/2 đến 1/3 giữa biểu mô lát.



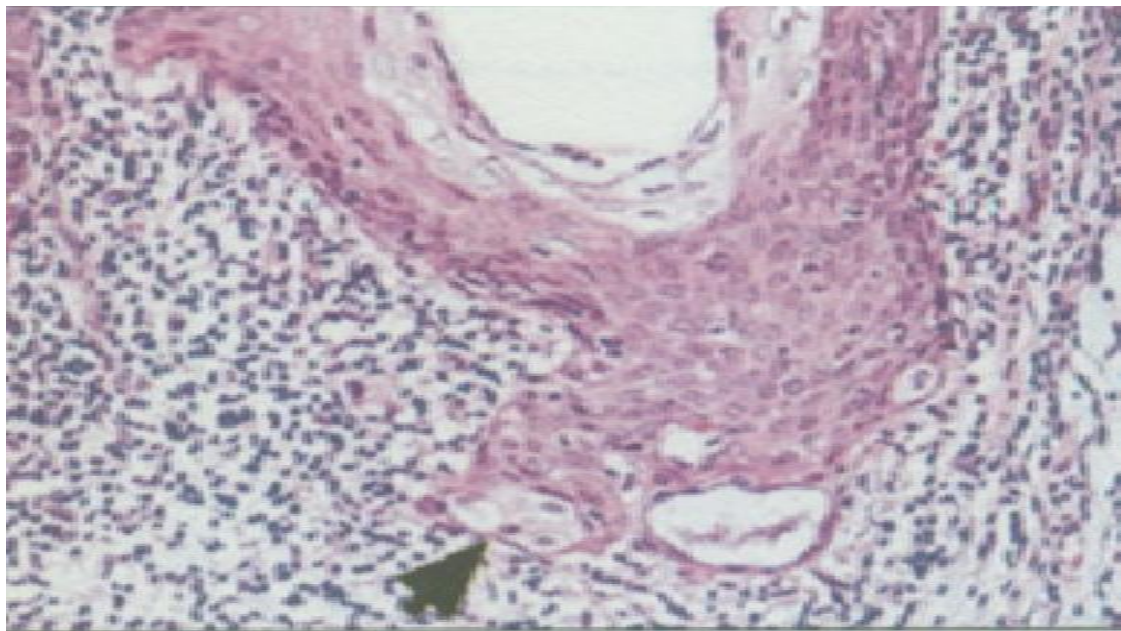
**Hình 1.14. Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung mức độ II**

**CIN III hoặc CIS:** Khi toàn thể bề dày của lớp biểu mô bị ảnh hưởng.





*Hình 1.15. Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung mức độ III và ung thư tại chỗ*



*Hình 1.16. Ung thư cổ tử cung xâm lấn*

### **1.7. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG**

Có nhiều phương pháp điều trị tổn thương CTC được áp dụng như đặt thuốc âm đạo, áp lạnh, đốt bằng hóa chất, đốt điện CTC, đốt nhiệt, bức xạ quang nhiệt, phẫu thuật khoét chóp hoặc cắt cụt CTC hoặc cắt tử cung toàn phần... nhằm điều trị các bệnh lý tổn thương CTC lành tính và ác tính CTC [14], [28], [51], [68], [116].

### **1.7.1. Phương pháp đặt thuốc vào âm đạo**

Đây là phương pháp đơn giản được dùng điều trị viêm âm đạo, lộ tuyến CTC bằng thuốc đặc hiệu tùy nguyên nhân, có hiệu quả nhưng tỷ lệ tái phát cao. Nguyên nhân gây bệnh nhiều nên hiệu quả đạt từ 79% đến 90%; đặc biệt là cải thiện triệu chứng lâm sàng. Trường hợp lộ tuyến, tác dụng tốt khi tổn thương dưới 0,5 centimet và nông nhưng thời gian điều trị kéo dài; ngược lại, nếu lộ tuyến trên 0,5 centimet không được điều trị khỏi hoàn toàn và dùng kháng sinh có tác dụng kháng viêm, chống bội nhiễm [14], [28], [51], [68], [116].

### **1.7.2. Phương pháp đốt diệt tuyến bằng hóa chất**

Đây là phương pháp dùng để làm chết mô tế bào, mô tổ chức nhằm làm protein bị đông vón lại và hoại tử, sử dụng đơn giản, dễ thực hiện và đạt hiệu quả cao, dùng ở các cơ sở y tế, đặc biệt là nơi không có trang bị đốt điện, đốt nhiệt, áp lạnh... Vấn đề cần chú ý là gây chích hẹp CTC, làm che mắt tổn thương nghi ngờ nên khó đánh giá mức độ tổn thương tổ chức nên không được dùng cho tổn thương nghi ngờ ung thư hoặc đang có thai hoặc giai đoạn cấp của viêm âm đạo, CTC hoặc tiểu khung [14], [28], [51], [68], [116].

### **1.7.3. Phương pháp đốt nhiệt cổ tử cung**

Phương pháp dùng nhiệt độ cao nhằm phá hủy tế bào, khi nhiệt độ cao (70-100<sup>0</sup>C) làm cho protein của tế bào đông vón lại và hủy hoại tổ chức bệnh tại CTC. Dụng cụ là bằng đồng hoặc bạc, đầu tù kích thước 4- 9 millimet, được đốt trên ngọn lửa đèn cồn để đạt nhiệt độ cần thiết phá hủy mô tế bào. Phương pháp này tương đối đơn giản, dễ áp dụng, dụng cụ dễ trang bị và rẻ tiền mà hiệu quả tương đối cao (98,6%), ít có biến chứng. Quá trình tái tạo sau điều trị khoảng 8- 12 tuần qua 2 thời kỳ: Thời kỳ xuất tiết- hoại tử và thời kỳ bong vảy- tái tạo [14], [28], [51], [68], [116].

### **1.7.4. Phương pháp đốt điện cổ tử cung**

Đây là phương pháp dùng máy đốt điện với dòng điện cao tần để phá hủy mô tế bào bệnh lý tại CTC, ở nhiệt độ 70- 100<sup>0</sup>C sẽ phá hủy mô tổn thương làm tế bào biến chất. Khi dùng nhiệt độ 204- 816<sup>0</sup>C sẽ làm tế bào bị hủy hoại nhanh nhưng dễ chảy máu cho bề mặt CTC; là phương pháp đơn giản, dễ thực hiện, dụng cụ dễ

trang bị, rẻ tiền và hiệu quả đạt từ 86% đến 99%, sử dụng tại cơ sở y tế không có trang bị hiện đại. Có thể đốt được nhiều lần nhưng có thể nhiễm trùng, chảy máu, chít hẹp CTC. Được dùng cho lộ tuyến, vết trợt, vùng tái tạo lành tính... ngoài ra đốt điện dùng để cầm máu, làm dao cắt đốt polype CTC, không dùng khi tổn thương nghi ngờ ung thư hoặc ung thư hoặc bệnh nhân có thai hoặc giai đoạn cấp của viêm âm đạo, CTC hoặc tiêu khung [14], [28], [51], [68], [116].

#### **1.7.5. Phương pháp điều trị bằng laser**

Là phương pháp điều trị bằng laser, là nguồn sáng đơn sắc có tính chất đặc biệt dựa trên cơ sở khuếch đại bức xạ cưỡng bức có tác dụng là sự biến đổi năng lượng quang nhiệt trong hai hiện tượng hấp thụ, bức xạ nên làm biến đổi mô bệnh. Cơ chế của laser: Tác động trực tiếp lên tổn thương qua hiệu ứng kích thích sinh học, hiệu quang đông, hiệu ứng bay hơi tổ chức. Nhiệt năng của bức xạ với sức nóng 80<sup>0</sup>C làm protein bị biến chất và đông vón lại, sau đó là hoại tử và đào thải. Ngoài ra, nước trong tế bào hấp thụ năng lượng của laser làm tế bào bị nóng lên nên nở tung và bay hơi. Khi laser chiếu vào vùng tổn thương sẽ tạo ra đặc tính như lan truyền qua mô nhanh; phản xạ ở bề mặt của mô, làm mất hơi nước và lan tỏa rải rác trong mô. Được dùng khi có lộ tuyến, viêm mạn tính, u máu, polype CTC, nang Naboth, tiền ung thư CTC, sùi mào gà, có thể dùng ở tổn thương đa dạng về hình dạng, kích thước, chiều rộng, độ sâu. Hiệu quả điều trị cao do phá hủy mô tốt, lành vết thương nhanh, lớp biểu mô mới phục hồi hoàn toàn sau 4 tuần [14], [28], [51], [68], [116]. Nghiên cứu của Trần Thị Phương Mai về laser trong điều trị tổn thương ở CTC cho thấy thành công là 90,5%; 9% khá và 0,4% kém; tổn thương condyloma, tỷ lệ khỏi sau đốt 1 lần là 100%. So với phương pháp như đốt điện, áp lạnh, tỷ lệ thành công điều trị các phương pháp tương đương (đốt điện 85- 90%; áp lạnh 87- 92%; laser 90,5%) [28].

#### **1.7.6. Phương pháp bức xạ quang xạ nhiệt**

Phương pháp bức xạ quang xạ nhiệt được dùng do tính chất của mô bình thường và mô bị tổn thương hấp thụ năng lượng quang học với bước sóng khác nhau nên khi dùng bước sóng phù hợp có thể gây hủy hoại tế bào bị tổn thương. Do đặc tính

của hấp thụ có tính chọn lọc của mô CTC với tia hồng ngoại, mô bất thường có khả năng hấp thụ tia với bước sóng cao hơn mô bình thường nên khi dùng tia hồng ngoại và tia sáng nhìn thấy gây hiệu ứng nhiệt vào mô bị bệnh có tác dụng điều trị nhưng mô CTC bình thường không bị phá hủy nên hiệu quả điều trị cao, tuy nhiên, cán bộ phải đào tạo; đầu tư trang thiết bị có bức xạ quang nhiệt với chi phí cao [2], [14], [28], [51].

### 1.7.7. Phương pháp áp lạnh cổ tử cung

**Áp lạnh** là phương pháp phá hủy lớp tế bào bề mặt CTC bằng cách tinh thể hóa các phần tử nước trong tế bào nên gây biến đổi lý hóa tế bào. Phương pháp này được áp dụng rộng rãi trong điều trị thương tổn CTC với tỷ lệ thành công từ 87- 92%. Hiệu quả tốt nhất khi hạ nhiệt độ xuống  $-20^{\circ}\text{C}$  đến  $-30^{\circ}\text{C}$ . Có nhiều chất làm lạnh tại các nhiệt độ khác nhau như Freon 22 ở nhiệt độ  $-75^{\circ}\text{C}$ , khí  $\text{CO}_2$  tại nhiệt độ  $-79^{\circ}\text{C}$ , nitơ lỏng thường gây ở nhiệt độ  $-196^{\circ}\text{C}$ , oxy nitơ ở gây nhiệt độ  $-89^{\circ}\text{C}$  [28], [113],... Khi điều trị tổn thương tiền ung thư CTC, tỷ lệ thành công đạt từ 88% đến 96% nhưng phụ thuộc vào vị trí, mức độ tổn thương CTC, kích thước của diện tổn thương, tuyến nằm trong buồng tử cung. Tỷ lệ thất bại cao thường là CIN III, diện tổn thương khắp CTC thất bại là 42%; 27% trường hợp thất bại nếu tổn thương tuyến buồng tử cung [14], [28], [51], [68], [116].

- **Chỉ định:** Tổn thương CIN I, II, III khẳng định bằng mô bệnh học. Các tổn thương CTC có VIA (+) khi tổn thương không nghi ngờ ung thư hoặc kích thước dưới 75% CTC; không lan đến thành âm đạo hoặc lan vào ống CTC vượt quá diện áp lạnh cũng như là không vượt quá 2 millimet ra ngoài đường kính của đầu áp lạnh.

- **Chống chỉ định:** Không quan sát toàn bộ tổn thương trắng với acid acetic; hoặc tổn thương  $\geq 75\%$  vùng chuyển tiếp. Không che phủ toàn bộ tổn thương trắng bằng đầu áp. Có tổn thương CTC (polype) hoặc khiếm khuyết giải phẫu (seo, xơ) làm đầu áp không tiếp xúc liên tục với tổn thương trắng/vùng chuyển tiếp. Những trường hợp nghi ngờ ung thư xâm lấn.

- **Tác dụng phụ:** Đau thắt lưng; xuất tiết dịch nhiều, trong. Đôi khi ra máu ít hoặc ra máu thâm giọt.



- **Hệ thống áp lạnh:** Bộ phận điều hoà với đồng hồ áp lực và tay cầm súng áp lạnh: Một dây gấp duỗi được để nối bộ phận điều hoà với súng áp lạnh; súng áp lạnh với tay cầm và bộ kích đông/rã đông; đầu dò tách riêng; đầu áp lạnh được thiết kế để áp tựa vào CTC và trùm hoàn toàn lên những vùng xung quanh chỗ nối trụ lát và vùng CTC bị bệnh và hệ thống máy áp lạnh được thiết kế để nối với một bình khí nén. Có thể lắp thêm một đồng hồ đo thời gian với một tay cầm thứ hai [68].

- Để đạt kết quả tốt trong điều trị, vấn đề quan trọng là hạ nhiệt độ xuống nhanh và duy trì thời gian dài. Do đó, việc chọn áp lực, nhiệt độ, đầu áp lạnh phải tạo ra vùng áp lạnh lớn hơn diện tích của đầu áp từ 4- 5 millimet, đầu áp lạnh phải sạch.

- **Cơ chế tác dụng:** Là phá hủy tổ chức của nhiệt độ thấp: Sự phá hủy tổ chức tế bào CTC bị tổn thương khi nhiệt độ hạ đột ngột và ở mức độ rất thấp là do sự hình thành tinh thể băng từ nước ở trong và ngoài tế bào; do bị mất nước nồng độ chất điện giải tăng, gây rối loạn chuyển hóa tế bào, gây ngộ độc cho tế bào; hoặc do sự biến chất của phức hợp lypoprotein làm thay đổi cấu trúc lipoprotein của màng tế bào gây nên rối loạn trao đổi chất trong và ngoài tế bào; do tế bào bị sốc nhiệt hoặc do nghẽn mạch máu làm tế bào tuyến ở bề mặt CTC bị phá hủy [14], [28], [51], [68], [116].

- **Kỹ thuật áp lạnh:** Có nhiều cách áp lạnh như áp lạnh kép hoặc áp lạnh đơn. Thường chọn phương pháp áp lạnh kép với quy trình áp dụng là đông 3 phút- rã đông 5 phút và 3 phút với áp lực bình chứa là 40Psi và áp lực phun là 15si [14], [51], [68], [144]. Khi thực hiện phải tư vấn bệnh nhân về áp lạnh và vệ sinh vùng âm hộ, âm đạo. Lắp hệ thống áp lạnh, kiểm tra áp suất khí CO<sub>2</sub>. Khám phụ khoa, đặt mỏ vịt và thực hiện lại thử nghiệm VIA, VILI nhằm quan sát được CTC, xác định lại bề mặt tổn thương, kích thước CTC qua acetic acid hoặc lugol. Khi thực hiện thủ thuật, đầu áp lạnh phải áp sát vào CTC, không để chạm vào thành âm đạo; tiến hành áp lạnh tùy theo kỹ thuật. Khi đầu áp lạnh rời khỏi CTC, lấy đầu áp lạnh ra và xử lý chống nhiễm khuẩn hệ thống lạnh. Theo dõi 15 phút, bệnh nhân ổn định sẽ cho về và tư vấn dấu hiệu bất thường để tái khám [14], [51], [144].

- **Đánh giá sau điều trị áp lạnh:** Dựa vào lâm sàng, tế bào âm đạo, VIA và soi CTC theo lịch tái khám nhằm đánh giá kết quả điều trị, tai biến, biến chứng.

### 1.7.8. Điều trị bằng phương pháp cắt đốt vòng điện cổ tử cung

**Cắt đốt vòng điện cổ tử cung (LEEP):** Là phương pháp điều trị tổn thương CTC bằng cách dùng máy đốt nhiệt hoặc đốt điện có sóng điện cao tần nhằm phá hủy các tổn thương, với tỷ lệ khỏi đạt 98% sau khi đốt điện một lần; khoảng 39- 42% đốt điện 2 lần. LEEP được áp dụng trong điều trị tổn thương CTC như lộ tuyến, vết trợt, vùng tái tạo CTC, CTC CIN I, II, III. Các tổn thương CTC có VIA (+) khi tổn thương không nghi ngờ ung thư hoặc kích thước trên 75% CTC; không lan đến thành âm đạo. Chống chỉ định khi CTC nghi ngờ ung thư hoặc ung thư hoặc có thai hoặc đang giai đoạn cấp của viêm âm đạo, CTC, tiểu khung. Phương pháp này có tai biến và biến chứng là chảy máu, nhiễm trùng, chít hẹp CTC,... [14], [28], [51], [68], [116].

#### ***Kỹ thuật thực hiện LEEP***

Sau sạch kinh 2- 3 ngày có thể áp dụng nhưng không quá 10 ngày. Đặt mỏ vịt và bộc lộ CTC, lau sạch CTC bằng nước muối sinh lý. Tổn thương ở CTC xác định bằng dung dịch lugol 2%. Bệnh nhân được tiếp đất với tấm điện cực trở về. Tiêm thuốc tê tại chỗ ở vị trí cắt là 2, 4, 6, 8, 10, 12 giờ và đặt vòng điện ở 60- 120W. Vòng càng rộng đặt điện thế càng cao. Tiến hành đốt vòng quanh để khoanh vùng tổn thương CTC. Sau đó, cắt đốt mép sau để tránh tiết dịch và chế tiết, cuối cùng đốt mép trước nhằm tránh dịch tràn xuống và che các tổn thương; khi đốt cần chú ý vùng chuyển tiếp. Đốt điện CTC đến khi trên bề mặt tổ chức có màu vàng sậm là đạt. Cầm máu ở đáy bằng điện đốt của cực tròn, sử dụng dòng điện đốt 60W và củng cố cầm máu bằng chất Monsel. Bệnh phẩm làm mô bệnh học [14], [28], [51], [68], [116].

- ***Sau khi thực hiện thủ thuật:*** Cho kháng sinh dùng 5 đến 7 ngày; kiêng giao hợp khoảng 8 tuần và tái khám theo lịch. Tái khám ngay khi có bất thường.

- ***Khi tái khám các vấn đề sau:*** Lúc mở mỏ vịt hoặc lau điện tổn thương dễ làm bong vảy hoặc xây xước bề mặt đốt sẽ chảy máu. Đánh giá về tính chất khí hư về số lượng, màu sắc dịch, mùi... Quan sát sự lành của tổn thương: Lành tốt, hoại tử, mức độ hoại tử, diện tích tổn thương... nếu tổn thương lành tốt, chú ý sự tái tạo của biểu mô lát [14], [51], [68].

- **Đánh giá sau điều trị LEEP:** Dựa vào lâm sàng, tế bào âm đạo, VIA và soi CTC theo lịch tái khám nhằm đánh giá kết quả điều trị, tai biến, biến chứng.

### **1.7.9. Phương pháp khoét chóp hoặc cắt cụt cổ tử cung**

Là phương pháp dùng để điều trị tổn thương CTC như lộ tuyến rộng mà điều trị cách khác không hiệu quả, viêm loét mạn tính, tổn thương nghi ngờ CTC, ung thư trong biểu mô và chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh học.

**Khoét chóp CTC:** Là lấy mô tổn thương từ phần trung tâm theo chiều dọc của CTC, tức là lộ ngoài CTC và một phần ống CTC. Khối lượng CTC khoét chóp phụ thuộc vào mức độ tổn thương nên không có quy định cụ thể nào trong khoét chóp. Do đó, khi khoét chóp, có thể khoét chóp không đối xứng, dài- ngắn, mỏng- dày khác nhau nhằm lấy đi tổn thương CTC và mô có nguy cơ gây ung thư CTC. Biến chứng thường gặp là chảy máu, nhiễm trùng, chít hẹp CTC.

**Cắt cụt CTC** là phẫu thuật cắt CTC theo hình trụ, thường được dùng cho trường hợp điều trị các tổn thương sâu vào trong lỗ trong CTC hoặc tổn thương rộng. Biến chứng là chảy máu, nhiễm trùng...

**Khoét chóp CTC** là hợp lý hơn so cắt cụt CTC vì khoét chóp cho phép giữ lại thớ cơ vòng CTC nên ít gây sảy thai, đẻ non [14], [28], [51], [68], [116].

### **1.7.10. Cắt tử cung**

Cắt tử cung là phương pháp điều trị bệnh lý tại tử cung, tiền ung thư, ung thư CTC hoặc phần phụ hoặc do biến chứng của sản khoa. Hiện nay, có nhiều kỹ thuật được thực hiện như cắt tử cung bán phần, cắt tử cung toàn phần hoặc cắt tử cung toàn phần và 2 phần phụ hoặc cắt tử cung toàn phần, 2 phần phụ và nạo hạch vùng chậu... Tùy theo từng bệnh lý mắc phải, bác sĩ sẽ tư vấn và chọn cách điều trị phù hợp. Tai biến và biến chứng của phẫu thuật là tổn thương bàng quang, niệu quản, tổn thương ruột, chảy máu và khối máu tụ; liệt ruột sau mổ, thuyên tắc mạch máu... Trong phẫu thuật nội soi cắt tử cung: Tắc mạch do khí, tràn khí ngoài phúc mạc, tai biến của vào trocar như tổn thương mạch máu lớn, thủng tạng [14], [28], [51], [68], [116].

## 1.8. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ *HUMAN PAPILLOMA VIRUS*, ĐIỀU TRỊ TÔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

### 1.8.1. Tình hình nghiên cứu về *Human Papilloma virus* trong nước

Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HPV dao động từ 0,9% đến 19,97% ở phụ nữ trong tuổi sinh đẻ, tỷ lệ thay đổi khác nhau tùy thuộc từng địa phương, vùng trong nước, phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu, nơi thực hiện đề tài là tại bệnh viện hay cộng đồng dân cư. Các nghiên cứu ghi nhận các týp HPV thường gặp ở nhóm nguy cơ thấp là HPV6, 11, 42, 43, 61, 62, 70, 71, 81,... trong đó thường gặp là týp HPV6, 11 và nhóm nguy cơ cao gồm 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68... với týp 16, 18, 58 chiếm tỷ lệ cao nhất. Cụ thể như sau:

**Hà Nội:** Năm 2005, tỷ lệ nhiễm HPV là 5,7% [12]. Nghiên cứu tại cộng đồng về nhiễm HPV của Bùi Diệu là 6,4%, nhiễm týp HPV18 chiếm 22,33%, HPV16 là 17,48%; 15,53% nhiễm HPV58 [8]. Kết quả nhiễm HPV của Lê Thị Thanh Hà là 6,13% và týp HPV phổ biến là HPV16, 18, 58 [10]. Theo nghiên cứu của Lê Trọng Thọ, Trần Văn Hợp tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ Hà Nội là 5,13%, trong đó, nhiễm 1 týp là 72,72% với týp nguy cơ cao là 68,95% (tỷ lệ giảm dần theo thứ tự là týp 18, 16 và 58); tuổi nhiễm HPV cao là 20- 39; phụ nữ có nghề tự do, buôn bán nhiễm cao hơn so với làm ruộng; tỷ lệ nhiễm HPV tăng gấp 10 lần ở phụ nữ có QHTD với nhiều người so với chỉ có 1 người [43]. Đối với kết quả tại Bệnh viện, tỷ lệ nhiễm HPV ở Bệnh viện Da Liễu Hà Nội là 2,7% [5].

**Huế:** Nguyễn Vũ Quốc Huy ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV là 0,9%, trong đó HPV thường gặp là HPV16, 58. Phụ nữ sống ở thành thị có tỷ lệ nhiễm cao hơn ở nông thôn [21]. Kết quả của Trần Hoàng Nguyệt Minh có tỷ lệ nhiễm HPV là 0,6% [29] và 2,9% là tỷ lệ của Lê Quang Vinh [58]. Nhưng bệnh viện có tỷ lệ nhiễm HPV tăng lên rõ, 19,57%, trong đó, týp HPV thường gặp là HPV16, 18, 58, 81 [41].

**Thành phố Hồ Chí Minh:** Tỷ lệ nhiễm HPV của Vũ Thị Nhung là 12% [34]; kết quả Nguyễn Thị Tuyết Vân là 7,6%. Tỷ lệ của Lê Thị Thanh Hà là 8,27% [10]. Theo Lục Thị Vân Bích các týp HPV là HPV18 (27,87%), HPV16 là 21,08% và HPV58 có 10,07% [3]. Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Lợi, Hồ Văn Phúc về tỷ

lệ nhiễm HPV là 10,84%, trong đó, tít nguy cơ cao là 9,1% và 1,74% nhiễm tít nguy cơ thấp; nhiễm đơn tít là 69,64%; 2 tít là 26,19%; Về tít HPV có tít 16 chiếm 55,95%, tít 18 là 38,1%, 11,13% là tít 58; tít 11 có tỷ lệ cao nhất 4,76% [26]. Ngoài ra, khi khảo sát yếu tố liên quan đến HPV, Trần Thị Lợi ghi nhận phụ nữ có hút thuốc lá hoặc có chồng hút thuốc lá có nguy cơ nhiễm HPV cao gấp 3 lần so phụ nữ không hút thuốc lá. Những cặp vợ chồng có sử dụng bao cao su thường xuyên có khả năng bảo vệ khỏi phơi nhiễm 2 lần so với phụ nữ không sử dụng hoặc sử dụng không thường xuyên nhưng chưa ghi nhận mối liên quan giữa số bạn tình và tuổi giao hợp lần đầu dưới 18 tuổi với nhiễm HPV [27]. Riêng tại Mỹ Tho, Tiền Giang tỷ lệ nhiễm HPV là 11,73%, với tít HPV16 (36,84%), HPV18 (15,79%) và HPV33 chiếm 7,89% [11]. Kết quả tại Cần Thơ của Cao Minh Chu là 10,2% [4].

**Đối với phụ nữ có tổn thương cổ tử cung,** tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so với không có tổn thương và nhóm nguy cơ cao chiếm đa số, chủ yếu là HPV16, 18 [28]. Tỷ lệ nhiễm HPV dao động từ 35% đến 98% tùy vào mức độ tổn thương CTC.

**Tại Hà Nội:** Theo Cao Thị Kim Chúc phụ nữ viêm CTC có nguy cơ nhiễm HPV gấp 4,67 lần so không viêm CTC và tăng gấp 3 lần ở nhóm tổn thương tiền ung thư CTC [5]. Kết quả của Nguyễn Đức Hình ghi nhận phụ nữ ung thư CTC có nguy cơ nhiễm HPV tăng 495 lần, tỷ lệ nhiễm HPV là 91% [13]. Kết quả tương tự của Nguyễn Phi Hùng [17]. Nghiên cứu của Cung Thị Thu Thủy tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương ghi nhận 100% trường hợp soi CTC là nghi ngờ ung thư bị nhiễm HPV; soi CTC bất thường là 62,4%, trong đó, tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần theo mức độ tổn thương từ CIN I đến CIN III, từ 50% đến 93,1% [44].

**Tại Huế,** Trương Quang Vinh ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ tiền ung thư CTC là 55,4%, trong đó, nhiễm HPV nguy cơ cao càng tăng ở người có kết quả mô bệnh học càng cao, tỷ lệ nhiễm HPV của CIN I, CIN II, CIN III, ung thư biểu mô xâm lấn và ung thư bào tuyến lần lượt là 32,6%; 19,1%; 7,8%; 12,9 và 3,4%; với tít 16 chiếm 39,9% [60], [61]. Kết quả ở phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Trung ương Huế, Hồ Thị Phương Thảo ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV là 19,57% với tít HPV16, 18, 58 và khi có tổn thương CTC, tỷ lệ nhiễm HPV là 76,08% [41].

**Tại Thành phố Hồ Chí Minh:** Tỷ lệ nhiễm HPV ở bệnh nhân có CIN của Lê Thị Kiều Dung là 74,3% và nhiễm HPV nguy cơ bị CIN tăng gấp 47,83 lần so với không nhiễm HPV; tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần theo mức độ CIN, như tỷ lệ nhiễm HPV ở CIN I là 50%- nguy cơ tăng 16,5 lần; CIN II là 71,43%- nguy cơ tăng 41,3 lần và CIN III là 93,1%- nguy cơ tăng 223 lần; trong đó, tít 16 chiếm 42,86%; kế đến là tít 39, 45, 6, 11, 18 [6]. Tại Bệnh viện Hùng Vương, Vũ Thị Nhung ghi nhận 73,58% nhiễm HPV có liên quan đến tổn thương tiền ung thư CTC, với nhiễm HPV16 là 22,65%; 76,47% phụ nữ bị ASCUS nhiễm HPV; LSIL là 39,28%; HSIL là 48,48% [32], [33], [34]. Tỷ lệ nhiễm HPV của Phạm Việt Thanh khi có tế bào CTC bất thường là 62,1%, với các tít HPV thường gặp là HPV16, 18, 58 [39].

**Các vùng khác ở Việt Nam:** Theo Phạm Thị Thu Trang tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng tỷ lệ nhiễm HPV là 35% ở phụ nữ viêm CTC [48]. Kết quả của Nguyễn Phi Hùng có 97% nhiễm HPV ở phụ nữ ung thư CTC [17]. Tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ, Võ Văn Kha ghi nhận 92,9% phụ nữ ung thư CTC bị nhiễm HPV [24]. Tương tự, Lâm Đức Tâm tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ ghi nhận phụ nữ có Pap's bất thường có tỷ lệ nhiễm HPV là 76,7% [35]. Tại Tiền Giang, Võ Thị Thu Hà ghi nhận viêm nhiễm CTC nguy cơ nhiễm HPV tăng 3,5 lần [11]. Như vậy, tỷ lệ nhiễm HPV tăng theo mức độ tổn thương CTC và có 90- 99,7% được phát hiện có nhiễm 1 hay nhiều loại HPV mà nhiễm HPV nhiều nhất là tít 16, 18 [1], [51].

**Tuổi nhiễm HPV:** Độ tuổi 20 đến 49 tuổi có tỷ lệ nhiễm HPV cao, đây là độ tuổi hoạt động tình dục nhiều. Kết quả của Lục Thị Vân Bích có 24% phụ nữ ở độ tuổi 20- 29 tuổi; từ 40- 49 và 50- 59 tuổi chiếm 20% [3]. Theo Lê Thị Thanh Hà ghi nhận nhiễm HPV cao nhất là phụ nữ trên 50 tuổi và thấp nhất là 30- 39 tuổi [10]. Kết quả của Nguyễn Phi Hùng là 80,4% ở nhóm 30- 39 tuổi và 40- 49 chiếm 80% [17]. Tương tự, nghiên cứu của Trần Thị Lợi tỷ lệ nhiễm HPV là 65,35% ở nhóm 30- 49 tuổi [26], [27], của Vũ Thị Nhung ở độ tuổi 30- 39 chiếm 80,65% [33]. Theo Lê Quang Vinh ghi nhận 30% ở tuổi 30- 39; 14,6% ở 20- 29 tuổi [58]. Tương tự,

Trương Quang Vinh có 58,5% là nhóm 40- 49 tuổi [60], [61]. Klug Stefanie J, Hukelman Meike, Hollwitz Bettina: Nghiên cứu tít HPV ở phụ nữ Đức cho biết 45,4% trong độ tuổi 30- 39 tuổi; 40- 49 tuổi chiếm 33,2% [106].

### 1.8.2. Tình hình nghiên cứu về *Human Papilloma virus* nước ngoài

Có nhiều bằng chứng cho thấy có sự liên quan giữa nhiễm HPV với ung thư CTC, trong đó HPV16 gặp khoảng 50% trường hợp, HPV18 trong 10- 12% [144].

Các nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV trong cộng đồng không có triệu chứng thay đổi từ 2 đến 44% ở phụ nữ có tế bào bình thường. Theo Hiệp hội Quốc tế Nghiên cứu về ung thư ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV là 10,41% (95% khoảng tin cậy là 10,2- 10,7%) và các tít HPV thay đổi tùy theo vùng và miền trên thế giới. Trên thế giới có khoảng 291 triệu phụ nữ bị nhiễm HPV và hơn 105 triệu người từng bị nhiễm HPV mà tít HPV thường gặp là HPV 16, 18. Đây là tít HPV có nguy cơ gây ung thư CTC cao nhất [70], [71], [72], [82], [84]. Một nghiên cứu khác của IARC thực hiện trên 1000 phụ nữ ở 22 quốc gia có mô học là ung thư CTC và kiểm soát bằng xét nghiệm sinh học phân tử; HPV-DNA hiện diện trong 99,7% khối u này. Từ đó, HPV là nguyên nhân gây ung thư CTC. Dựa vào nghiên cứu của IARC trên 3000 trường hợp và tổng phân tích của 10.000 trường hợp ung thư CTC trên thế giới, 90% trường hợp là do 8 tít HPV gây ra với tần suất giảm dần là HPV16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 [70], [71], [72], [82], [84].

Khi phân tích tổng hợp trên 53 nghiên cứu về tít HPV ghi nhận 4338 trường hợp HSIL và hơn 7000 bệnh nhân bị HSIL cho thấy các tít HPV giảm dần theo thứ tự gồm HPV16, 31, 58, 18, 33, 52, 35, 51, 56, 45, 66. Các tít HPV tùy thuộc vào vùng, miền trên thế giới nhưng HPV 16 là tít thường gặp nhất trên thế giới, chiếm từ 34% ở Châu Á đến 52% trường hợp ở Châu Âu; đối với tít 18 có khoảng 6% ở Châu Âu đến 10% tại Nam Phi. Ở nhóm phụ nữ bị LSIL, HPV16 chiếm 26%, HPV31 (12%); HPV51 (11%), 10% là nhóm HPV53, 56; 9% gặp HPV52, 18, 66, HPV 58 chiếm 8%. HPV16 thường gặp các vùng trên thế giới: 16% ở Châu Phi đến 29% ở Châu Âu. Dương tính với HPV18 ở phụ nữ bị LSIL từ 5% ở Bắc/ trung tâm Mỹ đến 12% ở Nam Mỹ.

Theo Klug Stefanie J và cộng sự nghiên cứu tít HPV ở Đức cho biết 45,4% phụ nữ trong độ tuổi 30- 39 tuổi; 40- 49 tuổi chiếm 33,2%. Các tít HPV16, 18 gây tổn thương CTC từ CIN đến CIS với tỷ lệ là 48,4% và 14,5%. Phân bố tít HPV lần lượt là HPV 16, 18, 33, 39, 52 và 58. Kết quả có 403 người nhiễm HPV với 70,2% phụ nữ nhiễm 1 tít, 28,1% người bị nhiễm đa tít HPV và có 1,7% không xác định tít HPV. Phần lớn tít HPV ở phụ nữ bị CIN II là HPV16 (55,3%), HPV45 (8,5%), HPV58 (8,5%), tiếp theo là HPV18, 31, 32, 52 là 6,4% cho mỗi tít HPV. Kết quả Pap's chỉ có 3,1% người có Pap's bất thường, 2,1% trường hợp Pap II. [106].

Tóm lại, tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần theo mức độ tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC dao động từ 60% đến 100% trường hợp; và tỷ lệ nhiễm HPV trong cộng đồng thường dao động khoảng 10%.

### **1.7.2. Các nghiên cứu về điều trị tổn thương cổ tử cung bằng áp lạnh**

#### ***Nghiên cứu trong nước về điều trị tổn thương cổ tử cung bằng áp lạnh***

Tỷ lệ thành công của áp lạnh được ghi nhận dao động từ 80% đến 94% tùy vào tổn thương tiền ung thư CTC (CIN). Các nghiên cứu cho rằng đây là phương pháp điều trị có hiệu quả, an toàn và có thể áp dụng ngay lần khám đầu tiên khi phát hiện bất thường qua tầm soát bệnh lý CTC (qua VIA, Pap's, HPV DNA, soi CTC hoặc sinh thiết có kết quả bất thường) và khuyến khích phương pháp này nên áp dụng ở quốc gia đang phát triển, không trang thiết bị hiện đại. Cụ thể:

Nghiên cứu kết quả điều trị tổn thương lành tính CTC bằng phương pháp đốt điện và áp lạnh của Hồ Thị Phương Thảo: Tỷ lệ khỏi bệnh sau lần 1 của áp lạnh là 98,1%, sau 2 lần là 100%. Tỷ lệ khỏi bệnh của các phương pháp điều trị có liên quan đến đường kính tổn thương CTC, nếu đường kính càng lớn, khả năng khỏi bệnh càng thấp và ngược lại, có sự liên quan đến thời gian khỏi bệnh và thời gian tiết dịch. Về thời gian khỏi bệnh là  $12,4 \pm 2,9$  tuần và thời gian tiết dịch là  $12,4 \pm 2,9$  ngày [42].

Kết quả của Lê Minh Toàn điều trị tổn thương lành tính CTC bằng phương pháp đốt điện và áp lạnh ghi nhận tỷ lệ khỏi bệnh sau đốt điện lần 1 là 90%; sau áp lạnh là 89,2% và lần 2 là 99,1%; có 0,9% trường hợp thất bại. Kết quả khỏi bệnh của áp lạnh cho thấy đường kính tổn thương có liên quan đến tỷ lệ khỏi bệnh, thời



gian khỏi bệnh và tiết dịch âm đạo. Thời gian khỏi bệnh là  $63,8 \pm 16,6$  ngày; thời gian tiết dịch là  $13,4 \pm 3,9$  ngày. Biến chứng thường là chảy máu, sẹo CTC. Do đó, tác giả ghi nhận ưu điểm của áp lạnh là ít chảy máu, dùng được cho condyloma, sẹo CTC lành tốt, mềm mại, bệnh nhân ra viện ngay, được dùng cho đặt dụng cụ tử cung nhưng nhược điểm là thời gian tiết dịch kéo dài, đường kính tổn thương lớn không thực hiện được và kỹ thuật tương đối khó khan [47].

Nhận xét sự thay đổi tổn thương tế bào CTC sau điều trị của Cung Thị Thu Thủy cho thấy 77% trường hợp có tiến triển tốt là tế bào bình thường hoặc viêm, 11,5% không thay đổi hoặc thay đổi sang thể nhẹ hơn và có 11,5% phụ nữ có tiến triển không tốt với phương pháp điều trị là chống viêm, đốt điện và khoét chóp [45].

Nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị tổn thương tiền ung thư CTC tại Bệnh viện Trung ương Huế của Hoàng Việt năm 2015 cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh sau áp lạnh là 81% sau 12 tuần theo dõi, thời gian tiết dịch là  $1,7 \pm 0,8$  tuần. Thời gian lành bệnh trung bình là  $8,6 \pm 2,7$  tuần, 39,1% trường hợp có đau sau áp lạnh, tỷ lệ các biến chứng thấp và ít có di chứng [55].

#### ***Nghiên cứu nước ngoài về điều trị tổn thương cổ tử cung bằng áp lạnh***

Phân tích của Castro Wendy [75], Jacob M [103], Kamar N. [107]. ghi nhận tỷ lệ thành công của áp lạnh trong điều trị tổn thương CTC dao động từ 76% đến 94,6% tùy thuộc vào mức độ tổn thương CTC. Tỷ lệ thành công cao khi CIN I là 90,9% đến 100%, 75%- 95,9% khi CIN II và CIN III là 71% đến 91,7%[75] cụ thể

Phân tích tổng quan về điều trị tổn thương tiền ung thư CTC, Charmot E và cộng sự cho thấy mức độ đau, tiết dịch âm đạo, chảy máu và nhiễm trùng là những vấn đề cần theo dõi để đạt hiệu quả trong điều trị, đạt tỷ lệ từ 9% đến 92% [76].

Tỷ lệ thành công trong điều trị tổn thương tiền ung thư CTC ở nghiên cứu của Kumar Naina sau 6 tháng theo dõi là 80,9% đối với CIN I, CIN II là 71,4% và 50% ở phụ nữ bị CIN III, ít tác dụng phụ nên áp lạnh được cho là phương pháp có hiệu quả trong điều trị tân sinh trong biểu mô CTC [107].

Phongsavan Keokedthong ghi nhận độ an toàn, tính khả thi, sự chấp nhận của VIA bất thường và điều trị bằng áp lạnh sau khi phát hiện. Kết quả có VIA

dương tính là 7%, có 84,3% phụ nữ đồng ý điều trị bằng áp lạnh và theo dõi 1 năm, tỷ lệ thành công là 88,3% (68/77 phụ nữ), 9,1% (7 bệnh nhân) còn VIA dương tính và có 2 trường hợp phải cắt tử cung do nguyên nhân khác [122]. Do đó, tại Thái Lan áp lạnh là phương pháp điều trị được các phụ nữ chấp nhận khi có bất thường CTC được phát hiện qua tầm soát VIA, soi CTC, có đến 83,2% phụ nữ đến tái khám chủ động và 1 năm sau phụ nữ trở lại khám đạt 93,5%, Kết quả ghi nhận vấn đề thường gặp là đau khi thực hiện điều trị nên phải dùng thuốc giảm đau, tiết dịch âm đạo, ít có chảy máu, đau mạn tính hoặc nhiễm trùng [127].

Một nghiên cứu tại Ấn Độ của Sankaranarayanan R đánh giá hiệu quả, độ an toàn và sự chấp nhận của phụ nữ khi được khám, phát hiện bất thường và điều trị bằng áp lạnh ngay cho thấy tỷ lệ thành công là 81,4% khi là CIN I và 70,2% khi phụ nữ bị CIN II- III. Biến chứng là đau khi thực hiện thủ thuật, tiết dịch trong thời gian theo dõi, rất ít trường hợp chảy máu, nhiễm trùng. Qua đó, áp lạnh là phương pháp có thể áp dụng để điều trị bất thường CTC qua VIA dương tính hoặc soi CTC bất thường [128]. Kết quả này tương tự với Blumenthal P.D. có 70,9% trường hợp đồng ý điều trị ngay sau phát hiện qua VIA, với tác dụng phụ đau chỉ đau nhẹ (56,7%) và đau vừa là 28,9% và họ hài lòng rất cao về phương pháp này [69].

Phân tích tổng quan về hiệu quả của áp lạnh trong điều trị tân sinh trong biểu mô CTC của Sauvaget Catherine cho thấy tỷ lệ thành công ở CIN I là 94%, 92% CIN II, CIN III là 85%. Biến chứng do áp lạnh không nhiều, chủ yếu là đau ngay khi thực hiện thủ thuật, dịch tiết âm đạo kéo dài, rất ít gặp chảy máu, nhiễm trùng, hoặc đau vùng chậu mạn tính [129].

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

**Mục tiêu 1:** Tất cả những phụ nữ tuổi từ 18 đến 69 đã có quan hệ tình dục, có hộ khẩu thường trú tại các phường- xã thuộc quận- huyện trong thành phố Cần Thơ từ 1 năm trở lên và đồng ý tham gia nghiên cứu trong thời gian từ tháng 12 năm 2011 đến tháng 4 năm 2015.

**Mục tiêu 2:** Chọn tất cả những bệnh nhân được phát hiện qua tầm soát bệnh lý cổ tử cung từ mẫu ở mục tiêu 1. Đối tượng được chọn vào điều trị khi có lộ tuyến CTC và kết hợp một trong các bất thường sau:

- Tế bào cổ tử cung bất thường: ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, và/ hoặc
- VIA dương tính, và/ hoặc
- HPV DNA dương tính, và/ hoặc
- Soi CTC có tổn thương: vết trắng, lát đá, mạch máu bất thường... và/ hoặc
- Mô bệnh học: Condyloma, CIN I, CIN II, CIN III.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những trường hợp chống chỉ định làm tế bào CTC; soi CTC hoặc sinh thiết CTC như có thụt rửa âm đạo, đặt thuốc, giao hợp trong vòng 24 giờ; đang hành kinh; viêm nhiễm âm đạo, viêm CTC nặng.

- Những trường hợp điều trị tổn thương CTC nhưng không theo dõi.
- Bệnh nhân đã cắt tử cung toàn phần và phần phụ.
- Bệnh nhân có chỉ định cắt tử cung, cắt cụt cổ tử cung.
- Phụ nữ đang có bệnh cấp hoặc mạn tính.
- Đang mang bệnh lý tâm thần hoặc giao tiếp không bình thường.

### 2.1.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

**Cỡ mẫu cho mục tiêu 1:** Nghiên cứu mô tả nên cỡ mẫu tính theo công thức:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p(1-p)}{d^2} = \frac{(1,96)^2 \times 0,1(1 - 0,1)}{(0,02)^2} = 864,36$$

Trong đó:

- Z: hệ số tin cậy (với  $\alpha = 0,05$  thì  $Z_{0,975} = 1,96$ ).
- p: Tần suất nhiễm HPV ở phụ nữ TPHCM là 10% (Trần Thị Lợi).
- d: sai số cho phép = 0,02.

Để tránh sai số trong việc chọn mẫu: Chúng tôi chọn hiệu lực thiết kế là 1,5 lần nên cỡ mẫu là  $864,36 \times 1,5 = 1296,54$  và hao hụt do mất mẫu là 10%:  $1296,54 + 129,65 = 1426,19$ . Vậy tổng số mẫu trong nghiên cứu được đề nghị là **1430** đối tượng. Thực tế nghiên cứu khảo sát được 1490 trường hợp.

**Cỡ mẫu cho mục tiêu 2:** Chọn tất cả những bệnh nhân có tổn thương lộ tuyến CTC và có kết quả sàng lọc, chẩn đoán bất thường, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu để điều trị bằng phương pháp áp lạnh tại Cần Thơ.

#### *Cách chọn mẫu*

**Cách chọn mẫu cho mục tiêu 1:** Chọn mẫu cụm phân tầng ngẫu nhiên: Có 20 cụm quần thể nghiên cứu rải đều toàn thành phố Cần Thơ theo 2 khu vực thành thị (bao gồm phường, thị xã, thị trấn) và khu vực nông thôn (các xã). Nghiên cứu chọn khu vực thành thị là 12 cụm và nông thôn có 8 cụm. Quy trình chọn mẫu được phân thành các bước như sau:

#### ***Bước 1: Chọn cụm quần thể nghiên cứu***

+ ***Khu vực thành thị:*** Có 49 đơn vị hành chính thuộc các quận và trung tâm huyện của thành phố Cần Thơ. Khu vực này được chọn ngẫu nhiên theo dân số phụ nữ ở độ tuổi từ 18 đến 69 tuổi. Phương pháp chọn khu vực là theo tỷ lệ dân số cộng dồn các phụ nữ được sống tại các đơn vị hành chính này (Probability Proportional to Size- PPS). Khi đó, các khu vực chọn mẫu được chọn ngẫu nhiên 12 cụm quần thể nghiên cứu (tương đương 12 phường thuộc các quận- huyện ở thành phố Cần Thơ).

+ **Khu vực nông thôn:** Có 36 đơn vị (xã). Đối với khu vực này được chọn ngẫu nhiên 8 cụm (tương đương 8 xã trong các huyện trong thành phố) theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn ở các phụ nữ từ 18- 69 tuổi. Phương pháp chọn đối tượng nghiên cứu theo tỷ lệ dân số cộng dồn được trình bày phụ lục 1.

**Bước 2:** Chọn đối tượng nghiên cứu là các phụ nữ có quan hệ tình dục tại các cụm của khu vực được chọn qua phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn ở bước 1: Lập danh sách phụ nữ từ 18- 69 tuổi tại các cụm, chúng tôi tính hệ số K, chọn đối tượng nghiên cứu tại cụm theo hệ số K.

Theo số liệu tổng điều tra dân số năm 2009- Cục Thống kê Cần Thơ: Thành phố Cần Thơ có 5 Quận và 4 Huyện: Tổng dân số là 1.188.435 người. Trong đó, tổng số phụ nữ: 598.829 phụ nữ; phụ nữ từ 18- 69 tuổi là 394.749 người.

Chúng tôi chọn được 20 cụm nghiên cứu ở bước 1, trong đó: 12 cụm phường, thị trấn thuộc các Quận- Huyện (phường nội thành) và 08 cụm xã tại huyện (xã ngoại thành). Khi đó, chúng tôi tính khoảng cách mẫu như sau:

- Khoảng cách mẫu cho phường nội thành là  $K = 270359/12 = 22530$

- Khoảng cách mẫu cho xã ngoại thành là  $K = 124390/8 = 15549$

- Bóc thăm ngẫu nhiên được số ban đầu là 07549. Sau đó, chúng tôi chọn mẫu theo phương pháp: Cụm 1 là cụm có dân số cộng dồn  $\leq$  số ngẫu nhiên ban đầu, cụm 2 là cụm có dân số cộng dồn  $\leq$  số ngẫu nhiên ban đầu + K, cụm kế tiếp là cụm có dân số cộng dồn  $\leq$  số ngẫu nhiên ban đầu + nK, chọn tiếp tục cho đến khi đủ số cụm nghiên cứu theo yêu cầu.

**Bước 3:** Lập danh sách số phụ nữ trong từng quận- huyện được chọn vào nghiên cứu được chọn bằng phương pháp xác suất tỷ lệ theo dân số với tổng số phụ nữ từ 18- 69 tuổi đang sinh sống tại thành phố Cần Thơ được trình bày phụ lục 2.

**Chọn mẫu cho mục tiêu 2:** Chọn tất cả các trường hợp bất thường qua phương pháp sàng lọc tầm soát cổ tử cung của dân số nghiên cứu ở mục tiêu 1 tại thành phố Cần Thơ và đưa vào điều trị tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh khi phù hợp từng chỉ định điều trị.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Mục tiêu 1: Thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

Mục tiêu 2: Thực hiện nghiên cứu tiến cứu mô tả- theo dõi dọc

### 2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

#### 2.2.2.1. Dụng cụ, hóa chất sử dụng để làm tế bào cổ tử cung

- Tấm lam có dán nhãn tên, tuổi và số mã hóa của bệnh nhân.

- Dụng cụ, hóa chất làm Pap's: Mỏ vịt, pince dài; que gỗ (Spatule d'Ayre), tấm bông hoặc bàn chải lông tế bào (dùng cho trường hợp mạn kinh) để lấy bệnh phẩm; dung dịch cồn 95<sup>0</sup> hoặc khí dung cố định tiêu bản; Nước muối sinh lý 0,9%; Kính hiển vi quang học.

- Phương pháp nhuộm Papanicolaou: Thực hiện nhuộm Papinicolaou: Thuốc Gill Haematoxylin, dung dịch được chuẩn bị sẵn và lam phết mỏng được định hình bằng dung dịch cồn rồi lần lượt nhúng vào dung dịch lần lượt theo các bước sau:

- |                         |            |
|-------------------------|------------|
| 1. Cồn 80%              | : 15 giây. |
| 2. Cồn 70%              | : 15 giây. |
| 3. Nước                 | : 15 giây. |
| 4. Nước                 | : 15 giây. |
| 5. Gill Haematoxylin II | : 02 phút  |
| 6. Nước chảy            | : 05 phút. |
| 7. Cồn 70%              | : 30 giây. |
| 8. Cồn 80%              | : 30 giây. |
| 9. Cồn 99%              | : 30 giây. |
| 10. Pap II Orange G     | : 04 phút. |
| 11. Cồn 99%             | : 30 giây. |
| 12. Cồn 99%             | : 30 giây. |
| 13. Pap III- Polychrom  | : 08 phút. |
| 14. Cồn 99%             | : 30 giây. |

15. Cồn : 30 giây.  
 16. Xylol : 3- 5 phút.  
 17. Xylol : 3- 5 phút.

- Sau khi kết thúc quá trình nhuộm tiêu bản, chúng tôi gắn lên tiêu bản một lá kính để giữ cho các tế bào được cố định không bị thay đổi hình thái, màu sắc và tiêu bản được lưu trữ lâu hơn, có thể di chuyển dễ dàng hơn.

- Kết quả tế bào được đọc theo danh pháp Bethesda 2001.

#### **2.2.2.2. Dụng cụ, hóa chất sử dụng trong nghiên cứu**

##### **- Hóa chất**

- + Nước muối sinh lý 0,9% để thấm ướt bông lau dịch và chất nhày CTC.
- + Acid acetic 3%.
- + Dung dịch lugol 2%.

##### **- Dụng cụ soi cổ tử cung**

- + Bàn khám phụ khoa.
- + Mỏ vịt hoặc van âm đạo.
- + Kẹp hình tim dùng để kẹp bông.
- Máy soi CTC có độ phóng đại 7,5 - 15 - 30 lần.

#### **2.2.2.3. Dụng cụ, hóa chất để sinh thiết cổ tử cung**

- Lọ đựng bệnh phẩm (ghi họ tên bệnh nhân, tuổi, số bệnh phẩm).
- Kẹp Pozzi.
- Kềm sinh thiết CTC.
- Thìa nạo kênh CTC.
- Dung dịch formol 10%.
- Oxy già.
- Gạc đặt âm đạo có tấm oxy già sau khi sinh thiết.
- Máy chụp ảnh kỹ thuật số (lưu hình ảnh sang thương).

#### **2.2.2.4. Dụng cụ và phương tiện xét nghiệm Human Papilloma virus**

- Tấm bông vô trùng, ống nhựa eppendorf 1,5ml chứa 500 $\mu$ l dung dịch TE 1X để bảo quản mẫu. Ống nghiệm 0,2 ml, 1,5ml, các loại đầu micropipette với các

thể tích khác nhau. Các dụng cụ như bộ micropipette; các đầu micropipette có thể tích từ nhỏ đến lớn khác nhau (micropipette 10, 100, 200 và 1000 $\mu$ l) để lấy dung dịch của bệnh phẩm. Nồi khử trùng, tủ lạnh -20<sup>0</sup>C, thùng đá nhỏ, gant tay vô trùng.

- Phương tiện dùng trong xét nghiệm HPV: Máy quay siêu ly tâm 13000 vòng/phút (máy eppendorf 5417C), máy ủ nhiệt, máy quay trộn lắc Vortex (hãng Biorad). Máy realtime PCR MX3000P®.

- Thuốc thử dùng trong phản ứng realtime PCR được sử dụng là:

+ Bộ kit HPV high Risk Screen real-TM Quant. Hãng sản xuất kit: Sacace, kit được sản xuất theo tiêu chuẩn ISO 9001:2008& 13485:2004, đạt chuẩn: CE, IVD, nước sản xuất tại Italy. Bộ kit bao gồm bộ hóa chất tách chiết DNA: DNA-Sorb-A/100 và 4 bộ kit PCR, trong đó, mỗi ống nghiệm chứa các PCR mix và 4 probe đặc hiệu phát hiện 4 tít HPV. Mục đích tầm soát nguy cơ nhiễm HPV. Được xác định là dương tính nếu có nhiễm HPV và âm tính khi không có nhiễm HPV.

+ Sử dụng kit High Risk Typing Real-TM: Hãng sản xuất kit: Sacace. Phản ứng thực hiện quy trình lai với những probes đặc hiệu phát hiện 12 tít của HPV: Mỗi mẫu xét nghiệm làm 4 ống nghiệm, mỗi tít phát hiện 3 tít HPV gồm nhóm HPV 16-18-31, nhóm HPV 39-45-59, nhóm HPV 33-35-56, nhóm HPV 51-52-58. Mục đích của bộ hóa chất giúp xác định được tít HPV được phát hiện. Kỹ thuật này được thực hiện dựa trên nguyên lý TaqMan.

#### **2.2.2.5. Phương tiện điều trị tổn thương cổ tử cung**

Máy áp lạnh hiệu Toitu cryosurgery system CR-201 và bình khí nén CO<sub>2</sub> để làm chất gây đông.

#### **2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu**

Quy trình khám được thực hiện là phỏng vấn → khám lâm sàng → lấy mẫu thực hiện realtime PCR+PAP's+VIA → soi CTC và sinh thiết CTC để đọc giải phẫu bệnh lý khi sàng lọc có bất thường → điều trị khi có tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh → theo dõi điều trị 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng.



### **2.2.3.1. Các đặc điểm chung về dịch tễ học của phụ nữ nghiên cứu**

- **Tuổi:** Tính tuổi thực tế là lấy ngày, tháng và năm sinh của phụ nữ và tính đến năm làm nghiên cứu. Đây là biến định lượng và liên tục. Được chia thành nhóm như nhóm tuổi từ 18- 29 tuổi. nhóm từ 30 đến 39 tuổi. Nhóm tuổi từ 40- 49 tuổi. Nhóm tuổi từ 50- 59 tuổi và nhóm trên 60 tuổi.

#### **- Điều kiện địa dư:**

Ghi rõ địa chỉ của phụ nữ, là biến định tính. Thời gian lưu trú ở nơi cư trú hiện tại phải được tính khi phụ nữ sống > 12 tháng. Chúng tôi chia thành nông thôn (những phụ nữ sống tại xã, phường), thành thị (phụ nữ sống trung tâm quận huyện hoặc thị xã, thành phố).

#### **- Trình độ học vấn:**

Đây là biến định lượng; chúng tôi ghi rõ lớp học và sau đó chúng được chia thành mù chữ, tiểu học, trung học cơ sở, trung học phổ thông, đại học, sau đại học.

#### **- Nghề nghiệp:**

Đây là biến định tính bao gồm cán bộ- viên chức, công nhân lao động, nông dân, nội trợ, làm thuê... các công việc này là việc làm thường xuyên, với thời gian làm việc trên 12 tháng (tính đến thời điểm tham gia nghiên cứu).

#### **- Tuổi lập gia đình:**

Đây là biến định lượng, ghi nhận qua lời khai của phụ nữ, sau đó, chúng tôi phân thành các nhóm: Lập gia đình < 20 tuổi; từ 20- 24 tuổi; từ 25- 30 tuổi và tuổi từ 30 trở lên.

#### **- Tuổi quan hệ lần đầu:**

Đây là biến định lượng, được ghi nhận qua lời khai của phụ nữ và chúng tôi phân thành các nhóm là quan hệ tình dục trước 18 tuổi và quan hệ sau 18 tuổi.

#### **- Tình trạng hôn nhân:**

Đây là biến định tính, ghi nhận tình trạng hôn nhân của phụ nữ, chúng tôi chia thành các nhóm đang sống chung với chồng, đã ly dị, góa chồng hoặc độc thân có quan hệ tình dục.

**- Tiền căn sản khoa:**

Đây là biến định lượng, rời rạc; ghi rõ số con của phụ nữ, số lần mang thai, khai thác trường hợp tiền thai bất thường. Phân thành nhóm: Chưa mang thai lần nào. Có thai từ 1 đến 2 lần. Mang thai từ 3 đến 4 lần. Mang thai từ 5 đến 6 lần. Có thai trên 6 lần.

**- Số con còn sống:**

Là biến định lượng, rời rạc, ghi nhận các con của phụ nữ còn sống đến thời điểm nghiên cứu. Chúng tôi phân thành các nhóm: Chưa có con. Có 1- 2 con. Nhóm có 3- 4 con và nhóm có từ 4 con trở lên.

**- Tiền căn khám phụ khoa:**

Là biến định lượng- rời rạc; khai thác hằng năm khám mấy lần, lý do đến khám là gì, các bệnh lý phụ khoa được khám và điều trị. Tiền sử phụ khoa sẽ khai thác tuổi bắt đầu có kinh, thời gian hành kinh, vòng kinh.

**- Hoàn cảnh kinh tế gia đình:**

Là biến định lượng; người tham gia nghiên cứu trả lời câu hỏi thu nhập trung bình của gia đình trong 1 tháng. Tính bằng đồng. Chúng tôi phân thành các nhóm dưới 500 ngàn đồng/ tháng; từ 0,5- 1 triệu đồng; từ 1 đến 3 triệu đồng và trên 3 triệu đồng/ tháng.

**- Số bạn tình của vợ:**

Là biến định lượng, liên tục, rời rạc, được phân thành các nhóm không có hoặc có 1 người (ngoài chồng), có trên 2 người.

**- Số bạn tình của chồng:**

Là biến định lượng, liên tục, rời rạc, được phân thành các nhóm không có hoặc có trên 1 người hoặc không rõ.

**- Tiền sử hút thuốc lá:**

Là biến danh định, được ghi nhận qua lời khai của phụ nữ, chúng tôi ghi nhận cả 2 vợ chồng cùng hút thuốc lá (bao gồm hút thuốc lá thụ động); chồng hút thuốc hoặc vợ hút hoặc cả 2 vợ chồng không hút thuốc lá.

**- Thói quen dùng bao cao su khi quan hệ tình dục:**

Là biến danh định, bao gồm có hoặc không có sử dụng bao cao su. Đối với những phụ nữ có sử dụng bao cao su, chúng tôi ghi nhận thêm là sử dụng bao cao su thường xuyên hoặc sử dụng bao cao su không thường xuyên.

**- Đặc điểm chu kỳ kinh nguyệt:**

Là biến danh định, gồm chu kỳ kinh đều hoặc chu kỳ kinh không đều.

**2.2.3.2. Các đặc điểm về lâm sàng của phụ nữ nghiên cứu**

**- Các triệu chứng cơ năng:** Khí hư âm đạo hoặc ngứa âm hộ- âm đạo hoặc rong kinh rong huyết hoặc bất thường cơ năng khác theo lời khai của phụ nữ.

**- Hình thái cổ tử cung trên lâm sàng:** Được quan sát bằng mắt thường và ghi nhận dấu hiệu của CTC vào bộ câu hỏi được thiết kế sẵn. Kết quả được ghi nhận

- + Bình thường (CTC trơn láng).

- + Bất thường: Chảy máu CTC, polype, viêm, viêm lộ tuyến, lộn tuyến, loét trợt hoặc nang Naboth hoặc có u sần sùi CTC.

**2.2.3.3. Xét nghiệm tế bào cổ tử cung**

**- Tế bào cổ tử cung**

Tất cả các phụ nữ đều được làm tế bào cổ tử cung trong thời gian nghiên cứu với phương pháp lấy mẫu là:

- Mỗi phụ nữ được lấy bằng đầu ngắn của que Ayre tựa cổ ngoài CTC quay 360<sup>0</sup>, có thể xoay hơn 1 vòng- phết mặt que với chiều dọc của lam. Cổ trong làm tương tự với đầu dài của que Ayre. Sau đó, cố định ngay vào dung dịch cồn 95<sup>0</sup>.

(Hình 2.1 và 2.2)

**Kết quả của Pap's đọc theo hệ thống Bethesda gồm**

- **Tế bào biểu mô bình thường:** Không có tổn thương biểu mô hoặc ác tính.

**- Tế bào biểu mô biến đổi do viêm nhiễm**

- + Tác nhân viêm nhiễm: *Trichomonas vaginalis*; *Bacterial vaginosis*, nấm, vi khuẩn phù hợp về hình thái các chủng *Actinomyces*, biến đổi tế bào kết hợp với nhiễm *Herpes simplex virus*.

+ Các kết quả không phải tân sinh khác. Các biến đổi tế bào dạng phản ứng kết hợp với viêm, tia xạ, dụng cụ tử cung, sự hiện diện của tế bào tuyến sau cắt tử cung hoặc thiếu dưỡng, tế bào nội mạc.

**- Các bất thường tế bào biểu mô**

**+ Tế bào lát**

Tế bào biểu mô lát không điển hình:

Có ý nghĩa không xác định (ASC-US).

Chưa loại trừ HSIL (ASC-H).

Tồn thương trong biểu mô lát mức độ thấp (LSIL) bao gồm HPV, loạn sản nhẹ, CIN I.

Tồn thương trong biểu mô lát mức độ cao (HSIL) gồm CIN II, CIN III, CIS.

Ung thư biểu mô lát.

**+ Tế bào tuyến**

Tế bào tuyến không điển hình (AGUS): Ống tuyến CTC, nội mạc tử cung, mô tuyến.

Tế bào tuyến không điển hình: Ống CTC hoặc mô tuyến có khả năng tân sinh.

Ung thư biểu mô tuyến ống CTC tại chỗ (AIS): Ung thư biểu mô tuyến, ống CTC, nội mạc tử cung, nguồn gốc ngoài tử cung.

**- Các khối u tân sinh ác tính khác**

**2.2.3.4. Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau khi bôi acid acetic**

**Thời điểm thực hiện VIA:** VIA được thực hiện bất cứ thời điểm nào ngay cả khi bệnh nhân có kinh, mới giao hợp, có thai, đang viêm nhiễm, sau sinh, sau hút nạo thai...vì chỉ cần lau sạch cổ tử cung sau đó bôi dung dịch acid acetic 3- 5% và quan sát 1 phút sau, dưới nguồn sáng tốt.

**Cách thực hiện:**

- Giải thích về bước tiến hành và ý nghĩa của kết quả VIA.

- Đặt mô vịt phù hợp và điều chỉnh ánh sáng để đảm bảo quan sát hết CTC.

- Lau sạch khí hư, máu và chất nhầy bằng bông gòn, gạc...

- Quan sát rõ cổ tử cung, xác định rõ vùng chuyển tiếp, ranh giới lát trụ...

- Dùng tăm bông hoặc gòn tăm dung dịch acid acetic 3- 5% và áp sát vào CTC trong 1 phút, quan sát sự thay đổi CTC, đặc biệt chú ý vào vùng chuyển tiếp và các vùng lân cận ghi nhận các hình ảnh như chảy máu, các mảng trắng gờ lên hoặc dày rõ. Đánh giá kết quả qua bảng 2.1.

- Lấy tăm bông hoặc gòn khô thấm sạch dung dịch acid acetic còn sót lại khỏi bề mặt CTC và âm đạo; sau đó, lấy mỏ vịt ra. Trao đổi với khách hàng về kết quả của VIA và cho hướng xử trí tiếp theo.

**Bảng 2.1. Kết quả của quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic**

Phân loại VIA	Biểu hiện lâm sàng
VIA (-)	Biểu mô trơn láng, màu hồng, đồng nhất hoặc hình ảnh polype, nang Naboth, lộ tuyến CTC, viêm CTC.
VIA (+)	Biểu mô trắng dày, tăng sinh, bờ rõ nằm gần ranh giới lát trụ.
VIA (+), nghi ngờ ung thư	Biểu mô trắng dày, tăng sinh, hình ảnh loét sùi, chảy máu khi tiếp xúc.

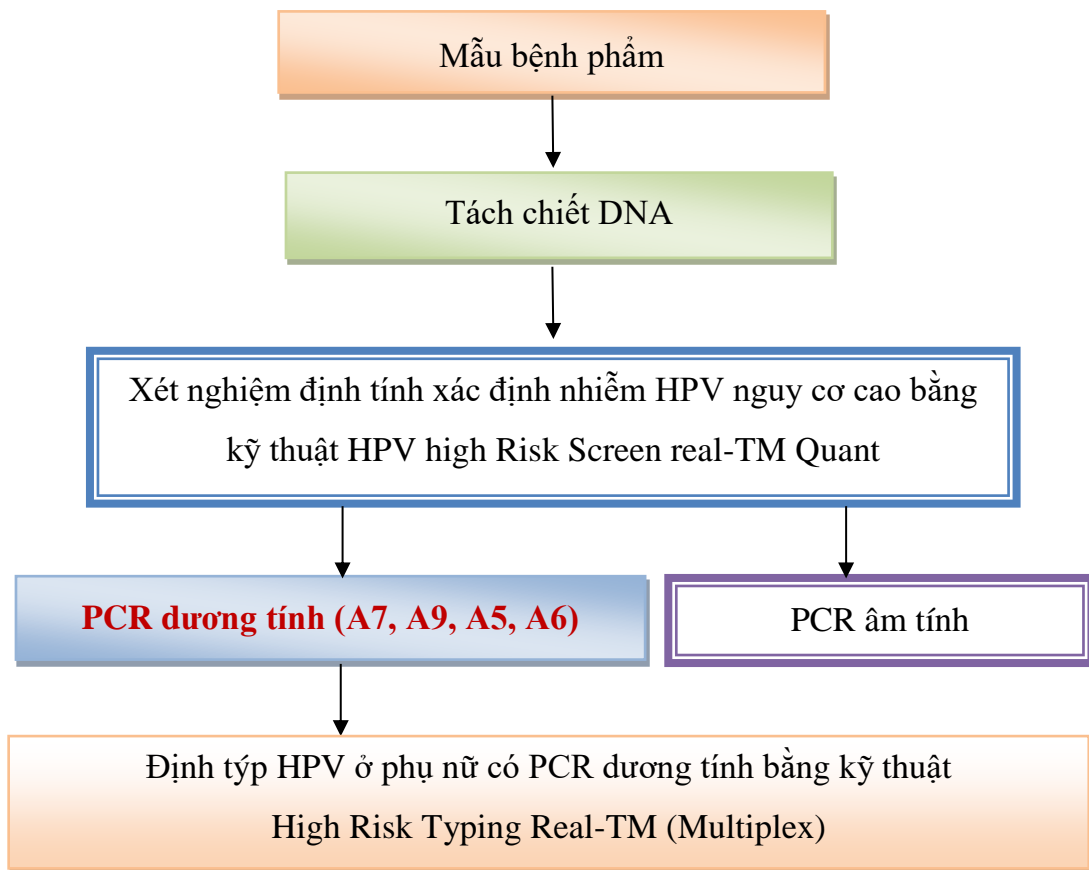
### 2.2.3.5. Xét nghiệm *Human Papilloma virus*

#### Lấy bệnh phẩm dịch cổ tử cung và xử lý bệnh phẩm:

Bệnh phẩm là dịch tiết ở vùng ống CTC lấy bằng tăm bông hoặc cytobrush (dùng cho phụ nữ mãn kinh). Que đưa vào vùng chuyển tiếp và kênh CTC quay khoảng 3 vòng, sau đó lấy que ra và cho vào ống nhựa tiệt trùng có chứa dung dịch TE 1X.

Mẫu bệnh phẩm sẽ được trữ lạnh ngay và gửi đến Phòng Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược Cần Thơ không quá 6 giờ sau khi lấy mẫu. Sau đó, mẫu sẽ được bảo quản trong tủ lạnh -20<sup>0</sup>C cho đến khi tiến hành tách chiết DNA.

### Các bước tiến hành thực hiện sàng lọc nhiễm *Human Papilloma virus*



#### Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành xác định nhiễm *Human Papilloma virus*

##### Tách chiết DNA từ mẫu bệnh phẩm

Tách chiết DNA bằng phenol/chloroform. Trộn đều dung dịch trước sử dụng. Cho 100µl bệnh phẩm vào eppendorf có 900µl dung dịch 1, vortex 30 giây, để yên 10 phút. Thêm 200µl dung dịch, trộn đều. Quay ly tâm 13000 vòng/phút/10 phút.

Thu 600µl dịch nổi có chứa DNA vào 1 eppendorf sạch khác có sẵn 600µl dung dịch 3. Trộn đều, để yên 10 phút. Quay ly tâm 13000 vòng/phút/10 phút.

Loại bỏ dịch nổi, thu cặn màu hồng (tránh loại bỏ luôn phần cặn). Cho từ từ 900µl dung dịch 4 vào. Quay ly tâm 13000 vòng/phút trong 5 phút.

Loại bỏ hết dịch nổi (dùng pipet 200µl hút sạch phần nổi), thu cặn (tránh loại bỏ phần cặn). Để khô ở 60<sup>0</sup>C khoảng 10 phút. Cho vào 50µl dung dịch 5.

### **Bước 1: Xét nghiệm định tính *Human Papilloma virus* nguy cơ cao**

**Nguyên lý:** Sau tách chiết DNA từ mẫu bệnh phẩm, tiến hành thực hiện phản ứng khuếch đại với PCR mix chứa primer đặc hiệu của HPV gồm nhóm A7, A9, nhóm A5, nhóm A6 và gen beta-globin (Internal control) là chứng nội tại để kiểm soát chất lượng của phản ứng PCR. Các đầu dò đặc hiệu được đánh dấu màu huỳnh quang, với bốn kênh màu (Bộ kit Taqman probe) như FAM là chứng nội tại có màu xanh, HEX có màu vàng dùng xác định HPV nhóm A9, ROX có màu cam cho kết quả HPV là nhóm A7, CY5 với màu đỏ để xác định nhóm A5-A6.

**Kỹ thuật realtime PCR:** Thực hiện phản ứng khuếch đại realtime PCR với kit HPV high Risk Screen real-TM Quant. PCR Mix chứa các primer phát hiện trực tiếp các vùng nhóm HPV A7, A9 (phát hiện tít HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 59), nhóm HPV A5 (phát hiện tít HPV51) nhóm HPV A6 (phát hiện tít HPV56) và vùng gen  $\beta$ -globin cho chứng nội tại.

Chương trình luân nhiệt như sau:

**Bảng 2.2. Chương trình luân nhiệt trong định tính *Human Papilloma virus***

<b>Chu kỳ</b>	<b>Nhiệt độ, °C</b>	<b>Thời gian</b>	<b>Chức năng</b>	<b>Lặp lại</b>
1	95	15 phút	Chuẩn bị phản ứng xảy ra tốt hơn	1
	65	2 phút	Khởi động hóa chất	
2	95	20 phút	Tách đôi DNA	5
	64	25 phút	Gắn mồi	
	65	55 phút	Kéo dài	
3	95	20 phút	Tách đôi DNA	40
	60	25 phút	Gắn mồi	
	65	55 phút	Kéo dài	

**Phân tích kết quả:** Không có giá trị nếu không có tín hiệu huỳnh quang

**Kết quả âm tính:** Nếu tín hiệu chỉ hiện diện trong kênh màu Fam (hình 2.3)

**Kết quả dương tính: (hình 2.4 và 2.5)** Ghi nhận các kết quả sau:

**HPV nhóm A9** (16, 31, 33, 35, 52, 58) nếu tín hiệu dương tính trong kênh màu Hex với chu kỳ ngưỡng  $\leq 33$ .

**HPV nhóm A7** (18, 39, 45, 59) nếu dương tính trong kênh màu Rox, chu kỳ ngưỡng  $\leq 33$ .

**HPV nhóm A5-A6** (51, 56) nếu dương tính trong kênh màu Cy5 với Chu kỳ ngưỡng  $\leq 33$ .

### **Bước 2: Kỹ thuật xác định tít *Human Papilloma virus***

**Nguyên lý:** Kỹ thuật khuếch đại multiplex realtime PCR, mỗi mẫu cần có 4 ống nghiệm và mỗi ống nghiệm chứa primer của 3 kiểu gen HPV và gen beta-globin (Internal control: Là chứng nội tại để kiểm soát chất lượng của PCR). Bộ kit sử dụng TaqMan probe là chất phát huỳnh quang đặc hiệu cho trình tự kiểu gen của HPV với bốn kênh màu (CY5, HEX, ROX, FAM), mỗi kênh màu đại diện cho mỗi gen HPV.

**Kỹ thuật định tít HPV:** Thực hiện cho những mẫu HPV dương tính được xác định dựa vào bước 1 trên. Sử dụng kit High Risk Typing Real-TM: Phản ứng thực hiện quy trình PCR với những đầu dò đặc hiệu với 12 tít của HPV: Mỗi mẫu xét nghiệm làm 4 ống nghiệm, mỗi tít phát hiện 3 tít HPV gồm nhóm HPV 16-18-31, nhóm HPV 39-45-59, nhóm HPV 33-35-56, nhóm HPV 51-52-58.

### **Chương trình realtime PCR định tít HPV**

Cho 1 $\mu$ l DNA được tách chiết vào 4 ống nghiệm chứa realtime PCR mix

Thực hiện tương tự cho mẫu chứng âm và chứng dương (hình 2.6).

Chương trình luân nhiệt như sau:

**Bảng 2.3. Chương trình luân nhiệt trong định tít HPV**

Chu kỳ	Nhiệt độ, °C	Thời gian	Chức năng	Phát hiện huỳnh quang	Lặp lại
1	95	15 phút	Khởi động hoá chất	Không	1
2	95	20 phút	Tách đôi DNA	Không	45
	60	1 phút	Gắn mồi	Có	



**Phân tích kết quả:** Có giá trị nếu:

**Đọc kết quả nhóm chứng**

\* Chứng âm: Khuếch đại không có tín hiệu huỳnh quang dương tính, tương ứng với các màu FAM, HEX, ROX.

\* Chứng dương: Phải có tín hiệu huỳnh quang dương tính của chứng dương.

**Đọc kết quả bệnh phẩm**

\* Không có giá trị trong trường hợp không có bất kỳ tín hiệu huỳnh quang (positive hay Internal Control).

\* Kết quả âm tính (Negative) nếu tất cả 4 ống nghiệm chỉ chứa tín hiệu của kênh Cy5 (kênh màu Internal Control).

\* Kết quả dương tính (Positive) nếu có tín hiệu dương tính ở kênh FAM (hoặc ROX hoặc HEX) và tín hiệu kênh màu Cy5. (Hình 2.7)

Kết quả của Típ DNA HPV được phân lập típ HPV 16 (hình 2.8) và típ HPV 52 (hình 2.9)

**2.2.3.6. Soi cổ tử cung và sinh thiết**

**Chỉ định soi cổ tử cung**

- Các tổn thương nghi ngờ.
- Tế bào CTC bất thường.
- Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic dương tính.

**Cách thực hiện soi cổ tử cung**

- Khảo sát- soi âm hộ (x10- x30), sau đó khám mở vạt bộc lộ CTC, quan sát bằng mắt thường ghi nhận sang thương; lau nhẹ dịch tiết che vùng khảo sát bằng nước muối; quan sát và phát hiện sang thương bất thường, vùng loét màu đỏ, mạch máu bất thường, đặc biệt là vùng ranh giới giữa biểu mô lát- trụ.

- Bôi acid acetic 3% (chứng nghiệm Hinselmann): Chấm nhẹ acid acetic 3% lên toàn bộ CTC (thấm nhẹ, không chùi), dùng gạc sạch và khô thấm acid thừa. Sau khoảng 20- 30 giây các hình ảnh rõ nét vì các tuyến se lại, chất nhầy bị đông đặc, giảm độ trong suốt của biểu mô CTC, cấu trúc chùm nho (biểu mô lát màu hồng

bình thường); sừng hóa (mảng trắng: acid acetic không xâm nhập biểu mô) hoặc biểu mô không điển hình (phòng từng vùng màu trắng đục). Chú ý, acid acetic sẽ hết tác dụng trong vòng 1- 2 phút, vì thế nếu soi lâu hơn phải bôi thêm lần nữa. Soi CTC giúp phân biệt được các tổn thương lộ tuyến, sừng hóa, hoại tử CTC...

- Bôi lugol 2% (chứng nghiệm Schiller): Giúp quan sát rõ các tổn thương CTC. Bình thường niêm mạc âm đạo, CTC bắt màu của iode đối với biểu mô lát là màu nâu đậm, nếu vùng nào không bắt màu được xem là CTC bất thường. Đối với biểu mô trụ phát hiện vùng iode âm tính thật sự như loét trợt, mảng trắng, thiếu dưỡng, loạn sản, ung thư, đồng thời đánh giá tiếp nhận estrogen của biểu mô CTC và ranh giới của tổn thương để hướng dẫn sinh thiết dưới máy soi CTC.

### **Đánh giá kết quả theo Liên đoàn Quốc tế về soi CTC và bệnh học CTC[51]**

- **Hình ảnh soi CTC bình thường:** Biểu mô lát nguyên thủy, biểu mô trụ, vùng chuyển tiếp bình thường.

- **Hình ảnh soi cổ tử cung bất thường:** Biểu mô trắng với acid acetic; Hình ảnh chấm đậy. Dạng khám hoặc mảng trắng. Mạch máu không điển hình.

- **Nghi ngờ ung thư biểu mô xâm lấn qua soi cổ tử cung**

- **Soi cổ tử cung không đạt:** Không thấy ranh giới lát trụ ở vùng chuyển tiếp giữa biểu mô lát và trụ; viêm nhiễm nặng, thiếu dưỡng nặng, CTC không thể nhìn thấy được do âm đạo quá hẹp.

- **Những hình ảnh khác:** viêm nhiễm, loét, condylom sùi, thiếu dưỡng (thiếu hụt hormone sau mãn kinh) hoặc polype, u nhú, nang Naboth...

Hình ảnh soi cổ tử cung: Hình 2.10 và 2.11.

### **Sinh thiết cổ tử cung**

#### **Chỉ định sinh thiết cổ tử cung thực hiện khi**

- Các tổn thương nghi ngờ khi khám lâm sàng.
- Tế bào CTC bất thường như ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, ung thư.
- Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic dương tính.
- Soi cổ tử cung bất thường như mảng trắng, lát đá, dạng khám, chấm đậy, tăng sinh mạch máu bất thường.

**Thực hiện sinh thiết:** Khi bấm sinh thiết cần bấm sâu vào CTC để lấy cả chiều dày của biểu mô và tổ chức đệm ở dưới; bấm tại 4 vị trí khác nhau, trong đó, hai mẫu được bấm nằm ranh giới giữa biểu mô trụ và biểu mô tuyến; mẫu còn lại bấm vào vùng sang thương nghi ngờ như loét, mảng trắng, chấm đốm, sần sùi...

Kỹ thuật bấm sinh thiết cần bấm sâu để lấy cả chiều dày của biểu mô, tổ chức đệm ở dưới. Sau khi lấy mẫu, mẫu sinh thiết được cố định trong formone 10% và gửi Bộ môn Giải phẫu bệnh của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ để đọc kết quả và ghi nhận kết quả làm cơ sở để đánh giá bệnh lý theo phân loại giải phẫu bệnh học. Mẫu kết quả của thực hiện Pap's hoặc sinh thiết được chọn ngẫu nhiên sẽ được kiểm chứng nhằm thống nhất kết quả giải phẫu bệnh.

**Nạo kênh CTC:** Nếu không thấy rõ ranh giới của vùng chuyển tiếp hoặc tổn thương đã lan sâu vào ống CTC thì tiến hành nạo ống CTC để làm mô bệnh học.

**Kết quả của sinh thiết:** Được đánh giá qua giải phẫu bệnh theo phân loại của Richart. Đây là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán bệnh lý CTC, cụ thể như sau:

- **Tổn thương viêm:** Do *Chlamydia trachomatis* hoặc *Herpes simplex virus*. Các tổn thương như lộ tuyến CTC, lạc nội mạc tử cung, tổn thương tế bào vảy hoặc tổn thương tuyến.

- **CIN I:** Có ít tế bào loạn sản nhẹ ứng lớp tế bào 1/3 trong biểu mô hoặc trong nhiễm HPV có kết quả là condyloma.

- **CIN II:** Số lượng tế bào loạn sản, mức độ bất thường nguyên sinh chất và nhân gia tăng, ứng tế bào từ 1/2 đến 1/3 giữa biểu mô lát.

- **CIN III, CIS:** Khi toàn thể bề dày của lớp biểu mô bị ảnh hưởng.

**Bảng 2.4. Bảng phân biệt tổn thương bất thường cổ tử cung có cần hoặc không cần sinh thiết**

Hình ảnh soi cổ tử cung	Không nghi ngờ Không cần sinh thiết	Nghi ngờ Cần sinh thiết
Chấm đáy	Đều Mỏng cùng một mức độ Acid acetic (+)	Không đều Mỏng mức độ khác nhau Acid acetic (++)
Dạng khảm	Đều Mỏng cùng một mức độ Acid acetic (+)	Không đều Mỏng mức độ khác nhau Acid acetic (++)
Mảng trắng	Mỏng, gờ nhẹ	Dày, không đều Nhú Nhiều mức độ khác nhau
Biểu mô trắng với acid acetic	Mỏng cùng một mức độ Acid acetic (+)	Mức độ khác nhau Acid acetic
Mạch máu không điển hình	Không (+)	Có (+)

#### 2.2.4. Điều trị các thương tổn cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh

Các trường hợp có tổn thương CTC như lộ tuyến CTC và hoặc kèm các bất thường qua sàng lọc tế bào học CTC, VIA, HPV dương tính với tấp nguy cơ cao và hoặc soi CTC, sinh thiết CTC bất thường. Các bệnh nhân được điều trị theo phương pháp áp lạnh nếu đúng chỉ định.

##### **Điều trị bằng phương pháp áp lạnh**

- **Chỉ định:** Các tổn thương CTC có lộ tuyến kèm 1 trong những bất thường như tế bào bất thường và/ hoặc VIA (+), và/ hoặc HPV (+), soi CTC bất thường và/ hoặc CIN I, CIN II, CIN III.

##### **- Chống chỉ định:**

- + Không quan sát được toàn bộ thương tổn trắng với acid acetic.
- + Thương tổn trắng acid acetic  $\geq 75\%$  vùng chuyển tiếp.

- + Không che phủ toàn bộ thương tổn trắng acetic bằng đầu áp.
- + Có tổn thương CTC (polype) hoặc khiếm khuyết giải phẫu (sẹo, xơ) làm đầu áp không tiếp xúc liên tục với tổn thương trắng acetic/vùng chuyển tiếp.
- + Những trường hợp nghi ngờ ung thư xâm lấn.

- Thực hiện áp lạnh: Tư vấn cho bệnh nhân quá trình thực hiện. Tiến hành đặt mỏ vịt vào âm đạo, quan sát CTC để thấy rõ toàn bộ CTC và cố định mỏ vịt để nhìn rõ được hết CTC dưới ánh đèn khám; lau các chất nhầy, dịch nhầy CTC bằng nước muối sinh lý, nếu cần có thể bôi acid acetic để nhìn thấy rõ sang thương. Kiểm tra hệ thống máy áp lạnh bằng cách bấm nút đông trong 10 giây rồi bấm nút rã đông trong 10 giây. Áp sát đầu áp lạnh vào CTC nhằm đảm bảo đầu áp lạnh nằm ngay trung tâm CTC; khi đó, giữ sung áp lạnh vuông góc với mặt phẳng CTC. Bấm vào nút đông để bắt đầu làm đông và chờ đợi đến hết quá trình thực hiện thủ thuật. Thời gian thực hiện áp lạnh theo quy trình là đông 3 phút, nghỉ 5 phút, đông 3 phút [2].

- Đánh giá sau điều trị bằng áp lạnh bằng tái khám tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng. Sau điều trị, nội dung đánh giá bao gồm:

- + Lúc 3 tháng: Ghi nhận các thương tổn lâm sàng và VIA.
- + Thời điểm 6 tháng: Thương tổn lâm sàng và VIA.
- + Lúc 12 tháng: Đánh giá các thương tổn lâm sàng, VIA, Pap's và soi CTC.

Quá trình đánh giá và theo dõi kết quả điều trị những trường hợp tổn thương CTC qua các xét nghiệm được thực hiện theo bảng 2.5

Tất cả kết quả mô bệnh học được đọc tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Cần Thơ.

#### **2.2.4.2. Đánh giá kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung**

- Theo dõi các biến chứng của áp lạnh như sốt kéo dài trên 2 ngày, đau bụng dưới nhiều; ra máu âm đạo nhiều hơn kinh nguyệt; ra huyết âm đạo có kèm theo máu cục hoặc kèm dấu hiệu bất thường.

Đánh giá kết quả điều trị tổn thương CTC sau điều trị

**Bảng 2.5. Bảng theo dõi đánh giá kết quả điều trị**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Khỏi</b>	<b>Khá</b>	<b>Kém</b>
Lâm Sàng	CTC trơn láng, màu hồng nhạt, khí hư sinh lý	CTC có hiện tượng tái tạo, chưa hoàn chỉnh	Hình thái cũ
Tế bào cổ tử cung	Tế bào bình thường	Tế bào biến đổi viêm	ASCUS; ASC; ASCH; AGC; AGUS; LSIL; HSIL; tế bào biến đổi ác tính
VIA	Âm tính	Âm tính	Dương tính
Soi cổ tử cung	Bề mặt CTC được bao phủ hoàn toàn biểu mô lát	Diện tổn thương thu hẹp	Hình ảnh tổn thương như ban đầu hoặc diện có thu hẹp nhưng không đáng kể

### 2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các số liệu được nhập theo phần mềm Epi- data và xử lý theo chương trình Stata 10.0 với các test thống kê mô tả- tỷ lệ phần trăm, số trung bình, kiểm định Chi- bình phương; phân tích mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ với HPV.

#### **Đối với biến định tính:**

Biến số định tính được trình bày bằng tần xuất, tỉ lệ, tỉ lệ cộng dồn.

- Tính tỷ lệ các biến số trong tổng số đối tượng được chọn vào nghiên cứu.

- So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ % của 2 nhóm nghiên cứu:

#### **Đối với biến định lượng:**

Biến số định lượng được báo cáo bằng trung bình, độ lệch chuẩn. Trường hợp biến số định lượng có nhiều giá trị làm phân phối bị lệch nhiều, chúng tôi báo cáo kết quả bằng trung vị và giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất. So sánh sự khác biệt giữa 2 trung bình của 2 nhóm nghiên cứu.

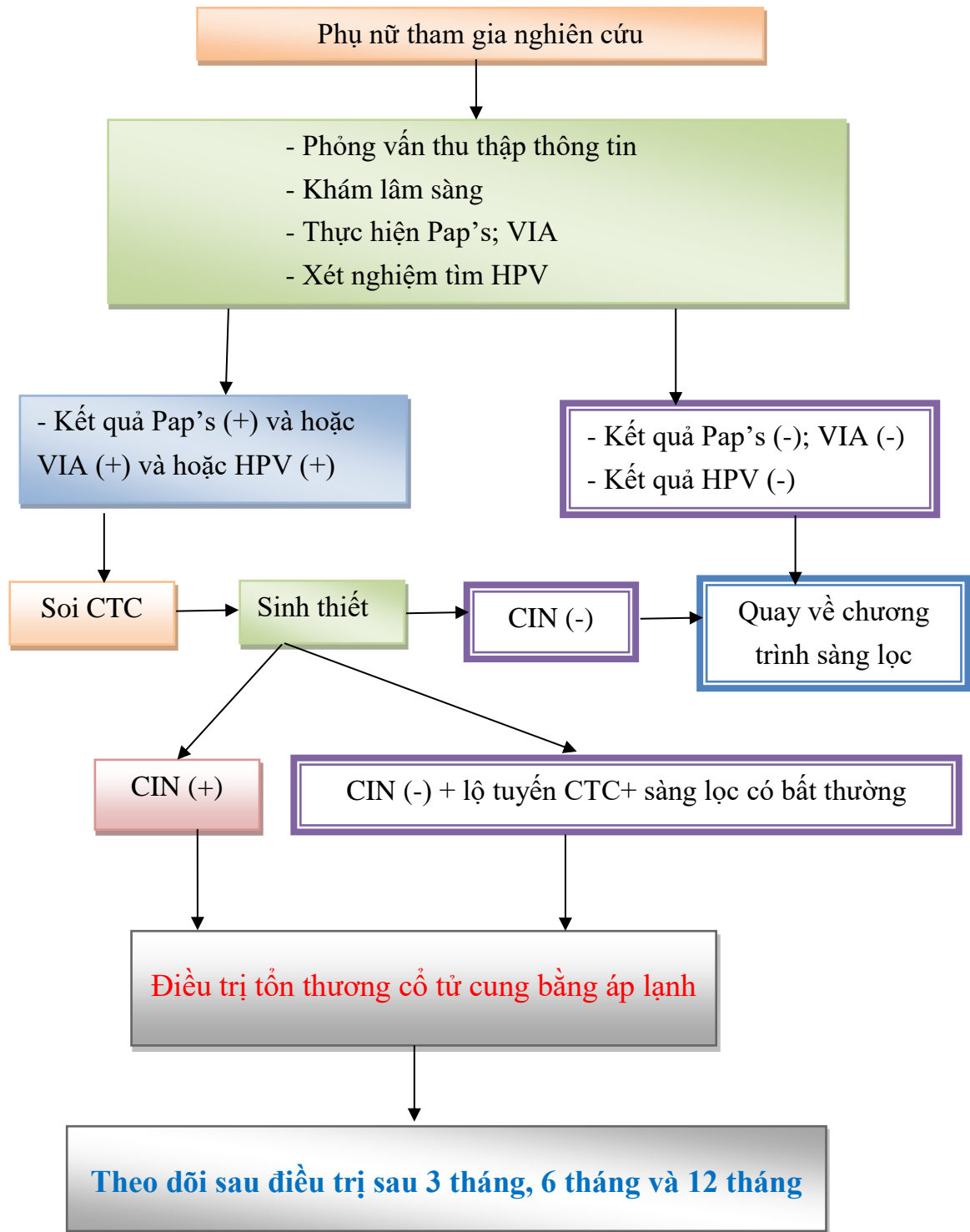
Khi phân tích mối liên hệ của các yếu tố nguy cơ như tuổi, trình độ học vấn, số bạn tình,... chúng tôi dùng phép kiểm thích hợp để kiểm định giả thuyết thống kê. Đối với bảng 2 cột \* m dòng trong đó có trên 20% ô có giá trị mong đợi nhỏ hơn 5,

phép kiểm Chi bình phương sẽ được thay bằng phép kiểm chính xác Fisher. Kiểm định có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ . Trong một số trường hợp, có yếu tố gây nhiễu thì chúng tôi kiểm soát yếu tố gây nhiễu này, khi phân tích chúng tôi có phân tầng để giảm sai số.

#### **2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC**

- Nghiên cứu này được thông qua Hội đồng xét duyệt đề cương và đồng ý cho thực hiện nghiên cứu. Đối tượng khi tham gia nghiên cứu được chúng tôi giải thích rõ mục đích, cách tiến hành và sự tham gia là hoàn toàn tự nguyện, không bị ép buộc, có ký cam kết tham gia nghiên cứu.

- Mọi thông tin mà đối tượng cung cấp được chúng tôi giữ bí mật, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học, không cho bất kỳ ai ngoài nhóm nghiên cứu biết. Nghiên cứu sử dụng bộ câu hỏi phỏng vấn, được khám lâm sàng, cận lâm sàng hoàn toàn miễn phí và được tư vấn điều trị khi có phát hiện bất thường. Đối với những người không đồng ý tham gia nghiên cứu vẫn được chúng tôi khám bệnh, tư vấn về bệnh phụ khoa như những người khác, không phân biệt đối xử.



Sơ đồ 2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu



## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu, đã có 1.490 phụ nữ trong độ tuổi 18 đến 69 tại 20 phường, xã thuộc 9 quận huyện của thành phố Cần Thơ được đưa vào nghiên cứu.

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Đặc điểm về dân số học

*Bảng 3.1. Đặc điểm dân số học của mẫu nghiên cứu*

Đặc điểm	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
<b>Tuổi</b>		
18- 19 tuổi	6	0,4
20- 29 tuổi	177	11,88
30- 39 tuổi	416	27,92
40- 49 tuổi	499	33,49
50- 59 tuổi	322	21,61
≥ 60 tuổi	70	4,70
Tuổi trung bình: 42,28± 10,32 tuổi nhỏ nhất là 18 tuổi và lớn nhất ở tuổi 67)		
<b>Nơi cư trú</b>		
Nông thôn	704	47,25
Thành thị	786	52,75
<b>Trình độ học vấn</b>		
Mù chữ	93	6,24
Tiểu học	482	32,35
Trung học cơ sở	498	33,42
Trung học phổ thông	293	19,66
Cao đẳng, đại học, sau đại học	124	8,32

<b>Nghề nghiệp</b>		
Nội trợ	422	28,32
Buôn bán	327	21,95
Nghề tự do (làm thuê, mướn...)	265	17,79
Nông dân	242	16,24
Cán bộ viên chức	183	12,28
Công nhân	51	3,42
<b>Kinh tế gia đình</b>	1478	
< 0,5 triệu/ tháng	44	2,98
Từ 0,5- < 1 triệu/ tháng	179	12,11
Từ 1- <3 triệu/ tháng	760	51,42
≥ 3 triệu/ tháng	495	33,49
Thu nhập trung bình là 2391,28± 1901,7 ngàn đồng/ tháng (thu nhập thấp nhất là 125.000 đồng và cao nhất là 15 triệu đồng/ tháng)		

Độ tuổi trung bình là 42,28±10,32 tuổi; (nhỏ nhất 18 và lớn nhất 67 tuổi), nhóm 30-49 tuổi chiếm 61,41%, lứa tuổi từ 50-60 chiếm 21,61%. Phụ nữ sống thành thị và nông thôn tương đương nhau, nhóm có trình độ dưới trung học phổ thông chiếm đa số, nghề nghiệp chủ yếu là nội trợ, buôn bán và nông dân.

### 3.1.2. Đặc điểm về tình trạng sản phụ khoa

*Bảng 3.2. Đặc điểm về tiền căn sản phụ khoa*

Đặc điểm tiền căn	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
<b>Tình trạng hôn nhân</b>		
Đang sống với chồng	1366	91,68
Ly dị	66	4,50
Góa chồng	54	3,62
Độc thân, có quan hệ tình dục	3	0,20
<b>Số lần mang thai</b>		
Chưa mang thai lần nào	34	2,28

Từ 1 đến 2 lần	609	40,87
Từ 3 đến 4 lần	614	41,21
Từ 5 đến 6 lần	172	11,54
Trên 6 lần mang thai	61	4,09
Trung bình: $3,07 \pm 1,76$ lần (nhỏ nhất chưa mang thai (0), cao nhất là 18 lần)		

Phụ nữ đang sống chung với chồng là 91,68%.

Số lần mang thai là  $3,07 \pm 1,76$  lần; với số mang thai  $\leq 2$  lần chiếm 40,87%, trên 2 lần là 56,85%. Có 26,85% phụ nữ có từ 2 con trở lên, trung bình là 2,13 con.

### 3.1.3. Đặc điểm về quan hệ tình dục

*Bảng 3.3. Đặc điểm về quan hệ tình dục*

Đặc điểm quan hệ tình dục	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
<b>Tuổi quan hệ tình dục lần đầu</b>		
Từ 14 đến dưới 18 tuổi	52	3,49
Trên 18 tuổi	1438	96,51
Trung bình là $23,07 \pm 4,32$ tuổi, (nhỏ nhất là 14 tuổi và lớn nhất là 44 tuổi)		
<b>Số bạn tình của phụ nữ</b>		
Không có	1332	89,40
1 người	141	9,46
Trên 2 người	17	1,14
<b>Số bạn tình của chồng</b>		
Không có bạn tình khác	1323	88,85
Không rõ	36	2,42
Có trên 1 người	131	8,79

Phụ nữ quan hệ tình dục lần đầu  $\geq 18$  tuổi là 96,51%; 3,49% quan hệ lần đầu dưới 18 tuổi. Độ tuổi quan hệ tình dục lần đầu là 23,07 tuổi.

Đối với phụ nữ: Có 158 trường hợp (10,6%) có trên 1 bạn tình; 89,4% phụ nữ không có quan hệ ngoài hôn nhân.

Số bạn tình của chồng: Phụ nữ biết chồng có trên 1 bạn tình là 8,79%; 2,42% phụ nữ không rõ số bạn tình của chồng.

### 3.1.4. Tình trạng sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục

*Bảng 3.4. Sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục*

Tình trạng sử dụng bao cao su	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
- Không	1140	76,51
<b>- Có</b>	<b>350</b>	<b>23,49</b>
+ Thường xuyên	159	45,43
+ Không thường xuyên	191	54,57

Có 23,49% trường hợp dùng bao cao su. Trong đó, 45,43% sử dụng bao cao su thường xuyên, 54,47% không sử dụng bao cao su thường xuyên.

### 3.1.5. Tình trạng hút thuốc lá

*Bảng 3.5. Hút thuốc lá*

Tình trạng hút thuốc lá	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
Cả 2 vợ chồng không hút thuốc lá	524	35,17
Chồng hút thuốc lá	950	63,76
Vợ hút thuốc lá	9	0,60
Cả 2 vợ chồng cùng hút thuốc lá	7	0,47

63,76% có chồng hút thuốc lá.

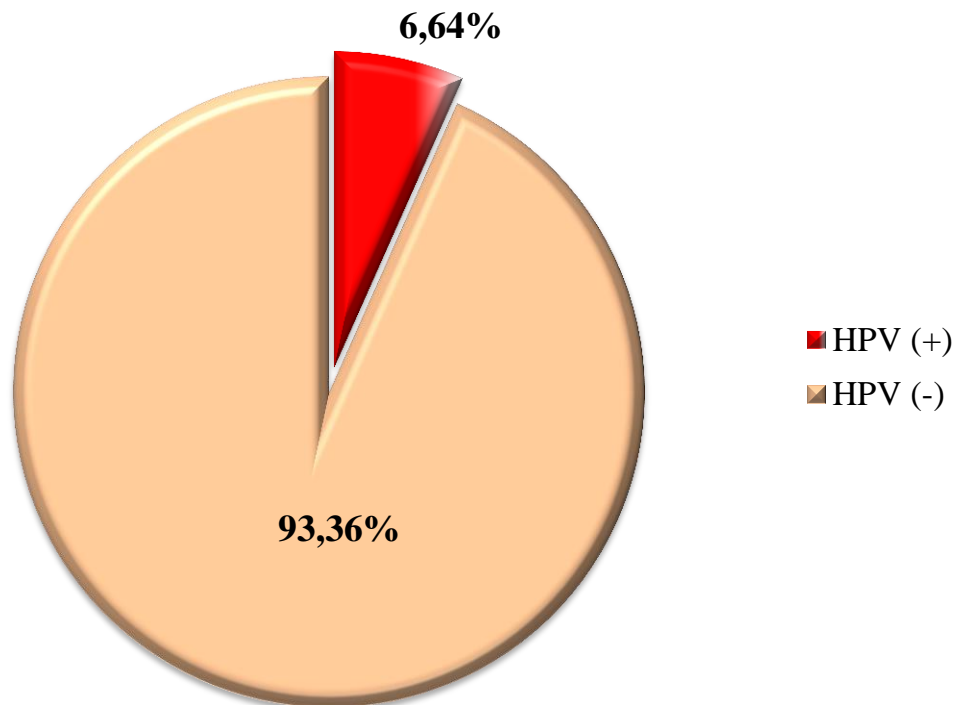
Cả 2 vợ chồng không có hút thuốc lá chiếm 35,17%.

Có 0,6% trường hợp có vợ hút thuốc.

### 3.2. TỶ LỆ NHIỄM *HUMAN PAPILLOMA VIRUS* VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

#### 3.2.1. Tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus*

##### 3.2.1.1. Tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus*



*Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ HPV- DNA (+) của phụ nữ thành phố Cần Thơ*

Qua khảo sát 1490 phụ nữ trong độ tuổi từ 18 đến 69 tuổi, chúng tôi ghi nhận có 99 trường hợp dương tính với HPV, chiếm tỷ lệ **6,64%**, (khoảng tin cậy 95%: **5,45%- 7,28%**).

Có 93,36% trường hợp âm tính với HPV.

### 3.2.1.2. Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus theo địa phương

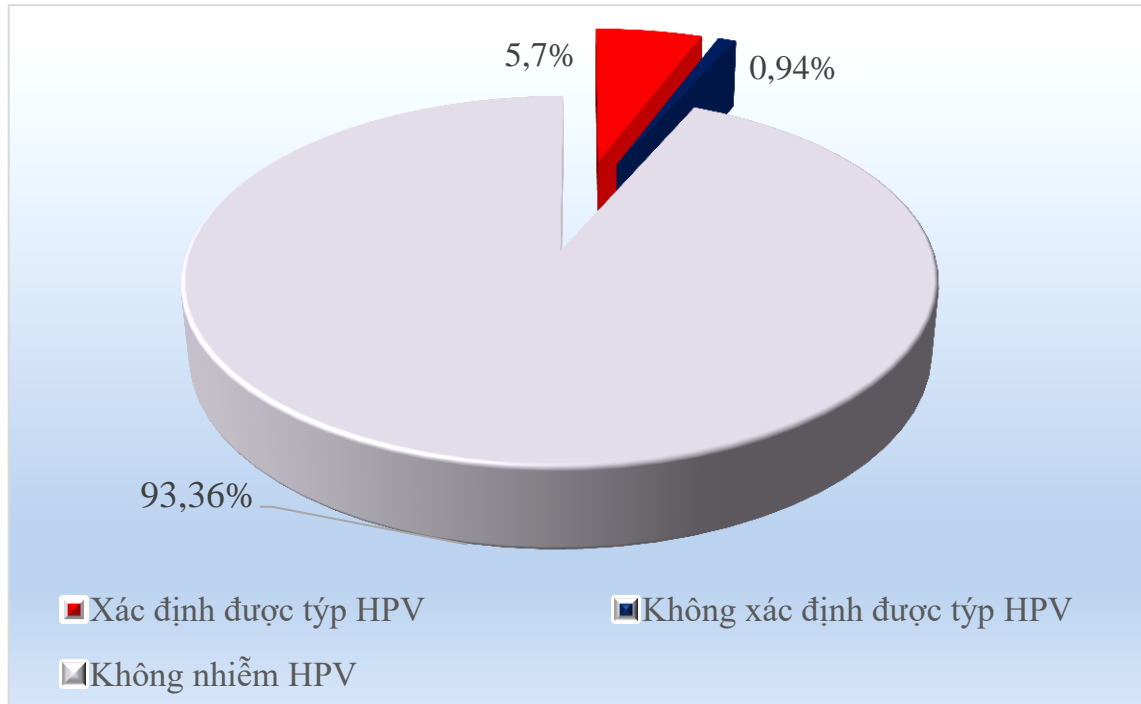
**Bảng 3.6. Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus theo địa phương**

Địa phương	Phụ nữ nghiên cứu theo địa phương	Số trường hợp nhiễm HPV(n)	Tỷ lệ (%)/ số phụ nữ theo địa phương	Tỷ lệ (%)/ số phụ nữ nghiên cứu (n = 1490)
Quận Ninh Kiều	458	48	10,48	3,22
Quận Cái Răng	119	7	5,88	0,47
Quận Bình Thủy	96	7	7,29	0,47
Quận Thốt Nốt	153	9	5,88	0,60
Quận Ô Môn	152	5	3,29	0,34
Huyện Cờ Đỏ	155	8	5,16	0,54
Huyện Vĩnh Thạnh	137	6	4,38	0,40
Huyện Thới Lai	88	3	2,41	0,20
Huyện Phong Điền	132	6	4,55	0,40
Tổng cộng	1490	99	-	6,64% (99/1490)

Trong tổng số 1490 phụ nữ từ 9 Quận- Huyện thành phố Cần Thơ đến khám, có 3,22% phụ nữ nhiễm HPV ở quận Ninh Kiều; 0,6% trường hợp nhiễm HPV ở quận Thốt Nốt; 0,54% phụ nữ nhiễm ở huyện Cờ Đỏ; 0,47% phụ nữ nhiễm ở quận Cái Răng và Bình Thủy; 0,4% ở huyện Vĩnh Thạnh và Phong Điền. Phụ nữ ở quận Ô Môn là 0,34% và có 0,2% trường hợp nhiễm ở huyện Thới Lai.

### 3.2.1.3. Kết quả định tít nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ nghiên cứu

Trong 99 phụ nữ có kết quả xét nghiệm HPV-DNA (+), có 85 trường hợp phân lập được tít HPV lây nhiễm, 14 trường hợp không định tít HPV được.



**Biểu đồ 3.2. Kết quả định tít HPV- DNA**

Nghiên cứu ghi nhận có 100 lượt HPV được xác định trên 85 phụ nữ bị nhiễm HPV, với 12 loại tít HPV là 52, 16, 51, 39, 18, 56, 58, 35, 31, 33, 45, 59.

### 3.2.1.4. Phân loại tít nhiễm Human Papilloma virus phân lập được

**Bảng 3.7. Kết quả phân loại tít nhiễm Human Papilloma virus**

Kết quả realtime PCR	Số trường hợp (n = 85)	Tỷ lệ (%)
Đơn tít	71	83,53
Đa tít	14	17,47
Hai tít	13	15,29
Ba tít	1	1,18
Tổng	85	100%

Có 85 trường hợp phân lập được tít HPV, với nhiễm đơn tít, 83,53%.

### 3.2.1.5. Tỷ lệ các tít HPV

**Bảng 3.8. Tỷ lệ các tít HPV xác định được từ phụ nữ có HPV-DNA (+)**

Tít HPV	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)/ số tít HPV được xác định (n = 100)	Tỷ lệ (%)/ số phụ nữ nghiên cứu (n = 1490)
HPV 16	16	<b>16,0</b>	<b>1,07</b>
HPV 18	7	<b>7,0</b>	0,47
HPV 31	3	3,0	0,20
HPV 33	2	2,0	0,13
HPV 35	5	<b>5,0</b>	0,33
HPV 39	8	<b>8,0</b>	0,54
HPV 45	2	2,0	0,14
HPV 51	13	<b>13,0</b>	<b>0,87</b>
HPV 52	29	<b>29,0</b>	<b>1,94</b>
HPV 56	7	<b>7,0</b>	0,47
HPV 58	7	<b>7,0</b>	0,47
HPV 59	1	1,0	0,07
Tổng số	100	100%	6,64% (99/1490)

Trong 99 trường hợp dương tính, chúng tôi có 85 phụ nữ định được tít HPV và có 100 tít HPV được xác định với 12 loại tít HPV theo tỷ lệ giảm dần là 52,16, 51, 39, 18, 56, 58, 35, 31, 33, 45, 59;

Trong 100 tít HPV phát hiện được, tít HPV52 chiếm cao nhất (29%), kế đó là tít 16 (16%), tít 51 (13%); tít 39 (8%), nhiễm tít 18, 56, 58 chiếm 7% mỗi tít, tít HPV35 chiếm 5%, các tít HPV khác  $\leq 3\%$ .



### 3.2.2. Một số các yếu tố liên quan đến nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ từ 18 đến 69 tuổi tại thành phố Cần Thơ

#### 3.2.2.1. Liên quan với tuổi của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.9. Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với nhóm tuổi**

<b>HPV</b> <b>Tuổi</b>	<b>HPV (+)</b> <b>n, (%)</b>	<b>HPV (-)</b> <b>n, (%)</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
< 20 tuổi	2 (33,33)	4 (66,67)	6 (100)	p = 0,06
20- 29 tuổi	16 (9,04)	161 (90,96)	177 (100)	
30- 39 tuổi	27 (6,49)	389 (93,51)	416 (100)	
40- 49 tuổi	31 (6,21)	468 (93,79)	499 (100)	
50- 59 tuổi	21 (6,52)	301 (93,48)	322 (100)	
≥ 60 tuổi	2 (2,86)	68 (97,14)	70 (100)	
<b>Tổng</b>	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Phụ nữ có độ tuổi dưới 20 tuổi có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so các nhóm tuổi khác, kể đến là nhóm tuổi 20 - 29 tuổi; thấp nhất ở nhóm phụ nữ trên 60 tuổi nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.2. Liên quan với nơi cư trú của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.10. Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với nơi cư trú**

<b>HPV</b> <b>Nơi cư trú</b>	<b>HPV (+)</b> <b>n, (%)</b>	<b>HPV (-)</b> <b>n, (%)</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
Nông thôn	31 (4,4)	673 (95,6)	704 (100)	p = 0,001
Thành thị	68 (8,65)	718 (91,35)	786 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Phụ nữ ở thành thị có tỷ lệ nhiễm HPV cao gấp 2 lần so với phụ nữ ở nông thôn (8,65/4,4%). Có mối liên quan giữa nơi cư trú với tình trạng nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ, với  $p = 0,001$ .

### 3.2.2.3. Liên quan đến trình độ học vấn của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.11. Tỷ lệ nhiễm HPV theo học vấn ở phụ nữ**

<b>HPV</b> <b>TĐHV</b>	<b>HPV (+)</b> <b>n, (%)</b>	<b>HPV (-)</b> <b>n, (%)</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
Dưới THPT	58 (5,41)	1015 (94,50)	1073 (100)	p = 0,002
Trên THPT	41 (9,83)	376 (90,17)	417 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Phụ nữ có trình độ học vấn từ THPT trở lên có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn phụ nữ có học vấn thấp hơn; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

### 3.2.2.4. Liên quan số lần mang thai của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.12. Tỷ lệ nhiễm HPV theo số lần mang thai của phụ nữ**

Số lần mang thai \ HPV	HPV		Tổng	p
	HPV (+) n, (%)	HPV (-) n, (%)		
Chưa mang thai	7 (20,59)	27 (79,41)	34 (100)	p = 0,001
Từ 1- 2 lần	48 (7,88)	561 (92,12)	609 (100)	
Trên 3 lần	44 (5,19)	803 (94,8)	847 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Phụ nữ có quan hệ tình dục, chưa mang thai có nguy cơ nhiễm HPV cao hơn so nhóm có phụ nữ mang thai trên 1 lần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,001$ .

### 3.2.2.5. Số bạn tình của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.13. Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với số bạn tình của phụ nữ**

Số bạn tình \ HPV	HPV		Tổng	p
	HPV (+) n, (%)	HPV (-) n, (%)		
Không có	85 (6,38)	1247 (93,62)	1332 (100)	p = 0,001
Có 1 bạn tình	9 (6,38)	132 (93,62)	141 (100)	
Có trên 1 bạn tình	5 (29,41)	12 (79,59)	17 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Phụ nữ quan hệ với nhiều bạn tình ngoài chồng có nguy cơ nhiễm HPV so phụ nữ chỉ có quan hệ chồng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ).

### 3.2.2.6. Số bạn tình của chồng của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.14. Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với bạn tình của chồng**

Số bạn tình	HPV		Tổng	p
	HPV (+) n, (%)	HPV (-) n, (%)		
Không có	83 (6,27)	1240 (93,73)	1323 (100)	p = 0,044
Có bạn tình	10 (7,63)	121 (92,37)	131 (100)	
Không rõ	6 (16,67)	30 (83,33)	36 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Có sự liên quan giữa số bạn tình của chồng phụ nữ với tình trạng nhiễm HPV, chồng có nhiều bạn tình có nguy cơ nhiễm HPV so với không có bạn tình với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2.7. Tuổi quan hệ tình dục sớm ở phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.15. Liên quan tình trạng nhiễm HPV với tuổi quan hệ tình dục**

Tuổi quan hệ tình dục lần đầu	HPV		Tổng	p
	HPV (+) n, (%)	HPV (-) n, (%)		
Quan hệ tình dục sớm ( $<18$ tuổi)	4 (7,69)	48 (92,31)	52 (100)	p = 0,757
Quan hệ tình dục không sớm ( $\geq 18$ tuổi)	95 (6,61)	1343 (93,39)	1438 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Quan hệ tình dục sớm là yếu tố nguy cơ nhiễm HPV nhưng chúng tôi chưa ghi nhận được mối liên quan giữa tuổi giao hợp lần đầu với tình trạng nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ

### 3.2.2.8 Thói quen sử dụng bao cao su của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.16. Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với sử dụng bao cao su**

<b>HPV</b>	<b>HPV (+)</b>	<b>HPV (-)</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
<b>Bao cao su</b>	<b>n, (%)</b>	<b>n, (%)</b>		
Không sử dụng	91 (6,84)	1061 (93,16)	1331 (100)	p = 0,388
Sử dụng bao cao su thường xuyên	8 (5,03)	151 (94,97)	159 (100)	
<b>Tổng</b>	<b>99 (6,64)</b>	<b>1391 (93,36)</b>	<b>1490</b>	

Khi không có sử dụng bao cao su có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so với có sử dụng bao cao su, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.9. Sử dụng thuốc ngừa thai của phụ nữ nghiên cứu

**Bảng 3.17. Liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với thuốc ngừa thai**

<b>HPV</b>	<b>HPV (+)</b>	<b>HPV (-)</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
<b>Thuốc ngừa thai</b>	<b>n, (%)</b>	<b>n, (%)</b>		
Không dùng	86 (6,71)	1195 (93,29)	1281 (100)	p = 0,791
Có dùng	13 (6,22)	196 (93,78)	209 (100)	
<b>Tổng</b>	<b>99 (6,64)</b>	<b>1391 (93,36)</b>	<b>1490</b>	

Phụ nữ không có dùng thuốc ngừa thai có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so với người có dùng thuốc ngừa thai nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.10. Tình trạng hút thuốc lá ở cả 2 vợ chồng

**Bảng 3.18. Tình trạng nhiễm HPV với thói quen hút thuốc lá**

<b>HPV</b>	<b>HPV (+)</b>	<b>HPV (-)</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
<b>Hút thuốc lá</b>	<b>n, (%)</b>	<b>n, (%)</b>		
Cả 2 vợ chồng không hút	37 (7,06)	487 (92,94)	524 (100)	p = 0,634
Có hút thuốc (chồng, vợ, cả 2)	62 (6,42)	904 (64,99)	966 (100)	
<b>Tổng</b>	<b>99 (6,64)</b>	<b>1391 (93,36)</b>	<b>1490</b>	

Chưa ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng hút thuốc lá với tình trạng nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2.11. Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có CTC bất thường qua khám lâm sàng

**Bảng 3.19. Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có CTC bất thường qua khám lâm sàng**

<b>HPV</b>	<b>HPV (+)</b>	<b>HPV (-)</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
<b>Khám lâm sàng</b>	<b>n, (%)</b>	<b>n, (%)</b>		
Bình thường	75 (6,87)	1016 (93,13)	1091	p = 0,276
Lộ tuyến CTC	19 (5,69)	315 (94,31)	334	
Polype CTC	0 (0)	26 (100)	26	
Viêm âm đạo	3 (16,67)	15 (83,33)	18	
Viêm ống cổ CTC	1 (6,67)	14 (93,33)	15	
Nghi ngờ ung thư	1 (16,67)	5 (83,33)	6	
<b>Tổng</b>	<b>99 (6,64)</b>	<b>1391 (93,36)</b>	<b>1490</b>	

Phụ nữ có viêm lộ tuyến CTC, viêm âm đạo, có tổn thương CTC nghi ngờ ung thư có tần suất nhiễm HPV khá cao so với phụ nữ có CTC bình thường hoặc tổn thương CTC khác nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.12. Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ có tế bào CTC bất thường

**Bảng 3.20. Tỷ lệ nhiễm HPV ở những phụ nữ có tế bào CTC bất thường**

HPV Tế bào CTC	HPV (+) n, (%)	HPV (-) n, (%)	Tổng	p
Tế bào bình thường	98 (6,6)	1386 (93,4)	1483 (100)	p = 0,323
Tế bào bất thường	1 (16,67)	5 (83,33)	6 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Trong 6 phụ nữ có kết quả pap's bất thường, có 1 phụ nữ nhiễm HPV chiếm 16,67%, cao gấp 3 lần so với phụ nữ có kết quả pap's bình thường (16,67%/6,6%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.13. Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ có VIA bất thường

**Bảng 3.21. Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có kết quả VIA bất thường**

HPV VIA	HPV (+) n, (%)	HPV (-) n, (%)	Tổng	p
Âm tính	91 (6,71)	1265 (93,29)	1356 (100)	p = 0,742
Dương tính	8 (5,97)	126 (94,03)	134 (100)	
Tổng	99 (6,64)	1391 (93,36)	1490	

Trong 134 phụ nữ có kết quả VIA dương tính, có 8 phụ nữ nhiễm HPV chiếm 5,97% thấp hơn so với phụ nữ có kết quả VIA âm tính (94,03%). Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  nên chưa ghi nhận được mối liên quan giữa kết quả VIA với tình trạng nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ.

### 3.3. MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CÁC TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP ÁP LẠNH

#### 3.3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở phụ nữ tham gia nghiên cứu

##### 3.3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

*Bảng 3.22. Tỷ lệ phụ nữ có cổ tử cung bất thường qua thăm khám lâm sàng*

Khám lâm sàng	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
Bình thường	1091	73,22
Lộ tuyến CTC	334	22,42
Polype CTC	26	1,74
Viêm âm đạo	18	1,21
Viêm ống CTC	15	1,01
Nghi ngờ ung thư	6	0,4

Qua thăm khám, Có 73,29% phụ nữ có CTC bình thường; lộ tuyến CTC là 22,42%; 1,74% bị polype CTC, 1,21% viêm âm đạo, viêm CTC trong là 0,94% và có 6 phụ nữ nghi ngờ ung thư (0,4%).

#### *Kết quả của quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic*

*Bảng 3.23. Kết quả quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic*

Kết quả VIA	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
Âm tính	1356	91,01
Dương tính	133	8,92
Nghi ngờ ung thư	1	0,07
<b>Tổng</b>	<b>1490</b>	<b>100</b>

Có 8,99% phụ nữ bị dương tính với VIA, trong đó, có 1 trường hợp nghi ngờ ung thư



### 3.3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng ở phụ nữ tham gia nghiên cứu

#### Kết quả xét nghiệm tế bào cổ tử cung

**Bảng 3.24. Kết quả tế bào cổ tử cung**

Kết quả tế bào cổ tử cung	Tần số (n = 1490)	Tỷ lệ (%)
Không có bất thường tế bào biểu mô hoặc ác tính	958	64,30
Tế bào biến đổi viêm lành tính	526	35,30
ASCUS	3	0,20
LSIL	2	0,13
HSIL	1	0,07

- 6 phụ nữ có tế bào CTC bất thường qua kết quả Pap's (0,4%), trong đó,
- 3 phụ nữ có tế bào biến đổi không điển hình (ASCUS) chiếm 0,2%;
  - 2 người có tế bào biến đổi ác tính mức độ thấp (LSIL) chiếm 0,13%;
  - 1 người có tế bào biến đổi ác tính mức độ cao (HSIL) chiếm 0,07%.

#### Kết quả soi cổ tử cung

Khi phụ nữ có ít nhất 1 trong 3 cận lâm sàng có bất thường sẽ được mời lên Bệnh viện để thực hiện soi CTC, sinh thiết CTC và điều trị.

**Bảng 3.25. Kết quả soi cổ tử cung**

Kết quả soi cổ tử cung	Tần số (n=44)	Tỷ lệ (%)
Hình ảnh soi CTC bình thường	16	36,36
Hình ảnh soi CTC bất thường	28	63,64

Có 44 phụ nữ đồng ý khám theo dõi tiếp, với kết quả của soi CTC bất thường là 63,64%, trong đó, có 3 trường hợp chấm đáy, 56,82% (25 phụ nữ) có vết trắng trên soi CTC, bắt màu không đều của lugol.

#### Sinh thiết cổ tử cung

**Bảng 3.26. Kết quả sinh thiết cổ tử cung**

Sinh thiết CTC	Tần số (n = 44)	Tỷ lệ (%)
Tổn thương viêm CTC	41	93,18
CIN I (Condyloma)	3	6,82

Có 3 trường hợp sinh thiết CTC là condyloma (6,82%), còn lại là 93,18% trường hợp có tổn thương viêm CTC. Trong 3 trường hợp này, có đặc điểm

1. Hà Thị M: VIA (+), Pap's (tế bào biến đổi viêm), HPV (+)
2. Nguyễn Thị Ph: VIA (+), Pap's (ASCUS), HPV (-)
3. Cao Thị Thu H: VIA (+), Pap's (tế bào biến đổi viêm), HPV (+)

### **3.3.2. Đánh giá kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh**

Qua khảo sát sàng lọc cho 1490 phụ nữ thành phố Cần Thơ, chúng tôi ghi nhận được 227 phụ nữ có kết quả bất thường ở các phương pháp sàng lọc, cụ thể.

- 134 bệnh nhân có VIA dương tính
- 6 bệnh nhân có Pap's bất thường (ASCUS, LISL, HSIL)
- 99 phụ nữ dương tính với HPV DNA bằng kỹ thuật realtime PCR DNA

Khi có kết quả này, chúng tôi gửi kết quả cho bệnh nhân và có mời đến Bệnh viện Phụ Sản Cần Thơ và Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ để thực hiện các phương pháp chẩn đoán. Thực tế, nghiên cứu ghi nhận có 44 trường hợp có tổn thương lộ tuyến CTC kèm theo ít nhất một kết quả sàng lọc bất thường và đồng ý tiếp tục khám, điều trị bệnh lý CTC bằng phương pháp áp lạnh. Các trường hợp này có kết quả như sau

- Tế bào CTC bất thường: 3 trường hợp.
- VIA dương tính: 26 trường hợp.
- HPV DNA dương tính: 10 trường hợp.
- Soi CTC bất thường: 5 trường hợp.
- Sinh thiết có kết quả bất thường là 3 trường hợp bị condyloma.
- Các bệnh nhân có những tổn thương phối hợp như VIA (+) hoặc Pap's (+) hoặc phối hợp với HPV DNA (+) hoặc soi CTC bất thường hoặc phối hợp nhiều phương pháp tầm soát và chẩn đoán tổn thương CTC.

- Khi các phương pháp sàng lọc- chẩn đoán như VIA, Pap's, PCR hoặc soi CTC, các bệnh nhân được thực hiện sinh thiết để chẩn đoán sau cùng.

Các đối tượng này khi được chẩn đoán và tư vấn điều trị theo các chỉ định của áp lạnh được quy định theo hướng dẫn của Bộ Y tế. Khi đó, 44 bệnh nhân này có đủ chỉ định và điều kiện thực hiện áp lạnh, bệnh nhân đồng ý thực hiện áp lạnh.

### 3.3.2.1. Đường kính tổn thương cổ tử cung

**Bảng 3.27. Đường kính tổn thương cổ tử cung**

Đường kính	Tần số (n = 44)	Tỷ lệ (%)
< 1 cm	8	18,18
1 cm đến < 2 cm	6	13,64
2 cm đến < 3 cm	14	31,82
≥ 3 cm	16	36,36
Trung bình	2,21±1,15 cm (dao động từ 0- 4 cm)	

Đường kính tổn thương tập trung nhiều ở nhóm 2cm đến 3 cm. Trung bình đường kính tổn thương CTC là 2,21±1,15 (dao động từ 0- 4 cm).

### 3.3.2.2. Số lần điều trị

**Bảng 3.28. Số lần điều trị**

Số lần điều trị	Tần số (n = 44)	Tỷ lệ (%)
1 lần	42	95,45
2 lần	2	4,55

Có 2 trường hợp phải điều trị áp lạnh lần thứ 2, chiếm tỷ lệ là 4,55%. Không có trường hợp nào áp lạnh lần thứ 3.

### 3.3.2.3. Tỷ lệ khỏi bệnh khi điều trị bằng áp lạnh

**Bảng 3.29. Kết quả điều trị theo thời gian khi áp lạnh**

Thời gian điều trị	Kết quả	Khỏi bệnh	Khá	Kém
		n, (%)	n, (%)	n, (%)
3 tháng		42 (95,45)	2 (4,55)	0 (0)
6 tháng		44 (100)	0 (0)	0 (0)
12 tháng		44 (100)	0 (0)	0 (0)

Có 44 phụ nữ đồng ý điều trị và theo dõi sau 12 tháng, chúng tôi có tỷ lệ điều trị khỏi tăng dần theo thời gian theo dõi, tỷ lệ khỏi đạt từ 95,45% ở 3 tháng sau điều trị đến 100% sau 6 tháng theo dõi. Đến 12 tháng sau điều trị, chúng tôi đánh giá lại chưa ghi nhận các bất thường tổn thương CTC.

#### 3.3.2.4. Tác dụng phụ sau điều trị áp lạnh

**Bảng 3.30. Tác dụng phụ sau điều trị áp lạnh**

Tác dụng phụ	Tần số (n = 44)	Tỷ lệ (%)
Đau	24	54,55
Không có tác dụng phụ	20	45,45

Khi điều trị tổn thương CTC bằng áp lạnh có 54,55% có tác dụng phụ lúc điều trị, với dấu hiệu là đau.

#### 3.3.2.5. Tỷ lệ khỏi bệnh sau 3 tháng theo tuổi

**Bảng 3.31. Liên quan tỷ lệ khỏi bệnh sau 3 tháng theo tuổi**

Tuổi \ Kết quả	Khỏi bệnh n, (%)	Khá n, (%)	Tổng n, (%)	p
≤ 35 tuổi	14 (33,33)	1 (50)	15 (34,09)	p = 0,460
> 35 tuổi	28 (66,67)	1 (50)	29 (65,91)	
Tổng	42(100)	2(100)	44	

Tỷ lệ khỏi bệnh nhóm trên 35 tuổi, chiếm 73,81%. Kết quả khá là 1 trường hợp cho mỗi nhóm tuổi. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.2.6. Tỷ lệ khỏi bệnh theo đường kính tổn thương cổ tử cung

**Bảng 3.32. Tỷ lệ khỏi bệnh theo đường kính tổn thương cổ tử cung**

<b>Kết quả</b> <b>Đường kính</b>	<b>Khỏi bệnh</b> <b>n, (%)</b>	<b>Khá</b> <b>n, (%)</b>	<b>Tổng</b> <b>n, (%)</b>	<b>P</b>
< 1 cm	8 (100)	0 (0)	8 (100)	p = 0,003
1 cm đến < 2 cm	6 (100)	0 (0)	6 (100)	
2 cm đến < 3 cm	12 (85,71)	2 (14,29)	14 (100)	
≥ 3 cm	7 (43,75)	9 (56,25)	16 (100)	
Tổng	33 (100)	2 (100)	44 (100)	

Đường kính tổn thương CTC càng lớn, tỷ lệ khỏi bệnh càng giảm. Khỏi bệnh cao nhất là có tổn thương dưới 2cm. Có 2 trường hợp đạt khá khi đường kính từ 2 đến 3 cm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

### 3.3.2.7. Thời gian tiết dịch sau điều trị áp lạnh

**Bảng 3.33. Thời gian tiết dịch sau điều trị áp lạnh**

<b>Thời gian tiết dịch</b>	<b>Tần số (n = 44)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
≤ 7 ngày	21	47,73
Từ 8- 14 ngày	22	50
≥ 15 ngày	1	2,27
Trung bình	7,68± 3,78 ngày (Thấp nhất là 2 ngày, cao nhất 15 ngày)	

Thời gian tiết dịch trung bình là 7,68 ngày, có 1 trường hợp tiết dịch 15 ngày; thấp nhất là 2 ngày, trong đó, có 50% phụ nữ có tiết dịch từ 8 đến 14 ngày, 47,73% tiết dịch dưới 7 ngày.

### 3.3.2.8. Tỷ lệ tiết dịch theo đường kính tổn thương cổ tử cung

**Bảng 3.34. Thời gian tiết dịch theo đường kính tổn thương cổ tử cung**

Tỷ lệ khỏi bệnh Đường kính	≤7 ngày (n, %)	7- 15 ngày (n, %)	≥15 ngày (n, %)	p
< 1 cm	8 (100)	0 (0)	0 (0)	p = 0,000
1 cm đến < 2 cm	6 (100)	0 (0)	0 (0)	
2 cm đến < 3 cm	5 (35,71)	9 (64,29)	0 (0)	
≥ 3 cm	2 (12,50)	13 (38,25)	1 (100)	
Tổng	21 (47,73)	22 (50)	1 (2,27)	

Đường kính tổn thương CTC càng nhỏ ( $\leq 2$ cm) có thời gian tiết dịch dưới 7 ngày cao. Khi tổn thương càng lớn ( $> 2$ cm), tỷ lệ thời gian tiết dịch từ 5 đến 15 ngày cao hơn. Sự khác biệt này có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

### 3.3.2.9. Kết quả tế bào cổ tử cung sau điều trị

**Bảng 3.35. Kết quả tế bào cổ tử cung sau điều trị**

Tế bào CTC sau điều trị	Tần số (n = 44)	Tỷ lệ (%)
Không có bất thường tế bào biểu mô	24	54,54
Tế bào biến đổi viêm lành tính	20	45,46

Sau 12 tháng theo dõi sau điều trị bằng phương pháp áp lạnh, có 24 trường hợp tế bào không có bất thường biểu mô (54,54%) và 20 phụ nữ có tế bào biến đổi viêm lành tính chiếm (45,56%). Không có trường hợp diễn biến bất thường.

### 3.3.2.10. Thái độ của bệnh nhân

**Bảng 3.36. Thái độ của bệnh nhân**

<b>Thái độ bệnh nhân</b> <b>Thời gian điều trị</b>	<b>Hài lòng</b> <b>(n, %)</b>	<b>Bình thường</b> <b>(n, %)</b>	<b>Lo lắng</b> <b>(n, %)</b>
Ngay điều trị	33 (75)	11 (25)	0 (0)
2 tuần	38 (86,36)	6 (13,64)	0 (0)
3 tháng	42 (95,45)	2 (4,55)	0 (0)
6 tháng	44 (100)	0 (0)	0 (0)
12 tháng	44 (100)	0 (0)	0 (0)

Sau điều trị, chúng tôi đánh giá thái độ của bệnh nhân với phương pháp áp lạnh CTC cho thấy tỷ lệ hài lòng tăng dần theo thời gian theo dõi, tỷ lệ hài lòng đạt từ 75% ở ngay sau điều trị đến 100% sau 6 tháng theo dõi. Nhưng có 1 trường hợp lo lắng sau 1 tháng theo dõi, chúng tôi tư vấn cho bệnh nhân và khách hàng đã an tâm theo dõi tiếp.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA PHỤ NỮ THÀNH PHỐ CẦN THƠ**

Độ tuổi trung bình của phụ nữ là  $42,28 \pm 10,32$ ; trong đó, nhỏ nhất là 18 tuổi và lớn nhất là 67 tuổi. Khi phân thành nhóm tuổi, kết quả ghi nhận lứa tuổi từ 40-49 tuổi có tỷ lệ cao nhất (33,49%); kế đó là lứa tuổi 30-39 tuổi là 27,92%, lứa tuổi 50-59 chiếm 21,61%, thấp nhất là tuổi  $\geq 60$  tuổi (4,7%). Qua đó, phụ nữ trong độ tuổi có sinh hoạt tình dục tương đối cao, đây là lứa tuổi có nhiều biến đổi về tế bào, tăng nguy cơ gây bệnh lý tiền ung thư và ung thư CTC nên cần có chiến lược sàng lọc bệnh lý CTC và điều trị kịp thời. Ngoài ra, phụ nữ ở thành thị chiếm 52,75%, ở nông thôn chiếm 47,25% nên tỷ lệ phụ nữ tham gia nghiên cứu giữa các vùng không khác nhau. Để đạt kết quả đó, chúng tôi chọn mẫu nghiên cứu theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn cho toàn thành phố Cần Thơ, các đối tượng được chọn rải đều ở các quận huyện thuộc thành phố Cần Thơ.

Trình độ học vấn tập trung cao nhất là trung học cơ sở (33,42%); kế đó là tiểu học (32,45%), THPT chiếm 19,66%. Với kết quả này, các phụ nữ có trình độ tương đối tốt để có thể tiếp cận với những kiến thức về bệnh lý CTC khi được nhân viên y tế phỏng vấn và trao đổi, có thể tìm hiểu các thông tin liên quan đến bệnh lý, đồng thời cũng thuận tiện cho nhân viên y tế tư vấn bệnh tật. Có 28,32% phụ nữ là nội trợ; kế đó là buôn bán 21,95%, nông dân chiếm 16,24%, cán bộ viên chức chiếm 12,28%, làm nghề tự do chiếm 17,79% (nhóm nghề nghiệp không ổn định), phụ nữ là công nhân chiếm tỷ lệ thấp (3,42%), qua đó, nghề nghiệp của phụ nữ đa dạng, đủ các thành phần nhưng nhiều nhất vẫn là nội trợ, buôn bán và nghề nông, là những nghề phù hợp với Đồng bằng sông Cửu Long, do đó, thu nhập trung bình của gia đình là  $2391,28 \pm 1901,7$  ngàn đồng, thấp nhất là 125.000 đồng và cao nhất là 15 triệu đồng/ tháng, trong đó, thu nhập từ 1 triệu đến 3 triệu là cao nhất, 51,75% trường hợp. Thu nhập trên 3 triệu là 18,27% và có 21,24% phụ nữ có thu nhập từ 500 ngàn đồng đến 1 triệu đồng/ tháng. Như vậy, đa số phụ nữ có tình trạng kinh tế



gia đình thuộc hộ khá, chỉ có 8,39% trường hợp rơi vào hộ nghèo. Kết quả này thấp hơn so với thu nhập ở nghiên cứu của Trần Hoàng Nguyệt Minh tại Huế, thu nhập trung bình là 4 triệu đồng, với 52,4% phụ nữ có thu nhập 2 đến 4 triệu đồng [29].

## **4.2. TỶ LỆ NHIỄM *HUMAN PAPILLOMA VIRUS*, CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở PHỤ NỮ TỪ 18 - 69 TUỔI TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ**

### **4.2.1. Tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* ở phụ nữ 18 - 69 tuổi**

Nghiên cứu chúng tôi áp dụng kỹ thuật realtime PCR là phương pháp khuếch đại chuỗi gen DNA của HPV có độ nhạy cao [22], [54], kỹ thuật mới được áp dụng tại Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Chúng tôi thực hiện kỹ thuật realtime PCR trên 1490 phụ nữ thành phố Cần Thơ từ 18 đến 69 tuổi, kết quả ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV là 6,64%, với 99 phụ nữ dương tính (biểu đồ 3.1), khoảng tin cậy 95%: tỷ lệ nhiễm HPV dao động từ 5,45% đến 7,28%. Như vậy, tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ thành phố Cần Thơ nằm trong khoảng 10% như các nghiên cứu khác được thực hiện trong nước, các quốc gia, khu vực trên thế giới.

Với 6,64% trường hợp bị nhiễm HPV được phát hiện qua kỹ thuật realtime PCR, kết quả này phù hợp với tần suất nhiễm HPV trong nước, các nước khu vực và trên thế giới. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HPV dao động từ 0,9% đến 19,97% ở phụ nữ có tế bào học bình thường được trình bày tại bảng 4.1 cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV trong nghiên cứu này là 6,64%, thấp hơn kết quả của Vũ Thị Nhung [34], Nguyễn Trọng Hiếu [12], Trần Thị Lợi [26], [27], Lê Thị Thanh Hà [10], Lục Thị Vân Bích [3], Cao Minh Chu [4], Võ Thị Thu Hà [11], Lê Quang Vinh [58], [59] nhưng kết quả này cao hơn nghiên cứu của Bùi Diệu [8], Nguyễn Trọng Hiếu [12] và Nguyễn Vũ Quốc Huy [21]... Có sự khác biệt này là do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, địa điểm thực hiện tại cộng đồng hay bệnh viện, tuổi phụ nữ và vùng miền khác nhau; lối sống, hành vi tình dục với nhiều người, điều kiện kinh tế xã hội ở các địa phương hoặc có thể do phương pháp xác định nhiễm HPV, có nghiên cứu dùng RT PCR (Reverse Transcription PCR- nhân bản RNA) hoặc dùng phương pháp PCR (nhân bản từ DNA) hoặc realtime PCR với độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp có khác nhau,... nên kết quả về dịch tễ HPV ở cộng đồng Việt Nam

có khác nhau nhưng nhìn chung, tỷ lệ nhiễm HPV thấp nhất là tại Huế (0,9%), Hà Nội (2%), cao nhất là TPHCM (19,97%), tỷ lệ nhiễm HPV tại Việt Nam dao động khoảng 10% và phù hợp với tình hình nhiễm HPV ở các nước đang phát triển như phân tích tổng quan của Clifford năm 2005 [80], [81]; kết quả phân tích của Bosch F.X [70], [71] và Burchell [72] ở phụ nữ trên toàn Thế giới.

**Bảng 4.1. Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus một số tác giả tại Việt Nam**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Năm</b>	<b>Địa điểm</b>	<b>Tỷ lệ nhiễm (%)</b>
Nguyễn Trọng Hiếu [12]	2004	TPHCM	10,9
Lê Thị Kiều Dung [6]	2005	TPHCM	5,7
Phạm Việt Thanh [38]	2006	TPHCM	6,86
Vũ Thị Nhung [32], [34]	2007	TPHCM	12,0
Lê Trung Thọ [43]	2009	Hà Nội	5,13
Trần Thị Lợi [26], [27]	2009	TPHCM	10,84
Cao Thị Kim Chúc [5]	2009	Hà Nội	12,7
Bùi Diệu [8]	2010	Hà Nội	6,4
Lê Thị Thanh Hà [10]	2010	TPHCM	8,27
Lê Thị Thanh Hà [10]	2010	Hà Nội	6,13
Nguyễn Thị Tuyết Vân [52]	2010	ĐăkLăk	7,6
Lục Thị Vân Bích [3]	2011	TPHCM	19,97
Trần Hoàng Nguyệt Minh [29]	2011	Huế	0,6
Lê Quang Vinh [58]	2012	Việt Nam	9,3
Nguyễn Vũ Quốc Huy [21]	2012	Huế	0,9
Hồ Thị Phương Thảo [41]	2012	Huế	19,57
Cao Minh Chu [4]	2013	Cần Thơ	10,2
Võ Thị Thu Hà [11]	2014	Tiền Giang	11,73
Lê Quang Vinh [59]	2015	Hà Nội	9,73
<b>Lâm Đức Tâm</b>	2016	Cần Thơ	6,64

Trong lĩnh vực chẩn đoán bằng công nghệ sinh học phân tử, kỹ thuật realtime PCR là phương pháp có thể phát hiện được HPV với nồng độ thấp và chi phí tương đối thấp nên kỹ thuật PCR DNA được áp dụng trong sàng lọc sơ cấp vì nếu đối với trường hợp HPV âm tính có thể tiên lượng trong thời gian 6 đến 10 năm sau đó, nguy cơ hình thành nên tổn thương tiền ung thư rất thấp, với kết quả đó giúp cho phụ nữ kéo dài thời gian tầm soát, sàng lọc, giảm số lần sàng lọc cũng như giảm chi phí cho xã hội, nếu có dương tính có thể sử dụng xét nghiệm bổ sung nhằm phát hiện sớm và điều trị tổn thương CTC [22], [54], [132]. Ngoài ra, tần suất nhiễm HPV phụ thuộc vào độ tuổi, các quốc gia khác nhau, tùy vào vùng miền trong cùng quốc gia, trên thế giới cũng như đối tượng tham gia nghiên cứu, địa điểm thực hiện, kỹ thuật sinh học phân tử để xác định tình trạng nhiễm HPV, điều kiện trang thiết bị xét nghiệm hiện đại, kỹ thuật viên lành nghề và kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm....

Tham khảo nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ khu vực Châu Á dao động khoảng 10%, trong đó, tỷ lệ thấp nhất là 0,63% ở nghiên cứu Eghbali S.S [91], tỷ lệ cao nhất là 10,9% thực hiện tại Việt Nam của Phạm T.H.A [121]. Kết quả của khu vực này dao động không cao là do các quốc gia ở Châu Á có điều kiện sống, sinh hoạt, tình trạng kinh tế tương đồng nhau, có chịu ảnh hưởng văn hóa Phương Đông, có hành vi quan hệ tình dục, lối sống tương đối lành mạnh, tình trạng kinh tế xã hội đang phát triển, điều kiện chăm sóc y tế không khác nhau nhiều, cũng như tình trạng tổn thương CTC được phát hiện. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm HPV tại các nước Châu Âu và Châu Mỹ ghi nhận tương đối cao hơn tình trạng nhiễm HPV ở Châu Á như nghiên cứu của Guan P ghi nhận phụ nữ có tế bào CTC bình thường, tỷ lệ nhiễm cao nhất là các quốc gia Châu Phi, Bắc Mỹ, Châu Đại dương chiếm trên 20% và thấp nhất là Châu Á và Châu Âu (khoảng 8 - 9%) [97]. Tương tự, tỷ lệ của Leyh-Bannurah [112] là 17,3%. Tại Pháp ghi nhận của Heard I là 13,7% [98]; nghiên cứu của Hibbitts S [100] và Alibegashvili T [63] là 13,5%... Qua đó, tỷ lệ nhiễm HPV ở các quốc gia phát triển cao hơn Châu Á, có sự khác biệt này là do điều kiện kinh tế, ý thức của phụ nữ về chăm sóc sức khỏe sinh sản tốt và có thể do hoạt động tình dục của phụ nữ ở Châu Âu, Châu Mỹ. Kết quả

này phù hợp với tỷ lệ nhiễm HPV được Clifford [80], [81]; Bosch F.X [70], [71] và Burchell [72] phân tích về tình hình nhiễm HPV trên Thế giới: Các quốc gia nghèo, đang phát triển có tỷ lệ nhiễm HPV là 6,1% đến 25,6%.

**Bảng 4.2. Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở Châu Á và thế giới**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Năm</b>	<b>Địa điểm</b>	<b>Tỷ lệ nhiễm (%)</b>
Pham T.H.A [121]	2003	Vietnam	10,9
Almonte M. [65]	2007	Peru	12,6
Hibbitts S [100]	2008	UK	13,5
Depuydt CE [88]	2009	Flanders	15,2
Zhao R,(Beijing) [147]	2009	China	6,7
Swangvaree S [136]	2010	Thái Lan	8,23
Liu SS [114]	2011	Guangzhou	10
Vu L.T.H [142]	2011	TPHCM	8,27
Alibegashvili T [63]	2011	Georgia	13,5
Dunne E.F [90]	2011	United States	26,8
Eghbali S S [91]	2012	Iran	0,63
Heard I [98]	2013	Pháp	13,7
Kaliterna V. [105]	2013	Croatia	35
Leinonen M.K [110]	2013	Finland	7,8
Johnson [104]	2014	Nepal	9,6
Nahar Q [119]	2014	Bangladesh	7,7
Castro F A [74]	2014	Chile	6,7
Dartell M.A [83]	2014	Tanzania	12,8
Lazcano-Ponce [109]	2014	Mexico	10,8
Leyh-Bannurah [112]	2014	Ethiopia	17,3
Sanjosé S.de [85]	2015	Catalonia	6,3
<b>Lâm Đức Tâm</b>	2016	Cần Thơ	6,64

Phân tích tình hình nghiên cứu HPV trên thế giới, Clifford, Bosch và Burchell ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV được trình bày bảng 4.3

**Bảng 4.3. Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở các vùng trên thế giới**

Quốc gia/Khu vực		Clifford (%(95CI)) [80]	Bosch ( %(95CI)) [70], [71]	Burchell ( %(95CI)) [72]
<b>Châu Á</b>	India	14,2 (12,0-16,4)	8 (7,5- 8,4)	7,95% (7,53- 8,4)
	Vietnam	10,6 (0,7-24)		
	Thailand	7,2 (5,3- 9,2)		
	Korea	13,3 (4,7- 1,9)		
	<b>Total Asia</b>	<b>8,7 (7,9- 9,5)</b>		
<b>Châu Mỹ</b>	Columbia	13,9 (12,1-15,7)	20,4 (19,3-21,4)	12,95 (12,41- 13,51)
	Argentina	16,3 (13,7-18,9)		
	Chile	11,9 (9,6-14,3)		
	<b>South</b>	<b>14,3(13,1-15,5)</b>		
	<b>North America</b>			
<b>Châu Âu</b>	Netherlands	7,7 (4,1-11,3)	8,1 (7,8- 8,4)	8,08 (7,77- 8,41)
	Italy	9,2 (7,5-11,0)		
	Spain	1,4 (0,5-2,2)		
	Sub- total	5,2 (4,2-6,2)		
<b>Châu Phi</b>	Nigeria	15,6 (22,4-28,8)	22,1 (20,9-23,4)	22,22 (20,87-23,43)
<b>Toàn thế giới</b>		<b>10,5 (9,9- 11,0)</b>	<b>10,4 (10,2-10,7)</b>	<b>10,41 (10,16-10,67)</b>

Ngoài ra, kết quả của chúng tôi phù hợp với phân tích tổng quan của Rossi: Các nước phát triển có tỷ lệ nhiễm HPV từ 5,8% đến 16% và có 6,1% đến 25,6% trường hợp ở quốc gia nghèo, đang phát triển [96]. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp của Clifford và cộng sự [80]; Bosch F.X [70], [71] và Burchell [72] ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV tại các vùng miền và từng khu vực trên thế giới (bảng 4.3) cho thấy, tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ trên thế giới tại từng thời điểm khác nhau, từng địa phương, quốc gia, vùng miền khác nhau nhưng tỷ lệ nhiễm HPV dao động khoảng 10%, trong đó, tỷ lệ nhiễm cao nhất là các nước của Châu Phi chiếm khoảng 22%,

các nước Châu Á có tỷ lệ thấp nhất (khoảng 8%). Qua đó, tỷ lệ nhiễm HPV trong các nghiên cứu khác nhau có thể do các điều kiện chăm sóc sức khỏe, điều kiện sống, lối sống, hành vi tình dục, phụ nữ này có QHTD với nhiều người, tình trạng tổn thương CTC được phát hiện, cũng như là độ nhạy của phương pháp sinh học phân tử để xác định HPV, trong đó, phương pháp HCII là phương pháp được FDA công nhận nhưng giá thành khá cao, không phù hợp với tình hình kinh tế ở Việt Nam, là quốc gia còn nghèo và đang phát triển, nên việc chọn phương pháp khuếch đại chuỗi gen (PCR) là phù hợp với tình hình kinh tế Việt Nam để xác định tình trạng nhiễm HPV ở phụ nữ Việt Nam và phương pháp này có thể lựa chọn phù hợp ở các nước đang phát triển. Nhưng nhìn chung, tỷ lệ nhiễm HPV của các khu vực thuộc các nước phát triển thấp hơn nhiều các nước đang phát triển hoặc các nước nghèo.

#### **4.2.2. Phân bố tình hình nhiễm *Human Papilloma virus* theo địa phương**

Khảo sát tỷ lệ nhiễm HPV theo địa phương ở Cần Thơ: Bảng 3.6 ghi nhận phụ nữ nhiễm HPV tại Quận Ninh Kiều có tỷ lệ cao nhất trong 99 trường hợp nhiễm HPV, chiếm 48,48% (tương ứng 3,22% trong 1490 phụ nữ), kế đến là 9,09% (0,6%) trường hợp ở Thốt Nốt; 8,08% (0,54%) phụ nữ ở huyện Cờ Đỏ; 7,07% (0,47%) phụ nữ ở quận Cái Răng và Bình Thủy; 6,06% (0,4%) ở huyện Vĩnh Thạnh và Phong Điền. Phụ nữ ở quận Ô Môn là 5,05% (0,34%) và có 3,03% (0,2%) trường hợp ở huyện Thới Lai. Qua đó, các phụ nữ sống tại trung tâm thành phố Cần Thơ có tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất. Một vấn đề đáng quan tâm là phụ nữ Ninh Kiều có tỷ lệ nhiễm HPV rất cao so với các địa phương khác, có thể do phụ nữ này sống trong điều kiện kinh tế, đời sống xã hội cao, đối tượng nghiên cứu ở Quận Ninh Kiều nhiều hơn các quận huyện còn lại vì dân số nghiên cứu được chọn theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng đồng, các đối tượng nghiên cứu được rải đều các đơn vị hành chính của Cần Thơ. Với cách chọn đó, Quận Ninh Kiều có 5 phường được chọn, số phụ nữ nghiên cứu được chọn sẽ nhiều hơn. Ngoài ra, các phụ nữ này sống ở các vùng trung tâm, điều kiện kinh tế, lối sống đa dạng, sinh hoạt tình dục. Kết quả này phù hợp ở nhóm phụ nữ sống vùng thành thị có tỷ lệ nhiễm cao (8,65%) hơn nhóm

vùng nông thôn (4,4%), tại bảng 3.10. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$ . Kết quả này tương tự với nghiên cứu Nguyễn Vũ Quốc Huy về phụ nữ sống thành thị có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so với các vùng khác [21]. Nghiên cứu của Lê Trung Thọ cũng có nhận định như trên, phụ nữ thành thị chiếm tỷ lệ cao hơn [43]. Điều này cho thấy các phụ nữ sống các trung tâm, thành phố có điều kiện lối sống đa dạng và phức tạp, sinh hoạt tình dục, khả năng tiếp cận với dịch vụ chăm sóc sức khỏe tốt hơn so phụ nữ sống vùng nông thôn, huyện xa trung tâm thành phố.

#### **4.2.3. Phân bố týp *Human Papilloma virus* ở phụ nữ bị lây nhiễm**

Để định týp *Human Papilloma virus* lây nhiễm ở phụ nữ Cần Thơ, chúng tôi áp dụng thực hiện bằng kỹ thuật High Risk Typing real-TM (Multiplex) để xác định týp ở phụ nữ có xét nghiệm dương tính với HPV, kết quả có 99 phụ nữ dương tính với HPV qua sàng lọc định tính bằng kỹ thuật HPV High Risk Screen real-TM quant, nhưng có 85 trường hợp là phân lập được týp HPV lây nhiễm, 14 trường hợp cho kết quả âm tính với xét nghiệm định týp HPV, các trường hợp này chúng tôi thực hiện ngoại kiểm nhiều lần và có cùng kết quả. Như vậy, có 0,94% trường hợp không xác định được týp HPV, số định týp HPV là 5,7%- tỷ lệ này phù hợp với tình hình HPV ở Việt Nam. Có thể thấy rằng Polymerase Chain Reaction (PCR) là phản ứng chuỗi trùng hợp, kỹ thuật phổ biến trong sinh học phân tử nhằm khuếch đại (tạo ra nhiều bản sao) một đoạn DNA mà không cần sử dụng sinh vật sống với ưu điểm như độ nhạy cao, chi phí thấp, xác định được týp HPV, có thể phân tích được nhiều dạng virus... nên áp dụng trong nghiên cứu sinh học, y học phục vụ nhiều mục đích khác nhau, như phát hiện bệnh di truyền, nhận dạng, chẩn đoán bệnh nhiễm trùng, tách dòng gen, xác định huyết thống [54]. Có nhiều kỹ thuật PCR được áp dụng như QT-PCR, realtime PCR, Hybrid Capture II,... [22], [54]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu bằng kỹ thuật realtime PCR là phương pháp mới của PCR, với độ nhạy tương đối cao nên có thể phát hiện được các trường hợp dương tính với nồng độ thấp, có lẽ do độ nhạy cao nên có 14 trường hợp dương tính với nồng độ rất thấp nhưng khi định týp không xác định được nên ảnh hưởng kết quả nghiên cứu.

Nghiên cứu chúng tôi có 83,53% phụ nữ nhiễm HPV là đơn týp, còn lại là đa týp (16,47%), trong đó, có 15,27% nhiễm hai týp HPV. Tham khảo nghiên cứu của Trần Thị Lợi, phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh nhiễm đa týp chiếm tỷ lệ cao hơn nghiên cứu này, nhiễm hai týp là 26,19%; có 4,17% nhiễm ba týp [26], [27]. Tương tự, Vũ Thị Nhung số nhiễm đa týp là 34,27% với nhiễm 2 týp là 24,72%, còn lại là từ 3 týp trở lên [32], [33]. Theo Lê Trung Hợp có 72,72% nhiễm đơn týp HPV [43]. Kết quả của Nguyễn Thị Tuyết Vân có tỷ lệ nhiễm đơn týp là 69,4%; đa týp là 30,6% [52]. Nghiên cứu của Lê Quang Vinh có 50,4% đến 92% phụ nữ nhiễm 1 týp HPV. Có sự khác nhau này là do đối tượng được chọn khác nhau [58], [59]. Trương Quang Vinh ghi nhận 46,7% nhiễm đơn týp và đa týp là 53,3% [60], [61].

Tham khảo kết quả nghiên cứu nước ngoài cho thấy tỷ lệ nhiễm đơn týp chiếm đa số như Martín P. thực hiện tại Madrid, phụ nữ nhiễm đơn týp là 65,5% trường hợp [117] và có cùng nhận định như kết quả của Alibegashvili T [63]. Theo Lai C.H. có nhiễm đơn týp cao gấp 4 lần nhiễm đa týp [108]. Qua đó, phụ nữ Cần Thơ có số nhiễm đa týp ít hơn so với phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh, Đăk Lăk; Madrid, có sự khác biệt này là do các nghiên cứu vừa định týp nguy cơ cao và nguy cơ thấp; ngược lại, nghiên cứu chúng tôi chỉ định được các týp thuộc nhóm nguy cơ cao, điều này phù hợp với xu hướng trên thế giới là khuyến cáo các phụ nữ thực hiện xét nghiệm tìm các týp nguy cơ cao trong ung thư CTC. Ngoài ra, vaccine chỉ có thể dự phòng các týp HPV thường gặp nên phụ nữ nhiễm đa týp cần được quan tâm, vì vaccine dự phòng ung thư CTC không thể có tác dụng cho các týp HPV và ngược lại.

Nghiên cứu có 85 phụ nữ nhiễm HPV tại thành phố Cần Thơ, có 100 týp HPV được phân lập với 12 loại týp HPV, đây là các týp HPV nguy cơ cao, là týp HPV có nguy cơ gây nên những tổn thương CTC từ đơn giản như viêm nhiễm đến tân sinh trong biểu mô, tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC. Do đó, xu hướng hiện nay, các nhà khoa học đề nghị sử dụng phương pháp PCR sàng lọc cho các týp nguy cơ cao. Kết quả ghi nhận tỷ lệ nhiễm týp HPV giảm dần theo thứ tự là HPV52, 16, 51, 39, 18, 56, 58, 35, 31, 33, 45, 59. Trong đó, týp 52: 29%; týp 16: 16%; týp



51 là 13%; HPV39 là 8%, 7% cho các týp 18, 56,58; HPV35 là 5%; các týp còn lại có tỷ lệ nhiễm từ 1-2%. Do đó, tình hình nhiễm các týp HPV trong nghiên cứu này tương tự với sự phân bố các týp HPV gây tổn thương CTC trên thế giới, tập trung nhiều là HPV16, 18, 31, 33, 35, 52, 56, 58.

**Bảng 4.4. Các týp Human Papilloma virus được phân lập**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Týp <i>Human Papilloma virus</i></b>
Nguyễn Trọng Hiếu [12]	HPV16, 58, 18, 56
Vũ Thị Nhung [32], [33], [34]	HPV58, 18, 16
Lê Trung Thọ [43]	HPV18, 58, 16
Trần Thị Lợi, Hồ Văn Phúc [27]	HPV16, 18, 58, 45
Bùi Diệu [8]	HPV18, 16, 58, 45
Nguyễn Phi Hùng [17]	HPV16, 18
Lê Thị Thanh Hà [10]	HPV18, 16, 58
Phạm Thị Thu Trang [48]	HPV16, 18, 39
Nguyễn Thị Tuyết Vân [52]	HPV16, 18, 58
Lâm Đức Tâm [35]	HPV16, 52,18, 51
Võ Văn Kha [24]	HPV16, 18, 52 và 58
Hoàng Thị Thanh Huyền [23]	HPV52, 16, 18, 51, 58
Lục Thị Vân Bích [3]	HPV18, 16, 58
Lê Quang Vinh [58]	HPV16, 18, 58
Nguyễn Vũ Quốc Huy [21]	HPV16, 18, 58
Hồ Thị Phương Thảo [41]	HPV16, 18, 58, 81
Lê Quang Vinh [59]	HPV16, 18
Võ Thị Thu Hà [11]	HPV16, 18, 33
Nguyễn Đức Hình [13]	HPV16, 18, 33
Hernandez B.Y, Nguyen T.V [99]	HPV52, 16, 18
<b>Lâm Đức Tâm</b>	<b>HPV52, 16, 51, 18</b>

Qua bảng 4.4. phụ nữ nhiễm HPV có tít HPV phù hợp với các nghiên cứu khác là HPV16, 18, 51, 52, 58. Trong đó, HPV16, 18 chiếm 70% trường hợp có tổn thương CTC trên thế giới [84], [131], [145]. Nghiên cứu của chúng tôi có HPV52 là tít phổ biến nhất (chiếm 29%), có tỷ lệ cao nhất trong các tít được phân lập (bảng 3.8) kể đến HPV16, 51, 39... như vậy, tại Cần Thơ, các loại HPV được phân lập chủ yếu là HPV52, 16, 51, 39, 18. Đây có thể là tít được ghi nhận theo vùng địa lý, từng vùng miền, khu vực hoặc từng quốc gia khác nhau [84], [145]. Tại Hà Nội, TPHCM, Huế và Đắk Lắk: HPV thường gặp là HPV16, 18, 58 như nghiên cứu của Nguyễn Đức Hình [13], Trần Thị Lợi [26], [27], Vũ Thị Nhung [32], [33], [34], Nguyễn Thị Tuyết Vân [52] là không tìm thấy nhiễm tít HPV52 ở phụ nữ TP HCM hoặc có rất ít ở Đắk Lắk, ngược lại tít HPV52 có tỷ lệ cao nhất tại Cần Thơ (29%) và điều này phù hợp với kết quả tít HPV trên bệnh nhân bị tiền ung thư, ung thư CTC tại Cần Thơ của Lâm Đức Tâm là tít HPV16, 52, 18 [35], kết quả của Võ Văn Kha là HPV16, 18, 52, 58 [24]. Phụ nữ công nhân tại Sóc Trăng nhiễm HPV thường gặp là HPV 52, 16, 18 [99]. Đây là điểm khác biệt về tít HPV ở các địa phương như tít HPV33 gặp ở nghiên cứu của Nguyễn Đức Hình tại Hà Nội [13] hay kết quả của Hoàng Thị Thanh Huyền ở phụ nữ mại dâm ghi nhận tít HPV52 chiếm tỷ lệ cao nhất [23]. Như vậy, ngoài tít HPV thường gặp gây bệnh lý CTC như tít HPV16, 18, 58, tại Cần Thơ, chúng tôi nhận thấy có thêm HPV52. Qua đó, các tít HPV được phân lập có phụ thuộc vào vùng địa lý, vùng miền và khu vực khác nhau trên cùng một quốc gia (Việt Nam) nhưng nhìn chung tỷ lệ nhiễm HPV16, 18, 58, 52, 31, 33... là các tít HPV thường gặp ở cộng đồng Việt Nam.

Tham khảo nghiên cứu trên thế giới về tình hình tít HPV cho thấy các tít HPV16, 18 chiếm 70% ở phụ nữ có tế bào CTC bình thường, đặc biệt là bệnh nhân có tổn thương tiền ung thư, ung thư CTC [84], [145]. Sự phân bố tít HPV khác nhau là phụ thuộc từng vùng địa lý, từng khu vực, từng địa phương, các quốc gia nhưng nhìn chung tít HPV16, 18, 52, 58, 31, 33, 35, 45... là tít thường gặp ở các bệnh lý tiền ung thư và ung thư CTC ở các phụ nữ trên thế giới [81], [84], [145]. Điều này phù hợp với những nhận định về tít HPV được trình bày bảng 4.5.

**Bảng 4.5. Các týp Human Papilloma virus được phân lập trên thế giới**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Týp Human Papilloma virus</b>
Pham T.H.A [121]	HPV16, 58, 18, 56
Liu SS [114]	HPV52, 16, 31 và 58
Eghbali S S [91]	HPV16, 56 và 66
Hibbitts S [100]	HPV16, 18 và 58
Al-Thani [64]	HPV52, 56,16
Piras F. [124]	HPV59, 35, 16, 18, 58 và 45
Zhao R,(Beijing) [147]	HPV16, 58 và 33
Alibegashvili T [63]	HPV45, 31, 66
Leinonen M.K [110]	HPV16, 31 và 52
Castro F.A [74]	HPV16, 58, 31, 52 và 47
Martín P. [117]	HPV16, 53, 31 và 52
Dartell M.A [83]	HPV16, 52 và 18
García-Espinosa B [95]	HPV16, 52, 51
Lai C.H [108]	HPV52, 18, 53, 58 và 70
Piana A [123]	HPV16, 51, 31 và 18.
Dunne E.F [90]	HPV62, 84, 53, 89, 61, 16
Guan P. [97]	HPV16, 18, 45
Hernandez B.Y, Nguyen T.V [99]	HPV52, 16, 18
Hibbitts S. [100]	HPV16, 18, 58
Kaliterna V. [105]	HPV16, 18, 31, 33, 52
Tricco A.C [139]	HPV16, 18, 52
Leyh-Bannurah [112]	HPV16, 52, 56 và 31
Vu L.T.H [143]	HPV18, 16, 58
Clifford GM (2005) [80]	HPV16, 42, 58, 31, 18, 56
Wu E.Q [146]	HPV16, 52, 58, 33 và 18
<b>Lâm Đức Tâm</b>	HPV52, 16, 51, 18

#### **4.2.4. Khảo sát các yếu tố liên quan đến nhiễm *Human Papilloma virus* ở Cần Thơ**

##### **4.2.4.1. Phân bố nhiễm *Human Papilloma virus* theo tuổi**

Trong 99 phụ nữ có nhiễm HPV, chúng tôi ghi nhận phụ nữ có độ tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ cao nhất là 33,33%; kế đến 20- 29 tuổi và thấp nhất là nhóm trên 60 tuổi. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Có kết quả này có thể đây là lứa tuổi quan hệ tình dục nhiều mà lây nhiễm HPV được xem là bệnh lây truyền qua đường tình dục, rất dễ lây nhiễm, kể cả tiếp xúc da kề da. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ có tỷ lệ nhiễm cao nhưng do sức đề kháng của họ có suy giảm nên dễ bị nhiễm bệnh và tồn tại lâu dài. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Trần Thị Lợi tuổi gặp nhiều nhất là 30- 49 tuổi với 67,26% (113/168 trường hợp nhiễm HPV) [26], [27]. Nghiên cứu của Vũ Thị Nhung là 30- 49 tuổi chiếm 62,52% [32], [33]. Kết quả Lê Quang Vinh cho thấy phụ nữ nhiễm HPV thường gặp là 30- 39 tuổi [58], [59]. Như vậy, tỷ lệ nhiễm HPV phần lớn tập trung trong độ tuổi sinh hoạt tình dục. Ngoài ra, các nghiên cứu ghi nhận nguy cơ nhiễm HPV tăng như nghiên cứu của Tricco A.C: Phụ nữ trên 35 tuổi ghi nhận, phụ nữ này có nguy cơ lây nhiễm cao gấp 7,67 lần so với phụ nữ 20 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, lý giải vấn đề này có thể do phụ nữ dưới 20 tuổi có tỷ lệ nhiễm cao hơn và giảm dần theo tuổi, lứa tuổi có hoạt động tình dục nhiều [139] nên người lớn tuổi, có suy giảm miễn dịch hơn so với phụ nữ dưới 20 tuổi nên có khả năng tự khỏi sau lây nhiễm HPV thấp và không thể phục hồi nhanh như người trẻ. Đồng thời, ở phụ nữ trẻ tuổi, sự lây nhiễm HPV thường có tính chất tạm thời, khả năng tự khỏi rất cao nên số phụ nữ cũng ít hơn so với phụ nữ lớn tuổi, không có nguy cơ lây nhiễm HPV kéo dài vì khả năng đề kháng cơ thể tốt hơn [132]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Trần Thị Lợi [26], [27], Vũ Thị Nhung [33], Lê Trung Hợp [43]. Tại Chile của Castro FA cho rằng trường hợp lớn tuổi có nguy cơ nhiễm HPV tăng trên 2 lần so với phụ nữ dưới 20 tuổi [74]. Do đó, độ tuổi là yếu tố góp phần gia tăng tỷ lệ nhiễm HPV.

Tham khảo nghiên cứu trong nước, kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu Nguyễn Thị Tuyết Vân [52] ghi nhận 26- 35 tuổi chiếm 70,3% trường hợp. Cao Thị Kim Chúc thực hiện tại Bệnh viện Da Liễu Hà Nội cho thấy dưới 20 tuổi là

nhóm cao nhất và tần suất có xu hướng giảm dần theo tuổi [5]. Kết quả Vũ Thị Nhung có 80,65% trường hợp nhiễm HPV ở độ tuổi 30- 39 tuổi [33], [34]. Theo Lê Quang Vinh là 30% phụ nữ trong độ tuổi 30- 39 tuổi [57], [58]. Nghiên cứu của Vu L.T.H [141], [142] ghi nhận 30- 39 và 40- 49 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (34,3% và 36,9%) nhưng năm 2003 Pham T.H.A ghi nhận có 22,3% phụ nữ dưới 25 tuổi nhiễm HPV [121]. Kết quả tại Thái Lan, 2010, Swangvaree S [136] khảo sát trên 14.747 phụ nữ ghi nhận tuổi trung bình là 46,39 tuổi, với 43,63% phụ nữ ở độ tuổi là 41- 50 tuổi, kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể do đối tượng được chọn có độ tuổi rộng (từ 20 đến 77 tuổi), phương pháp chọn mẫu không theo tỷ lệ dân số cộng dồn vì cỡ mẫu lớn. Tại Trung Quốc, Wu E.Q: Tuổi dưới 25 chiếm tỷ lệ cao nhất [146]. Năm 2009, Cathro Helen khảo sát 463 phụ nữ, tuổi trung bình là  $39,6 \pm 11,8$  tuổi [73]. Nghiên cứu của Dunne E.F ghi nhận độ tuổi nhiễm HPV cao nhất là 20- 24 tuổi, chiếm 44,8%, sau đó giảm dần theo tuổi; trong đó ở tuổi 14- 19 có 39,6% nhiễm HPV [90]. Kết quả của Lazcano-Ponce thực hiện 100.242 phụ nữ độ tuổi sinh đẻ chiếm tỷ lệ cao so với nhóm tuổi khác nhưng tập trung nhiều ở nhóm tuổi 30- 34 và 65- 69 tuổi [109]. Tương tự, Leinonen M.K tại Finland cho rằng tuổi nhiễm HPV tăng dần theo tuổi, 25% trường hợp nhiễm ở tuổi 25 nhưng tăng lên 50% khi ở tuổi 65 [110]. Theo Richter K ghi nhận tần suất nhiễm HPV cao nhất là dưới 25 tuổi [126]. Tại Georgia của Alibegashvili ghi nhận tuổi dưới 25 có tỷ lệ cao, các độ tuổi khác có tỷ lệ nhiễm giảm và ổn định [63]. Theo Depuydt C.E ở Flanders có 29,3% phụ nữ dưới 25 bị nhiễm HPV [88]. Tại Pháp, theo Heard I và cộng sự ghi nhận nhiễm HPV cao nhất ở dưới 25 tuổi với Pap's bình thường, từ 25- 29 tuổi là 44,5%, 46% phụ nữ tuổi 30- 39, sau đó giảm dần còn lại 26,4% ở tuổi 50- 64 [98]. Nghiên cứu tại South West, UK của Hibbitts S, tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất vẫn là phụ nữ dưới 25 tuổi [100]. Kaliterna V. thấy độ tuổi sinh đẻ chiếm khá cao (48,5%) [105]. Kết quả của Piana A [123]: Tuổi trung bình là 37 tuổi, thấp hơn kết quả chúng tôi nhưng đối tượng Piana chọn là phụ nữ từ 28- 44 tuổi, và tỷ lệ nhiễm HPV thường gặp là trên 35 tuổi. Qua đó, có sự khác nhau về phân nhóm tuổi nhưng các nghiên cứu ghi nhận phụ nữ

nhiễm cao nhất là dưới 20 tuổi, sau đó giảm dần theo tuổi nhưng độ tuổi lây nhiễm HPV tập trung vào 20- 35 tuổi, là lứa tuổi hoạt động tình dục nhiều nhất [139]. Do đó, đây là độ tuổi thuận lợi cho hình thành các tổn thương CTC nếu tiếp xúc với nguy cơ lâu dài, nhưng phần lớn phụ nữ chỉ tiếp xúc thoáng qua, chưa có ảnh hưởng đến sự biến đổi tế bào tại CTC. Vấn đề cần quan tâm là nhóm trẻ tuổi và phụ nữ lớn tuổi, có thể do yếu tố miễn dịch ở các nhóm tuổi này có suy giảm nên dễ bị lây nhiễm HPV hơn và khi có nhiễm HPV thường là nhiễm dai dẳng kéo dài nên có thể gây biến đổi tế bào, sự tăng sinh trong biểu mô CTC, nếu diễn tiến tiếp có thể gây ung thư CTC. Tóm lại, trường hợp nhiễm HPV chủ yếu tập trung vào phụ nữ đang ở độ tuổi sinh đẻ, khả năng QHTD còn nhiều nhưng tập trung vẫn là phụ nữ dưới 35 tuổi.

#### **4.2.4.2. Phân bố nhiễm Human Papilloma virus với địa bàn cư trú**

Phụ nữ ở thành thị chiếm 52,75%, ở nông thôn chiếm 47,25%. Như vậy, tỷ lệ phụ nữ giữa các vùng không khác nhau. Để đạt kết quả đó, chúng tôi chọn mẫu nghiên cứu theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn ở thành phố Cần Thơ nên tỷ lệ được chọn cho các phụ nữ giữa nông thôn và thành thị tương đương nhau. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Lazcano-Ponce thực hiện tại Mexico [109]. Nghiên cứu của Nahar Q tại Bangladed ghi nhận phụ nữ sống ở thành thị và nông thôn gần tương đương nhau và kết quả nhiễm HPV gần bằng nhau [119]. Kết quả này khác với nghiên cứu của chúng tôi, phụ nữ sống thành thị có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so với sống vùng nông thôn (tại bảng 3.10). Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Wu E.Q ở Trung Quốc ghi nhận phụ nữ sống thành thị có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn phụ nữ nông thôn, đặc biệt là nhiễm đa tốp HPV [146]. Với kết quả đó, đây là yếu tố thuận lợi khi phân tích tỷ lệ nhiễm HPV và yếu tố nguy cơ giữa nông thôn và thành thị nên bảng 3.10. ghi nhận liên quan với nhiễm HPV, phụ nữ sống vùng nông thôn có tỷ lệ nhiễm thấp hơn phụ nữ thành thị, (8,65% ở thành thị so với 4,4% phụ nữ nông thôn). Điều này phù hợp với nhận định của Trần Thị Lợi và nghiên cứu của Tran L.T.H về phụ nữ sống thành thị có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn sống vùng nông thôn [27], [138]. Nhưng Schluterman N.N thực hiện tại Mali có khác với Việt Nam: Phụ nữ nông thôn có tỷ lệ nhiễm HPV cao gấp 2 lần so với

phụ nữ thành thị (23% so với 12%) [133]. Dù các nghiên cứu ghi nhận phụ nữ sống ở thành thị có nguy cơ lây nhiễm HPV cao hơn phụ nữ nông thôn.

#### **4.2.4.3. Phân bố nhiễm *Human Papilloma virus* theo trình độ học vấn**

Trình độ học vấn tập trung cao nhất là trung học cơ sở (33,42%); kế đó là tiểu học (32,45%), THPT chiếm 19,66%. Qua đó, phụ nữ có trình độ tương đối tốt để có thể tiếp cận với kiến thức khi được nhân viên y tế phỏng vấn và trao đổi, có thể tìm hiểu các thông tin liên quan đến bệnh lý, đồng thời khi tư vấn cũng thuận tiện cho nhân viên y tế. Kết quả này tương tự Trần Thị Lợi [26], [27], Tran L.T.H [138], Vu L.T.H [141], [142]. Các phụ nữ có trình độ học vấn từ THPT trở lên có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn phụ nữ có học vấn thấp hơn; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Điều này có thể do phụ nữ có trình độ cao, có ý thức về chăm sóc sức khỏe, họ thường xuyên đến cơ sở y tế khám sức khỏe và từ đó, có thể phát hiện các bất thường, được tư vấn về điều trị khi có bất thường. Do có trình độ cao nên ý thức về khám tầm soát bệnh lý là yếu tố góp phần làm giảm tỷ lệ bệnh, tạo thành thói quen khám sức khỏe định kỳ. Kết quả nghiên cứu này tương tự với Raza SA tại Parkistan [125] nhưng kết quả của Nguyễn Thị Tuyết Vân [52] và nghiên cứu của Piana A [123] tại Italy chưa ghi nhận được mối liên quan này, có thể do các nghiên cứu này ghi nhận từng phân nhóm TĐHV, nhưng chúng tôi phân tích thành 2 nhóm là dưới THPT và trên THPT.

#### **4.2.4.4. Phân bố nhiễm *Human Papilloma virus* với số lần mang thai**

Số lần mang thai trung bình là 3 lần, nhưng kết quả có trường hợp mang thai đến 18 lần, đây là vấn đề sức khỏe cần quan tâm vì nguy cơ ung thư CTC gia tăng khi có đa sản hoặc đa rạ [61]. Trong số này, có 40,87% trường hợp mang thai từ 1 đến 2 lần, 41,21% phụ nữ mang thai từ 3 đến 4 lần; mang thai trên 5 lần chiếm 15,63%. Với số lần mang thai như vậy, cho thấy phụ nữ Cần Thơ có tỷ lệ mang thai tương đối cao và chúng tôi nhận thấy cần có chương trình để thực hiện kế hoạch gia đình cho khách nhằm chăm sóc sức khỏe nghiên cứu tốt hơn. Đối với phụ nữ Costa Rica: Phụ nữ có số lần mang thai trung bình cao hơn nghiên cứu này (với 4,5 lần mang thai) và có nguy cơ lây nhiễm HPV. Tương tự kết quả của Marks M. ghi nhận phụ nữ nhiều lần mang thai có tăng tỷ lệ nhiễm HPV [115].

Tại bảng 3.12 ghi nhận phụ nữ có nhiều lần mang thai có nguy cơ lây nhiễm HPV cao hơn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,01$ . Các tác giả khác cho rằng phụ nữ sinh nhiều con có tần suất ung thư CTC cao hơn phụ nữ không sinh con nên tình trạng độc thân giúp bảo vệ phụ nữ khỏi bệnh ung thư CTC, qua đó, kết quả này phù hợp với nhận định trên. Tham khảo nghiên cứu khác cho kết quả tương tự như Trịnh Quang Diện ghi nhận phụ nữ sinh trên 3 con có tỷ lệ tế bào bất thường là khá cao [7]. Bùi Thị Hồng Nhu có kết quả nguy cơ loạn sản CTC tăng 4,38 lần ở phụ nữ sinh trên 5 con [30]. Theo Trương Quang Vinh: khi có trên 5 con có nguy cơ tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC cao hơn phụ nữ dưới 4 con [60], [61]. Đối với số bạn tình của phụ nữ và chồng, phụ nữ có nhiều bạn tình, nguy cơ lây nhiễm HPV tăng cao, điều này được thể hiện rõ ở nghiên cứu khác như kết quả Lê Trung Hợp phụ nữ có nhiều bạn tình, nguy cơ nhiễm HPV tăng gấp 12,47 lần so với phụ nữ chỉ có 1 bạn tình [43]. Theo Raza S.A nguy cơ tăng 3,36 lần khi phụ nữ có trên 2 bạn tình [125]. Theo kết quả của Leyh-Bannurah, phụ nữ có 2 bạn tình, nguy cơ nhiễm HPV tăng 2 lần và trên 3 bạn tình nguy cơ này khoảng 4 lần so với người chỉ có 1 bạn tình [112]. Nghiên cứu của Liu S.S có cùng nhận định là phụ nữ có nhiều bạn tình có nguy cơ nhiễm HPV cao hơn [114]. Theo Marks Morgan tỷ lệ nhiễm HPV tăng ở phụ nữ có nhiều bạn tình [115]. Tương tự, tình trạng nhiễm HPV và số bạn tình của chồng cho thấy số bạn tình của chồng càng nhiều, nguy cơ nhiễm HPV tăng, cụ thể tăng gấp 3 lần khi người phụ nữ không rõ số bạn tình của chồng, tương tự như nghiên cứu của Vũ Thị Nhung ghi nhận nguy cơ tăng 4,31 lần ở phụ nữ có chồng có nhiều bạn tình [33], [34]. Những phụ nữ có chồng có trên 15 bạn tình khác nhau có nguy cơ mắc ung thư CTC cao gấp 8 lần so với các phụ nữ khác. Điều này thể hiện rõ ở phụ nữ là gái mại dâm, khi họ QHTD với nhiều người như nghiên cứu của Hoàng Thị Thanh Huyền khảo sát gái mại dâm tại miền Bắc Việt Nam cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV là 48,8%, với các týp HPV nguy cơ cao chiếm 67,6%. Đối với gái mại dâm là những phụ nữ mà họ QHTD với nhiều người sẽ là đối tượng có nguy cơ nhiễm HPV cao [23]. Tương tự, trong chiến tranh, các phụ nữ sống ở miền Nam có



nguy cơ bị ung thư CTC nhiều hơn phụ nữ miền Bắc, nguyên nhân là do các phụ nữ sống miền Nam quan hệ tình dục với nhiều người đang phục vụ cho quân đội [102]. Do đó, QHTD với nhiều người xem là yếu tố nguy cơ của lây nhiễm HPV.

#### **4.2.4.5. Phân bố nhiễm *Human Papilloma virus* với đặc điểm quan hệ tình dục**

Bảng 3.4. ghi nhận QHTD của phụ nữ và chồng của họ, cho thấy phụ nữ không có bạn tình ngoài chồng chiếm 89,4% và 10,6% có QHTD trên 1 người bạn tình khác. Tương tự, 11,11% phụ nữ có chồng có QHTD không rõ, chúng tôi nhận thấy đây là tỷ lệ phụ nữ và người chồng QHTD với ngoài hôn nhân khá cao. Nghiên cứu quan tâm đến vấn đề này vì QHTD với nhiều người là yếu tố có liên quan đến bệnh lý CTC. Ngoài ra, việc lây nhiễm HPV có liên quan đến bệnh lây truyền qua đường tình dục nên chúng tôi còn quan tâm đến tuổi QHTD lần đầu. Qua phỏng vấn các phụ nữ chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình giao hợp lần đầu là  $23,07 \pm 4,33$  tuổi, trong đó nhỏ nhất là 14 tuổi và cao nhất là 44 tuổi. Nghiên cứu của Trần Thị Lợi có kết quả tương tự, tuổi trung bình khi giao hợp lần đầu là  $23,82 \pm 4,42$  (thấp nhất là 13 tuổi và cao nhất là 46 tuổi) [26], [27]. Theo Vu L.T.H ghi nhận có 5,3% phụ nữ quan hệ từ 2 người trở lên [141], [142]. Như vậy, độ tuổi QHTD lần đầu tương tự như Hoa Kỳ, nơi mà tuổi giao hợp lần đầu tiên ở phụ nữ có thể là 13 tuổi [136]. Trong nghiên cứu này, phụ nữ có QHTD sớm là trước 18 tuổi (độ tuổi mà pháp luật Việt Nam cho phép phụ nữ được kết hôn là từ 18 tuổi trở lên) chiếm 3,49% (52 phụ nữ trong 1490 người nghiên cứu). Đây là tỷ lệ tương đối thấp để phân tích mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với tuổi QHTD lần đầu, kết quả của chúng tôi chưa có ý nghĩa thống kê (bảng 3.15), do phụ nữ dưới 18 tuổi trong nghiên cứu này không nhiều, chỉ có 4 trường hợp có QHTD trước 18 tuổi, cỡ mẫu quá thấp để cho thấy được mối liên quan giữa các yếu tố này. Chúng tôi chọn điểm mốc dưới 18 tuổi là QHTD sớm vì theo Luật Hôn nhân và Gia đình, phụ nữ được phép lập gia đình từ sau 18 tuổi nên nghiên cứu này ghi nhận trường hợp QHTD sớm là trước 18 tuổi và đồng thời, phụ nữ Việt Nam là phụ nữ Á Đông nên việc QHTD sớm thường không nhiều, do đó, kết quả của chúng tôi là phù hợp với tình hình của Việt Nam nên chưa ghi nhận sự khác biệt này nhưng các nghiên cứu ghi nhận tuổi QHTD sớm liên quan

đến tình trạng nhiễm HPV. Tham khảo kết quả của Liu tại Trung Quốc [114] và Alibegashvili T tại Georgia [63] chưa ghi nhận mối liên quan đến độ tuổi lần đầu QHTD nên có kết quả phù hợp với kết quả nghiên cứu này. Nhưng các nghiên cứu khác cho thấy đây là yếu tố nguy cơ lây nhiễm HPV như nghiên cứu của Đoàn Trọng Trung tuổi có QHTD lần đầu dưới 22 tuổi có nguy cơ ung thư CTC tăng 1,29 lần [50]. Theo Lê Thị Thanh Hà ghi nhận trước 18 tuổi tỷ lệ nhiễm HPV cao gần 3 lần so với phụ nữ QHTD sau 18 tuổi (OR: 2,91; 95%CI 1,5- 5,66) [10]. Kết quả của Bùi Thị Hồng Nhu tăng 2,53 lần ở phụ nữ QHTD lần đầu dưới 18 tuổi [30]. Theo Piana A tại Italy phụ nữ có quan hệ sớm (trước 18 tuổi) có liên quan đến tình trạng nhiễm HPV [123]. Vu L.T.H cho rằng nguy cơ tăng gấp 4 lần ở dưới 18 tuổi. Kết quả tương tự khi Castro FA [74] và Schluterman N.N [133] ghi nhận định độ tuổi giao hợp lần đầu quá sớm có nguy cơ lây nhiễm HPV cao hơn. Như vậy, tỷ lệ nhiễm HPV sẽ tăng khi phụ nữ QHTD sớm, nhưng chúng tôi chưa ghi nhận nên cần nghiên cứu rộng hơn về vấn đề này.

Những phụ nữ lập gia đình nhiều lần hoặc có số bạn tình nhiều là yếu tố nguy cơ lây nhiễm HPV và có nguy cơ mắc ung thư CTC hơn, do đây là sự lây nhiễm qua đường tình dục [67], [134]. Kết quả ghi nhận phụ nữ quan hệ với nhiều bạn tình ngoài chồng có nguy cơ nhiễm HPV so phụ nữ chỉ có chồng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ) (bảng 3.13), trong đó, các phụ nữ có nhiều hơn 1 bạn tình, nguy cơ lây nhiễm HPV tăng gấp 6 lần so với người không có bạn tình. Tương tự, bảng 3.14 ghi nhận sự liên quan số bạn tình của chồng phụ nữ với tình trạng nhiễm HPV, chồng có nhiều bạn tình có nguy cơ nhiễm HPV, với  $p < 0,05$ . Những phụ nữ có chồng không rõ bạn tình có nguy cơ bị nhiễm HPV cao gấp 3 lần so với phụ nữ có chồng không có bạn tình. Điều này một lần nữa cho thấy nguy cơ lây nhiễm HPV sẽ gia tăng khi người phụ nữ hoặc người chồng có nhiều bạn tình và nhiễm HPV là bệnh lây truyền qua đường tình dục. Tham khảo nghiên cứu khác về vấn đề này, nghiên cứu của Phạm Việt Thanh cho thấy phụ nữ mang thai trên 2 lần có nguy cơ nhiễm HPV tăng 1,7 lần so với dưới 2 lần. Nếu số bạn tình trên 4, tần suất ung thư CTC tăng từ 2- 8 lần so phụ nữ QHTD với 1 người [39]. Kết quả của

Trương Quang Vinh phụ nữ trên 5 con nguy cơ cao hơn so dưới 4 con [60], [61]. Theo Đoàn Trọng Trung ghi nhận số bạn tình trên 2 người có tỷ lệ mắc ung thư CTC cao hơn so với có 1 bạn tình [50]. Lê Thị Thanh Hà: Phụ nữ có trên 1 bạn tình có tỷ lệ nhiễm HPV cao gấp 3 lần so với chỉ có 1 bạn tình [10]. Đặc điểm này cũng được tìm thấy ở người chồng: Vũ Thị Nhung ghi nhận nguy cơ tăng 4,31 lần ở phụ nữ có chồng có nhiều bạn tình [33]. Phụ nữ có chồng có trên 15 bạn tình khác nhau có nguy cơ mắc ung thư CTC cao gấp 8 lần so với các phụ nữ khác [48]. Một đối tượng khác là gái mại dâm là những phụ nữ mà họ có mối QHTD với nhiều người là đối tượng có thể nhiễm HPV cao. Nghiên cứu của Hoàng Thị Thanh Huyền khảo sát 281 gái mại dâm tại miền Bắc Việt Nam cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV là 48,8%, với các týp HPV nguy cơ cao chiếm 67,6% [23]. Kết quả của Vu L.T.H người có trên 2 bạn tình, nguy cơ nhiễm HPV là 3,23 lần [143]. Tương tự, nghiên cứu của Lazcano-Ponce tại Mexico ghi nhận phụ nữ có bạn tình từ 2 người trở lên có nguy cơ cao về lây nhiễm HPV (7,1% ở nhóm có 1 bạn tình lên 28,3% trường hợp khi có trên 2 bạn tình) [109]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Liu S.S: Phụ nữ có QHTD với nhiều người nguy cơ nhiễm HPV tăng lên 2 lần [114]. Tại Pakistan, Raza SA nhận thấy nguy cơ tăng 3,3 lần với phụ nữ có trên 2 bạn tình, đặc biệt là phụ nữ có chồng quan hệ ngoài hôn nhân, nguy cơ còn tăng hơn nhiều (trên 4,4 lần) [125]. Kết quả của Alibegashvili T tại Georgia nguy cơ tăng 3,8 lần so với người có 1 bạn tình [63]. Tương tự nghiên cứu của Castro F A tại Chile [74] và kết quả của Piana A tại Italy [123]. Theo Leyh-Bannurah: Nguy cơ tăng khoảng 4 lần đối với phụ nữ có 3 bạn tình [112]. Ngoài ra, theo Schmeink CE, phụ nữ có trên 6 bạn tình, nguy cơ tăng gấp 6 lần khi có 1 bạn tình [134].

#### ***4.2.4.6. Phân bố nhiễm Human Papilloma virus với biện pháp tránh thai***

##### ***Đối với phụ nữ có sử dụng bao cao su:***

Để phòng ngừa các bệnh lây truyền qua đường tình dục, bao cao su là vật liệu được áp dụng đầu tiên và khuyến khích phụ nữ sử dụng khi có QHTD cũng như có tác dụng tránh thai. Nghiên cứu phỏng vấn 1490 trường hợp có 23,49% phụ nữ sử dụng bao cao su trong QHTD, trong đó, tỷ lệ sử dụng bao cao su thường xuyên

và không sử dụng thường xuyên có tỷ lệ gần tương đương nhau (45,43% sử dụng bao cao su thường xuyên và có 54,57% phụ nữ không sử dụng bao cao su thường xuyên). Đây là tỷ lệ tương đối thấp, vì có đến 76,51% trường hợp không dùng bao cao su trong sinh hoạt tình dục nên khả năng phòng ngừa bệnh lây truyền qua tình dục sẽ thấp nên nguy cơ lây nhiễm HPV sẽ cao hơn. Bảng 3.16 ghi nhận người phụ nữ không sử dụng bao cao su có tỷ lệ nhiễm HPV cao hơn so với phụ nữ có sử dụng bao cao su mà bị nhiễm HPV (79,8% so với 20,2%) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ , điều này có thể do số lượng dương tính với HPV không nhiều nên khi phân tích chưa ghi nhận mức ý nghĩa thống kê, qua đó, cho thấy việc có sử dụng bao cao su thường xuyên cũng không tránh được sự lây nhiễm HPV so với nhóm không sử dụng hoặc sử dụng bao cao su không thường xuyên. Như vậy, khi có quan hệ tình dục, phụ nữ và bạn tình có sử dụng bao cao su thường xuyên cũng không tránh được tình trạng lây nhiễm HPV, điều này cũng phù hợp vì sự lây nhiễm HPV có rất nhiều đường như quan hệ tình dục, tiếp xúc da kề da hoặc dùng đồ dùng cá nhân... tuy nhiên, với kết quả này cho thấy vai trò của bao cao su không còn quan trọng trong dự phòng lây nhiễm HPV, dù rằng tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có sử dụng bao cao su thấp hơn rất nhiều so với phụ nữ không sử dụng bao cao su (có đến 91 phụ nữ trong 99 người nhiễm HPV không có sử dụng bao cao su hoặc có sử dụng nhưng không thường xuyên so với 8 phụ nữ có sử dụng bao cao su thường xuyên). Theo nghiên cứu của Trần Thị Lợi, phụ nữ có sử dụng bao cao su thường xuyên, tỷ lệ nhiễm HPV là 5,32% chỉ bằng 1/2 so với người không sử dụng hoặc sử dụng bao cao su không thường xuyên ( $p < 0,05$ ), do đó, Trần Thị Lợi cho rằng, những người sử dụng bao cao su thường xuyên cũng không hoàn toàn tránh được nhiễm HPV [27]. Như vậy, các nghiên cứu ghi nhận bao cao su không có vai trò trong tình trạng phòng lây nhiễm HPV, vấn đề này có khác với biện pháp dự phòng lây truyền qua đường tình dục mà bao cao su có vai trò rất quan trọng để phòng chống bệnh này. Dù phụ nữ sử dụng bao cao su vẫn có nhiễm HPV nhưng khi sử dụng bao cao su thường xuyên góp phần làm giảm nhiễm HPV. Điều này phù

hợp với nhận định Trần Thị Lợi [26], [27]. Để làm giảm tỷ lệ nhiễm HPV nên khuyến khích phụ nữ thường xuyên sử dụng bao cao su vừa có tác dụng tránh được thai ngoài ý muốn, vừa giúp phòng chống bệnh lây truyền qua đường tình dục; trong đó có giảm tỷ lệ nhiễm HPV nên góp phần làm giảm được nguy cơ bị ung thư CTC là ung thư thường gặp ở người phụ nữ. Theo Y văn, sử dụng bao cao su thường xuyên giúp phòng ngừa các bệnh lây truyền qua đường tình dục nên giúp giảm tỷ lệ nhiễm HPV, giúp ngừa thai nhằm tránh được có thai ngoài ý muốn, do đó, bao cao su cần được ứng dụng rộng rãi và về lâu dài giúp giảm nguy cơ lây nhiễm HPV và ung thư CTC. Điều này được thể hiện ở nghiên cứu của Phạm T.H.A là khi dùng bao cao su giảm nguy cơ lây nhiễm khoảng 40% [121]; tương tự, Alibegashvili T tại Georgia ghi nhận phụ nữ không sử dụng bao cao su có nguy cơ lây nhiễm HPV cao hơn so với có sử dụng, khi đó, sử dụng bao cao su là yếu tố bảo vệ sự lây nhiễm này (giảm khoảng 50% ở trường hợp sử dụng bao cao su) [63].

***Đối với phụ nữ có sử dụng thuốc tránh thai:***

Kết quả nghiên cứu chưa ghi nhận được yếu tố này nhưng phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai có liên quan đến tình trạng nhiễm HPV và bệnh lý CTC [72]. Theo Lê Thị Thanh Hà: Khi thời gian sử dụng thuốc tránh thai nhiều năm tăng gấp 2 lần so người dùng dưới 1 năm [10]. Kết quả của Nguyễn Trọng Hiếu có nguy cơ tăng 3,2 lần ở nhóm có dùng thuốc tránh thai [12]. Phân tích của Bosch F.E: Phụ nữ từng sử dụng thuốc tránh thai tăng nguy cơ ung thư CTC là 1,47 lần, thời gian sử dụng càng lâu, nguy cơ càng tăng, khi sử dụng dưới 5 năm không có liên quan nhưng nếu sử dụng từ 5- 9 năm tăng 2,72 lần và tăng lên 4,48 lần khi dùng thuốc trên 10 năm [70]. Tương tự, Burchell A.N cho rằng tình trạng nhiễm HPV có liên quan đến việc sử dụng thuốc tránh thai [72]. Theo Marks M phụ nữ dùng thuốc tránh thai có tỷ lệ nhiễm HPV tăng 2 lần khi sử dụng trên 6 năm, nhưng phụ nữ dùng progestin đơn thuần chưa ghi nhận được mối liên quan đến nhiễm HPV [115].

***4.2.4.7. Phân bố tình trạng nhiễm Human Papilloma virus với hút thuốc lá***

Theo Y văn, hút thuốc lá được xem là yếu tố nguy cơ của ung thư CTC [61], vì khi hút thuốc lá sẽ làm suy giảm đáp ứng miễn dịch tại CTC, có tác động trực

tiếp đến gen ung thư nên thuốc lá được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng độc lập, làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm HPV tồn tại dài lâu và dẫn đến tổn thương tiền ung thư, ung thư CTC nên chúng tôi quan tâm đến yếu tố này, trong đó, vấn đề chúng tôi ghi nhận là hút thuốc lá thụ động ở phụ nữ do hít phải khói thuốc lá từ người chồng, người thân hoặc những người xung quanh. Kết quả cho thấy chỉ có 35,17% trường hợp không có hút thuốc cả vợ và chồng nên có nhiều phụ nữ và chồng hút thuốc lá, trong đó, có 63,76% người nam hút thuốc và có thể góp phần cho người vợ hút thuốc thụ động từ người chồng dù rằng phụ nữ tự hút thuốc là 9 người chiếm 0,6%. Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Lợi ghi nhận phụ nữ có hút thuốc lá, tỷ lệ nhiễm HPV là 30%, cao gấp 3 lần so với phụ nữ không hút [27]. Kết quả phụ nữ có chồng hút thuốc lá là 10,25% bị nhiễm HPV, phụ nữ mà cả hai vợ chồng đều không hút thuốc lá là 10,68%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận được liên quan giữa hút thuốc lá với tình trạng nhiễm HPV (bảng 3.18), nhưng phụ nữ có hút hoặc hút thuốc lá thụ động từ chồng có tỷ lệ nhiễm HPV (62/99 phụ nữ) cao hơn nhóm phụ nữ và chồng không hút thuốc lá (37/99 trường hợp). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Piana A, thực hiện tại Italy [123], Piana chưa ghi nhận được mối liên quan này nhưng theo Trần Thị Lợi là tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ có hút thuốc lá cao gấp 3 lần so với phụ nữ không hút thuốc lá [27]; tương tự những phụ nữ có chồng hút thuốc lá cũng tăng nguy cơ lây nhiễm HPV, đây là vấn đề cần được quan tâm vì phần lớn phụ nữ Việt Nam không hút thuốc lá, thường hút thuốc lá thụ động. Kết quả của Marks M phụ nữ hút thuốc có tỷ lệ nhiễm HPV và ung thư CTC tăng [115], kết quả của Siera-Torres khi hút thuốc và thời gian hút kéo dài trên 15 năm (tăng trên 7 lần) [135]. Một nghiên cứu khác của Tran, L.T.H: Phụ nữ hút thuốc lá có nguy cơ tăng 24 lần [138]; nghiên cứu của Schmeink cho thấy phụ nữ có hút thuốc lá có nguy cơ nhiễm HPV cao 2 lần so với không hút thuốc lá [134]. Phân tích của Bosch F.X nguy cơ này tăng lên 2 lần khi có hút thuốc lá [70]. Theo Marks M: Phụ nữ hút thuốc có tỷ lệ nhiễm HPV tăng hơn so với không có hút thuốc [115]. Nghiên cứu Sierra C.H: Hút thuốc lá nguy cơ ung thư CTC tăng 2 lần, nếu hút trên 15 năm, tăng hơn nhiều (từ 4 đến 7,7 lần) [135]. Hiện

tại, phụ nữ đang hút thuốc lá nguy cơ tăng 1,87 lần [134] nhưng phân tích của Bosch A.N: Ảnh hưởng của hút thuốc lá với tình trạng nhiễm HPV chưa rõ ràng [72]. Có sự khác biệt này có thể do phụ nữ Cần Thơ nói riêng và phụ nữ Việt Nam phần lớn không hút thuốc lá: Trần Thị Lợi có 6 phụ nữ/ 1550 người có hút thuốc lá [27]; nghiên cứu của chúng tôi có 9 trường hợp hút thuốc lá; còn lại các phụ nữ chủ yếu hút thuốc lá thụ động từ chồng hoặc những người xung quanh. Qua các kết quả đó, phụ nữ Việt Nam rất ít hút thuốc lá nhưng họ thường hút thuốc lá thụ động từ người xung quanh, từ chồng và gia đình họ.

#### ***4.2.4.8. Phân bố tình trạng nhiễm Human Papilloma virus với đặc điểm lâm sàng***

Chúng tôi chưa ghi nhận đặc điểm lâm sàng của bệnh lý CTC liên quan đến khả năng lây nhiễm HPV, tuy nhiên, phụ nữ viêm âm đạo hoặc có tổn thương CTC nghi ngờ ung thư có tần suất nhiễm HPV khá cao so với phụ nữ CTC bình thường hoặc các tổn thương CTC khác (bảng 3.19). Qua kết quả này cho thấy các biểu hiện lâm sàng không phản ánh được tình trạng lây nhiễm mà chỉ có thể biết thông qua thực hiện các xét nghiệm HPV đặc thù. Điều này phù hợp với quá trình gây bệnh của HPV: DNA HPV gắn kết vào DNA của tế bào ký chủ thông qua các sang thương tại CTC, các gen của HPV sẽ hoạt động và làm bất hoại gen của tế bào ký chủ nên tế bào CTC do tích lũy DNA hư sẽ không còn khả năng sửa chữa hay không còn khả năng gây chết tế bào theo chương trình. Do đó, tế bào sẽ đi vào hết chu kỳ này đến chu kỳ khác [64]. Sự mất chức năng chu kỳ tế bào và sự bất ổn định về gen của tế bào chủ bị nhiễm gen E6 và E7 của HPV sẽ làm cho tế bào trở nên bất tử và không ngừng tăng trưởng, cuối cùng tạo ra khối u ác tính. Quá trình này đòi hỏi có thời gian dài để HPV tồn tại lâu dài, gây ra những rối loạn sinh sản tế bào, tạo ra những tổn thương từ tân sinh trong biểu mô mức độ nhẹ, đến trung bình, nặng rồi ung thư CTC. Khi tế bào bất thường chiếm toàn bộ các lớp tế bào biểu mô lát (CIN III, ung thư tại chỗ) sẽ có khả năng phát triển lan rộng khỏi màng đáy vào các lớp sâu hơn biểu mô lát và hình thành ung thư CTC giai đoạn xâm lấn. Tổn thương tiền ung thư hay ung thư CTC cần có một thời gian dài phát triển tại biểu mô và tại chỗ CTC. Khoảng thời gian trung bình cho sự tiến triển

này khoảng 10- 20 năm. Đây chính là sự thuận lợi cho việc tầm soát ung thư CTC, giúp phát hiện sớm và điều trị những tổn thương tiền ung thư CTC [64]. Ngoài ra, cơ thể có sức đề kháng tốt, yếu tố miễn dịch tốt sẽ góp phần làm cho HPV không tồn tại. Do đó, đặc điểm lâm sàng không phản ánh được sự lây nhiễm HPV.

#### **4.2.4.9. Phân bố tình trạng nhiễm Human Papilloma virus với cận lâm sàng**

Nghiên cứu thực hiện các phương pháp tầm soát bệnh lý CTC như tế bào CTC (Pap's), VIA, soi CTC khi có bất thường và thực hiện sinh thiết CTC. Qua đó, tại bảng 3.20 chúng tôi ghi nhận Pap's bình thường và bất thường với tình trạng lây nhiễm HPV và bảng 3.21 với kết quả VIA cho thấy phương pháp tầm soát bệnh lý CTC với xét nghiệm HPV không có liên quan với nhau ( $p>0,05$ ) nhưng VIA có phát hiện các tổn thương bất thường CTC nhiều hơn so với Pap's, điều này có thể do tổn thương CTC khi có sự lây nhiễm HPV có sự tăng sinh các tế bào CTC làm cho lượng protein trong tế bào tăng nhiều nên biểu mô CTC sẽ bắt màu trắng với acid acetic và từ đó phát hiện nhiều hình ảnh trắng hơn. Do đó, khi có Chumworathayi Bandit khi dùng VIA để tầm soát tổn thương CTC nếu phát hiện bất thường CTC điều trị bằng áp lạnh với thành công là 85,5% sau 1 năm [78], [79]. Ngoài ra, Sankaranarayanan R. cho rằng khi phối hợp 2 phương pháp tầm soát và điều trị trong lần khám đầu tiên góp phần làm giảm tần suất và tử suất tử vong của ung thư CTC [128]. Điều này phù hợp với điều kiện kinh tế, nguồn lực y tế nghèo tại nước đang phát triển như Việt Nam [86], [89], [92], [137].

Đối với Pap's là phương pháp được dùng để tầm soát tổn thương CTC từ lâu và góp phần giảm tỷ lệ tử vong do ung thư CTC, tuy nhiên, nguyên nhân gây ung thư CTC là do HPV [1], [118], [131] là virus được phân lập bằng kỹ thuật sinh học phân tử, là xét nghiệm khó khăn và thực hiện tại các cơ sở y tế chuyên khoa nên vai trò của Pap's vẫn còn tại các nơi có nguồn lực y tế kém, quốc gia đang phát triển [87], [137]. Pap's có thể phát hiện trường hợp nhiễm HPV thông qua sự hiện tế bào rỗng, nghịch sản CTC nhưng tổn thương cần nhiều hơn, nhà giải phẫu bệnh phải đọc cẩn thận mới phát hiện được các tổn thương này [68], [130], [137]. Điều này có thể do quá trình diễn tiến của bệnh lý phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch cơ thể và



các yếu tố nguy cơ kèm theo cũng như khi nhiễm HPV phải có thời gian gây nên các biến đổi tế bào CTC, do đó, khi kết quả Pap's bất thường, tổn thương càng nặng, khả năng nhiễm HPV càng nhiều. Điều này nhận thấy ở kết quả của Cung Thị Thu Thủy: Pap's có tổn thương tiền ung thư (LSIL, HSIL), tỷ lệ nhiễm HPV cũng tăng thêm (LSIL là 64,7%, HSIL là 78,6%, ung thư CTC là 100% khi [44]), qua đó, giúp nhận định đúng hơn về tình trạng nhiễm HPV khi Pap's bất thường. Tuy nhiên, kết quả này ghi nhận trường hợp tế bào CTC bất thường có nguy cơ lây nhiễm HPV cao nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa, có lẽ chúng tôi có rất ít trường hợp có Pap's bất thường (có 6 trường hợp trong 1490 phụ nữ so với 99 phụ nữ nhiễm HPV); điều này là phù hợp vì tổn thương CTC có thể phát hiện qua Pap's khi có sự biến đổi tế bào nhưng nghiên cứu này cắt ngang mô tả tại một thời điểm nên chưa ghi nhận liên quan của Pap's với HPV mà cần có nghiên cứu khác theo dõi diễn tiến của HPV với sự thay đổi tế bào. Tương tự, kết quả VIA dương tính đạt được trong nghiên cứu này cũng phản ánh vấn đề trên.

Đánh giá về giá trị của VIA, Pap's trong tầm soát HPV, nghiên cứu của Trần Thị Lợi cho thấy VIA và Pap's có độ nhạy để phát hiện HPV thấp nhưng có độ đặc hiệu cao, và khi kết hợp 2 phương pháp này sẽ tăng về độ nhạy nhưng cũng không thể tầm soát được HPV nên tác giả cho rằng VIA và Pap's không phải là phương tiện dùng để tầm soát tình trạng lây nhiễm HPV trong cộng đồng [26], [27], điều này là phù hợp với chương trình tầm soát ung thư CTC có thể sử dụng VIA, Pap's. Kết quả của Vũ Thị Nhung cho thấy Pap's và giải phẫu bệnh lý không phát hiện được tình trạng nhiễm HPV [32], [33], [34]. Tuy nhiên, Trần Hoàng Nguyệt Minh ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu của VIA so với HPV là 66,7% và 85,1%, có sự khác biệt này là khi tổn thương có HPV sẽ tăng sinh mạch máu, lượng protein trong tế bào tăng. Do đó, tác giả cho rằng có thể dùng VIA để tầm soát HPV [29]. Do đó, việc phát hiện HPV chỉ nên dùng kỹ thuật sinh học phân tử để xác định HPV, còn các phương pháp tầm soát khác không phát hiện được HPV mà giúp phát hiện tổn thương CTC để có hướng chẩn đoán bệnh lý CTC và điều trị thích hợp.

### 4.3. MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM, ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG BẰNG ÁP LẠNH TẠI CẦN THƠ

#### 4.3.1. Chẩn đoán bệnh lý cổ tử cung qua lâm sàng và cận lâm sàng

##### 4.3.1.1. Chẩn đoán lâm sàng

Triệu chứng cơ năng hoặc thực thể trong bệnh lý tiền ung thư- ung thư CTC không có rõ ràng, phần lớn là phát hiện khám định kỳ hoặc qua chương trình tầm soát tại cộng đồng. Đối với nghiên cứu này được thực hiện tại cộng đồng phụ nữ thành phố Cần Thơ, các đối tượng nghiên cứu được chọn ngẫu nhiên của danh sách phụ nữ Cần Thơ theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn nên có thể họ sẽ không có triệu chứng cơ năng của tổn thương CTC, do đó, khi hỏi về các dấu hiệu như ngứa âm hộ- âm đạo, ngứa hậu môn sinh dục ngoài, dịch tiết âm đạo, loét hoặc đau bụng dưới, đau- chảy máu khi giao hợp hoặc chảy máu bất thường... phần lớn các phụ nữ tham gia không có dấu hiệu bất thường trên nhưng kết quả của Trương Quang Vinh có 14% trường hợp tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC được phát hiện khám sức khỏe định kỳ [60], [61]. Như vậy, khi những phụ nữ có bệnh lý mới đến khám nên thường biểu hiện lâm sàng rõ ràng như chảy máu sau giao hợp, dịch tiết âm đạo rất hôi. Đối với các phụ nữ có thói quen khám phụ khoa định kỳ mới có thể phát hiện các bất thường sớm để có hướng chẩn đoán và điều trị kịp thời. Nếu phát hiện muộn thường là các bất thường khá rõ tại CTC nên vấn đề điều trị khó khăn và phức tạp hơn, qua đó, việc tầm soát bệnh lý CTC bằng các phương pháp Pap's, VIA, HPV, soi CTC,... là vấn đề cần thiết và cần nhân rộng hơn tại các tuyến y tế cơ sở.

**Triệu chứng thực thể:** Bảng 3.22, có 73,29% phụ nữ có CTC bình thường; lộ tuyến CTC là 22,42%; 1,74% bị polype CTC, 1,21% viêm âm đạo, viêm ống CTC là 0,94% và 6 phụ nữ nghi ngờ ung thư (0,4%). Qua đó, chúng tôi ghi nhận phần lớn các phụ nữ bình thường, điều này phù hợp với các nghiên cứu cộng đồng vì các đối tượng tham gia nghiên cứu rất ít có vấn đề sức khỏe sinh sản; kết quả có 0,4% phụ nữ khám ghi nhận là ung thư CTC. Các dấu hiệu như lộ tuyến CTC, polype CTC là những triệu chứng không rõ ràng trong bệnh lý tiền ung thư CTC vì viêm âm đạo cổ trong cũng có dấu hiệu này. Kết quả này phù hợp với nhận định của Trương Quang

Vinh thực hiện ở phụ nữ có Pap's bất thường có 58,7% trường hợp viêm lộ tuyến CTC [60], [61]. Tương tự, Lê Minh Toàn ghi nhận lộ tuyến là 41,29% trên lâm sàng và khi soi CTC là 47,26% [46]. Do đó, việc phát hiện bệnh lý tiền ung thư và ung thư CTC qua khám lâm sàng rất ít nên cần cận lâm sàng để giúp tầm soát và phát hiện bệnh lý tiềm ẩn này. Tuy nhiên, kết quả có 22,42% phụ nữ có lộ tuyến CTC là tỷ lệ khá cao khi thực hiện nghiên cứu tại cộng đồng, nếu tại bệnh viện, lộ tuyến gặp nhiều hơn (kết quả của Lê Minh Toàn là 41,29% [46]). Ngoài ra, lộ tuyến được xem là triệu chứng không đặc hiệu, có thể gặp ở nhóm lành tính hoặc ác tính. Theo Matiluko AF cho rằng tân sinh trong biểu mô CTC và nhiễm HPV là các bệnh lý có liên quan đến lộ tuyến CTC. Do đó, bác sĩ lâm sàng cần xem lộ tuyến CTC là triệu chứng nguy cơ của bệnh lý tiền ung thư và ung thư CTC để chẩn đoán và điều trị.

#### **Phân bố bệnh lý cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic**

Quan sát CTC bằng mắt thường sau khi bôi acid acetic (VIA) trong tầm soát ung thư CTC dựa trên nguyên tắc là biểu mô bất thường sẽ bắt màu trắng với acid acetic. VIA là phương pháp đơn giản, rẻ tiền và dễ thực hiện, có thể áp dụng rộng rãi ở các tuyến, thực hiện nhiều lần để kiểm chứng kết quả nhưng không thể đối chiếu kết quả nhưng có kết quả khả quan trong phát hiện bệnh lý CTC [2], [86], [87]. Tại bảng 3.23. VIA dương tính là 8,99%. Kết quả này so với kết quả của tế bào CTC trong nghiên cứu này có tỷ lệ cao hơn (Pap's là 0,4%). Qua đó, chúng tôi nhận thấy VIA có thể phát hiện được nhiều trường hợp bất thường hơn so với Pap's vì VIA có độ nhạy, độ đặc hiệu tương đối cao hơn. Độ nhạy trong các nghiên cứu của VIA từ 73% trở lên và độ đặc hiệu là trên 90% so với độ nhạy của Pap's là không đạt được 50%. Tham khảo các nghiên cứu trong nước, cho thấy tỷ lệ phát hiện bất thường qua VIA là khá cao như nghiên cứu của Trần Hoàng Nguyệt Minh có 14,8% trường hợp VIA dương trở lên [29]. Tại TPHCM, kết quả về VIA của Trần Thị Lợi là 18,84% dương tính ở phụ nữ khi thực hiện nghiên cứu tại cộng đồng [27] Kết quả của Fallala M.S tại Zimbabwe là 10,8% [92]. Các nghiên cứu này có kết quả cao hơn so với kết quả của chúng tôi. Lê Minh Toàn cho rằng VIA là phương pháp mang lại hiệu quả trong sàng lọc ung thư CTC tại cộng đồng [46].

Nhận định này phù hợp với kết quả của Almonte M. ở Peru phát hiện VIA bất thường là 24,2% [65], nghiên cứu Dartell M.A tại Tanzania ghi nhận VIA bất thường là 4,5% và khi có Pap's bất thường- VIA phát hiện được 70,8% trường hợp; 93% phụ nữ nhiễm HPV khi VIA dương tính, ngoài ra, độ nhạy và độ đặc hiệu của VIA trong phát hiện bất thường CTC tương đối cao khi mức độ tổn thương CTC càng lớn [66], [83]. Kết quả của Horo A.G có 5,9% phụ VIA dương tính [101]. Tại Lào, Phongsavan K ghi nhận 7% VIA dương tính [122]. Như vậy, kết quả của chúng tôi cao hơn. Do đó, tỷ lệ VIA dương tính ở các khu vực trong nước và nước ngoài có khác nhau, có sự khác nhau này là do đối tượng được chọn thực hiện tại bệnh viện, hoặc ở cộng đồng dân cư. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho rằng, VIA là phương pháp có giá trị cao trong tầm soát ung thư CTC, đơn giản, rẻ tiền và dễ thực hiện [46], [51], [101], đặc biệt là những quốc gia có điều kiện kinh tế đang phát triển nên gặp nhiều khó khăn về tài chính, kỹ thuật chẩn đoán, nguồn lực y tế không đầy đủ nên VIA có thể giúp phát hiện, sàng lọc các trường hợp nghi ngờ bệnh lý CTC để giúp đối tượng nguy cơ có thể thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán cao hơn ở các cơ sở y tế chuyên khoa nhằm phát hiện và điều trị sớm các bất thường CTC tại tuyến chuyên khoa. Đồng thời, khi phát hiện các VIA bất thường, cơ sở y tế có máy áp lạnh CTC có thể thực hiện điều trị tổn thương tiền ung thư CTC và theo dõi sau điều trị bằng VIA, tế bào CTC [120], [122], [128], [140]. Chính những lợi ích của VIA, từ cuối năm 2011, Bộ Y tế cho phép sử dụng quan sát CTC bằng mắt thường sau khi bôi acid acetic (VIA) trong tầm soát ung thư CTC [2].

#### **4.3.1.2. Cận lâm sàng**

##### **Phân bố bệnh lý cổ tử cung qua tế bào cổ tử cung**

Tế bào cổ tử cung (Pap's) là phương pháp áp dụng rộng rãi trong tầm soát bệnh lý CTC [2], là phương pháp đơn giản, rẻ tiền, dễ thực hiện và mang lại hiệu quả nhất định trong tầm soát bệnh lý CTC. Nghiên cứu thực hiện Pap's cho 1.490 phụ nữ ghi nhận có 6 trường hợp bất thường, chiếm 0,4%. Do đó, phụ nữ Cần Thơ có tỷ lệ bất thường CTC qua Pap's thấp và phù hợp với tình hình tầm soát bệnh lý CTC vì hằng năm các phụ nữ Cần Thơ được khám sàng lọc Pap's miễn phí tại các

Trạm Y tế. Khi đó, nếu có những trường hợp có bất thường bất thường về bệnh lý CTC như tiền ung thư hoặc ung thư CTC sẽ được gửi lên các tuyến cao hơn để thực hiện kế hoạch điều trị bệnh lý tiền ung thư và ung thư CTC nên với kết quả của nghiên cứu này (0,4%) là phù hợp trong điều kiện tầm soát ung thư CTC. Do đó, kết quả đạt được của nghiên cứu sẽ là tỷ lệ mới mắc của cộng đồng thành phố Cần Thơ. Kết quả này tương đương với tỷ lệ phát hiện trước đây, tế bào CTC bất thường dao động 0,2% đến 13%.

**Bảng 4.6. Tỷ lệ tế bào cổ tử cung bất thường tại Việt Nam**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Năm</b>	<b>Địa điểm</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Phạm Việt Thanh [38]	2006	TPHCM	1,33
Cao Thị Kim Chúc [5]	2009	Da Liễu HN	5,67
Phạm Hồng Vân [53]	2009	Tây Ninh	6,04
Lê Quang Vinh [56]	2010	Phụ Sản Trung ương	12,3
Trần Hoàng Nguyệt Minh [29]	2011	Huế	4,3
Nguyễn Kim Thanh Lan [25]	2011	Tiền Giang	2,3
Nguyễn Duy Tài [36]	2012	Cần Giờ	0,67
Lê Quang Vinh [57]	2012	Việt Nam	9,1
Nguyễn Ngọc Hùng [16]	2012	Hải Phòng	12,7
Trịnh Quang Diện [7]	2014	Hà Nam	4,71
Trần Thị Liên Hương [18]	2014	Khánh Hòa	0,2
<b>Lâm Đức Tâm</b>	2016	Cần Thơ	0,4

Qua bảng 4.6. cho thấy, tỷ lệ bất thường CTC qua sàng lọc bằng tế bào CTC đang có xu hướng giảm dần theo các năm, lý giải kết quả này là do Pap's được áp dụng nhiều năm và thường xuyên để tầm soát ung thư CTC trong chương trình Phòng chống Ung thư Quốc gia nên khi có trường hợp bất thường CTC sẽ được điều trị sớm nhằm giảm nguy cơ ung thư CTC. Kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu sàng lọc ung thư CTC khác trên thế giới như Cathro H.P ghi nhận tỷ lệ Pap's bất thường là 4,1% [73]. Tại Iran, Eghbali S.S ghi nhận 5% phụ nữ có Pap's

bất thường [91]. Tỷ lệ Pap's bất thường của Depuydr CE là 2,54% [88] và có 3,33% phụ nữ ở nghiên cứu của Vu L.T.H [141], [142]. Như vậy, kết quả tầm soát tổn thương CTC tại Cần Thơ thấp hơn các nghiên cứu trước đây, điều này có thể do chương trình tầm soát bệnh lý CTC được thực hiện mỗi năm tại Cần Thơ nói riêng và Việt Nam cũng như trên thế giới nói chung, tế bào CTC mang hiệu quả nhất định, khi phát hiện bất thường CTC, các trạm y tế tư vấn bệnh nhân đến cơ sở y tế khám chẩn đoán và điều trị kịp thời để giảm tỷ lệ ung thư CTC của Việt Nam và thế giới, ngoài ra, sự khác biệt về tỷ lệ Pap's bất thường do sự khác nhau về địa lý, dịch tễ học từng vùng, địa phương, đối tượng tham gia... nhưng các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bất thường tế bào CTC đang có xu hướng giảm trong thời gian gần đây.

**Phân bố bệnh lý qua soi cổ tử cung và sinh thiết cổ tử cung:** Đánh giá tình trạng bệnh lý CTC qua soi CTC: Đối với các trường hợp bất thường qua VIA, Pap's đều được chúng tôi mời về Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ, Bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ tiếp tục chẩn đoán để có hướng điều trị tiếp theo khi có kết quả bất thường. Qua đó, có 44 trường hợp đồng ý tiếp tục tham gia điều trị, khi đó, chúng tôi tiến hành soi CTC và sinh thiết CTC để có chẩn đoán phù hợp. Kết quả tại bảng 3.25 ghi nhận hình ảnh soi CTC bất thường (gồm vết trắng, chấm đốm, mạch máu bất thường...), chiếm tỷ lệ 63,64%. Còn lại là 16 trường hợp soi CTC bình thường, chiếm 36,36%. Soi CTC là phương pháp chẩn đoán nhưng chưa phải là phương pháp chẩn đoán xác định nên chúng tôi nhằm đánh giá lại các tổn thương CTC, 44 bệnh nhân đều được thực hiện sinh thiết CTC để chẩn đoán xác định. Kết quả sinh thiết tại bảng 3.26 phần lớn bệnh nhân có viêm mạn tính CTC, 3 trường hợp condyloma, chiếm 6,82%, đây là hình thái được xem như CIN I. Qua đó, phụ nữ Cần Thơ được phát hiện tổn thương tiền ung thư và ung thư CTC không nhiều, có được kết quả này là do thành phố Cần Thơ thực hiện chương trình tầm soát bệnh lý CTC có hiệu quả, hằng năm phụ nữ được thực hiện Pap's tại Trạm Y tế địa phương nên khi phát hiện bất thường sẽ gửi đến Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ khám và điều trị tiếp, các trường hợp bình thường sẽ được khám và theo dõi tiếp tục trong thời gian tới nên khi thực hiện nghiên cứu này, chúng tôi có kết quả bình

thường, chủ yếu là viêm mạn tính CTC và có vài trường hợp là condyloma do HPV. Nghiên cứu của Cung Thị Thu Thủy tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương khi soi CTC ở phụ nữ tế bào CTC bất thường, tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần theo mức độ nặng của kết quả soi nên khi có soi CTC bất thường khả năng nhiễm HPV càng cao: HPV dương tính ở nhóm soi CTC bất thường là 62,4% tăng lên 100% khi soi nghi ngờ ung thư CTC [44]. Theo Guan P. tỷ lệ nhiễm HPV tăng dần ở phụ nữ có tổn thương CTC từ viêm nhiễm đến tiền ung thư và ung thư CTC [97].

#### **4.3.2. Đánh giá kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh tại thành phố Cần Thơ**

##### **4.3.2.1. Tỷ lệ khỏi bệnh theo thời gian**

Áp lạnh là phương pháp phá hủy lớp tế bào bề mặt CTC bằng cách tinh thể hóa các phân tử nước trong tế bào và từ đó gây biến đổi lý hóa tế bào. Là phương pháp chỉ định cho trường hợp có tổn thương tiền ung thư CTC như CIN I, II, III hoặc tổn thương CTC có VIA (+) khi tổn thương không nghi ngờ ung thư hoặc kích thước dưới 75% CTC; không lan đến thành âm đạo hoặc lan vào ống CTC vượt quá diện áp lạnh, không vượt quá 2 milimet ra ngoài đường kính của đầu áp lạnh [103]. Theo Y văn, cơ chế diệt tuyến áp lạnh gây lạnh áp vào diện tổn thương để làm cho nước ở trong tế bào kết tinh lại, nhiệt độ hạ thấp đột ngột và ở mức độ rất thấp, nước trong tế bào bị đóng băng tạo thành các tinh thể, tế bào bị mất nước gây rối loạn chuyển hóa trong tế bào. Mặt khác, khi bị lạnh ở nhiệt độ quá thấp, sự đông vón protein làm thay đổi cấu trúc lipoprotein của màng tế bào, sự đông lạnh đột ngột gây nên tắc nghẽn mạch máu nên tế bào bị tiêu diệt. Hiệu quả áp lạnh tốt nhất khi nhiệt độ xuống  $-20^{\circ}\text{C}$  đến  $-30^{\circ}\text{C}$  [14],[113], [114] và dùng phương pháp áp lạnh kép “freeze-thaw-freeze” [75], [103]. Kết quả là phá hủy toàn bộ số tế bào bề mặt của biểu mô CTC.

Qua bảng 3.29 cho thấy: Trong 44 phụ nữ đồng ý điều trị và theo dõi sau 12 tháng điều trị, chúng tôi có tỷ lệ điều trị khỏi tăng dần theo thời gian theo dõi, tỷ lệ khỏi đạt từ 95,45% ở 3 tháng sau điều trị đến 100% sau sáu tháng theo dõi. Ở thời điểm 3 tháng sau điều trị là thời gian mà chúng tôi chọn để đánh giá sự thành công

chung cho mẫu vì qua theo dõi bệnh nhân đi khám định kỳ sau áp lạnh với các dấu hiệu lâm sàng, xem VIA, xét nghiệm tế bào CTC, soi CTC, chúng tôi nhận thấy quá trình hoại tử, tái tạo tổ chức của CTC diễn ra trong khoảng 12 tuần và quá trình này trải qua hai giai đoạn: Giai đoạn xuất tiết hoại tử, giai đoạn bong vảy và tái tạo tổ chức. Trong đó giai đoạn xuất huyết hoại tử bắt đầu ngay sau khi áp lạnh và kéo dài khoảng 1- 2 tuần. Giai đoạn tái tạo tổ chức kéo dài từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 12, một số ít trường hợp kéo dài trên 12 tuần nên thời gian này là thời gian mà chúng tôi có thể theo dõi và đánh giá kết quả điều trị cho bệnh nhân có tổn thương CTC bằng phương pháp áp lạnh [14], [28], [144]. Tiêu chuẩn chẩn đoán khỏi của chúng tôi là dựa vào khả năng tái tạo hoàn toàn của tổn thương được điều trị về lâm sàng như CTC tron láng, màu hồng nhạt ở CTC, có khí hư sinh lý, tế bào CTC bình thường, VIA âm tính... Do đó, tỷ lệ điều trị khỏi tăng dần theo thời gian theo dõi, tỷ lệ khỏi đạt từ 95,45% ở 3 tháng sau điều trị đến 100% sau sáu tháng theo dõi. Đến 12 tháng sau điều trị, chúng tôi đánh giá lại chưa ghi nhận các bất thường tổn thương CTC. Với kết quả đó, chúng tôi nhận thấy hiệu quả của điều trị áp lạnh khá cao, có thể áp dụng lâu dài tại Bệnh viện. Với kết quả này, phương pháp áp lạnh có kết quả rất khả quan cho việc điều trị tổn thương CTC tại Bệnh viện Phụ Sản thành phố Cần Thơ, là bệnh viện tuyến chuyên khoa được thành lập vào năm 2014 trên cơ sở tách ra từ Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ với điều kiện cơ sở vật chất phục vụ chăm sóc sức khỏe còn khó khăn, nghèo nàn. Phương pháp áp lạnh chứng minh là một phương pháp hiệu quả của điều trị tổn thương tiền xâm lấn, tỷ lệ thành công từ 86% đến 96% [75], [79], [89] nhưng tỷ lệ thành công phụ thuộc vào tình trạng tổn thương CTC, kích thước của diện tổn thương cũng như tuyến nằm trong ống CTC. Tỷ lệ thất bại cao thường gặp là tổn thương CIN III, diện tổn thương khắp CTC thất bại khoảng 42%; có 27% trường hợp thất bại nếu tổn thương các tuyến của buồng tử cung [14]. Do đó, kết quả của chúng tôi thực hiện tại Cần Thơ là thành công đáng ghi nhận và là kết quả bước đầu cho việc điều trị tổn thương CTC tại Bệnh viện.

Tham khảo nghiên cứu của Hồ Thị Phương Thảo ghi nhận tỷ lệ thành công trong điều trị tổn thương CTC bằng áp lạnh có 97,4% khỏi bệnh, kết quả điều trị



khá là 1,3%, kém là 1,3 %. Trong đó, tỷ lệ khỏi bệnh sau 1 lần điều trị là 98,1%, tỷ lệ khỏi bệnh 2 lần điều trị là 100% [42]. Theo Lê Minh Toàn, tỷ lệ khỏi bệnh sau 1 lần áp lạnh là 89,2%, khỏi bệnh sau 2 lần là 99,1% và tỷ lệ thất bại là 0,9% [47]. Nghiên cứu của Vương Tiến Hòa, thành công sau đốt lần đầu là 98% [14]. Tương tự, tỷ lệ thành công khi điều trị tổn thương tiền ung thư CTC bằng áp lạnh của Hoàng Việt ghi nhận là 81% ở mức độ tốt và mức độ khá là 19% [55]. Kết quả của Lewis KDC tại Kenya tỷ lệ thành công là 87,5% nhưng tùy thuộc vào tổn thương tiền ung thư như CIN I là 81,4%, 71,4% khi bệnh nhân bị CIN II và chỉ có 68% khi là CIN III [111]. Tham khảo phân tích của Castro Wendy [75], Jacob M [103], Kamar N. [107]. ghi nhận tỷ lệ thành công của áp lạnh điều trị tổn thương CTC dao động từ 76% đến 94,6% tùy thuộc vào mức độ tổn thương CTC, nếu CIN I, tỷ lệ thành công cao từ 90,9% đến 100%, 75%- 95,9% khi CIN II và CIN III là 71% đến 91,7% [75]. Một phân tích tổng quan khác ghi nhận kết quả tương tự, tỷ lệ thành công ở CIN I là 94%, 92% CIN II, CIN III là 85%. Biến chứng do áp lạnh không nhiều, chủ yếu là đau ngay khi thực hiện thủ thuật, dịch tiết âm đạo kéo dài, rất ít gặp chảy máu, nhiễm trùng, hoặc đau vùng chậu mạn tính [129]. Do đó, áp lạnh là phương pháp điều trị tổn thương CTC được áp dụng ở quốc gia có nguồn lực y tế còn nhiều hạn chế mà là phương pháp an toàn, dễ thực hiện và được sự chấp nhận của bệnh nhân [103], [111], [116], [120]. Đồng thời, các tác giả cho rằng phối hợp phương pháp tầm soát (VIA+ Pap's) sẽ phát hiện bất thường có thể dùng áp lạnh điều trị ngay nhằm giảm chi phí, thời gian mà vẫn đạt hiệu quả, an toàn và tiện ích [78], [79], [86], [120], [130].

Liên quan đến tuổi của bệnh nhân điều trị áp lạnh cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh tập trung nhiều nhóm phụ nữ trên 35 tuổi (73,81%), nhóm dưới 35 tuổi có 26,19%, và có trường hợp kết quả khá, chiếm 50%; đây là những bệnh nhân được điều trị lần 2 sau tái khám lúc 4 tuần, nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Tham khảo nghiên cứu của Hồ Thị Phương Thảo ghi nhận tỷ lệ khỏi bệnh tập trung nhiều nhóm trẻ tuổi, trong đó, nhóm 20- 30 tuổi, là 100% [42]. 97,8% ở phụ nữ từ 31- 40 tuổi. Nhóm tuổi từ 41- 50 là 93,4%. Như vậy kết quả này có khác với nghiên cứu

chúng tôi có thể do đối tượng tham gia không nhiều nên chúng tôi phân nhóm nhỏ hơn, nhưng nhìn chung tỷ lệ khỏi khá cao, đồng thời nhiều nghiên cứu cho rằng tỷ lệ khỏi bệnh sau áp lạnh trong điều trị các tổn thương CTC không liên quan đến tuổi và từng loại tổn thương theo chẩn đoán giải phẫu bệnh lý mà có liên quan đến đường kính tổn thương, nếu đường kính tổn thương càng lớn, tỷ lệ khỏi bệnh càng thấp, ngược lại đường kính tổn thương càng nhỏ, tỷ lệ khỏi bệnh càng cao. Do đó, chúng tôi cho rằng phương pháp áp lạnh có thể áp dụng cho nhiều lứa tuổi khác nhau nếu có chỉ định thực hiện điều trị bằng áp lạnh cho bệnh nhân [14], [42], [47].

Nghiên cứu của Hồ Thị Phương Thảo: Thời gian khỏi bệnh trung bình sau áp lạnh là  $8,3 \pm 2,5$  tuần, trong đó, 13,4% khỏi  $\leq 4$  tuần, 4-  $\leq 8$  tuần là 66,7%, 8-  $\leq 12$  tuần số chiếm 17,9%,  $> 12$  tuần chiếm 2,4% [42]. Kết quả nghiên cứu của Lê Minh Toàn, tỷ lệ khỏi bệnh sau áp lạnh với thời gian 28- 30 ngày là 2,9%, từ 31- 60 ngày là 38,2%, từ 61- 90 ngày là 83,3%, từ 91- 120 ngày là 89,2 % và tỷ lệ không khỏi  $\geq 120$  ngày là 10% với thời gian khỏi bệnh trung bình là  $63,8 \pm 16,6$  ngày [47]. Như trên phân tích, tỷ lệ khỏi bệnh có quá trình tái tạo CTC thường sau 12 tuần, kết quả khỏi của các nghiên cứu tăng dần lên theo thời gian theo dõi và sẽ đạt kết quả nhanh vào tuần thứ 12, do đó, nhiều tác giả cho rằng đây là thời gian cần thiết để đánh giá sự thành công của phương pháp điều trị. Thời gian khỏi bệnh ở nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với thời gian của nhiều tác giả khác [28], [42], [47].

#### **4.3.2.2. Phân bố về mức độ tổn thương cổ tử cung**

Đường kính tổn thương CTC tập trung ở mức độ từ 3 centimet trở lên chiếm 36,36%, từ 2- 3 centimet, chiếm 31,82%; 13,64% ở đường kính là 1- 2 centimet và 18,18% ở mức độ là dưới 1 centimet. Nghiên cứu có trường hợp có đường kính tổn thương dưới 1 cm là những phụ nữ có realtime PCR dương tính với HPV, có trường hợp có tổn thương nhỏ và với nhận định khi nhiễm HPV- là dạng tổn thương CTC nên chúng tôi giải thích cho bệnh nhân về vấn đề này và bệnh nhân đồng ý điều trị bằng áp lạnh CTC. Các tổn thương CTC có đường kính tập trung khoảng  $2,21 \pm 1,15$  centimet (trong đó nhỏ nhất không nhìn thấy tổn thương thật sự và cao nhất là khoảng 4 centimet). Đồng thời, tại bảng 3.32. ghi nhận tỷ lệ khỏi bệnh có liên quan

đến mức độ tổn thương CTC, nếu đường kính tổn thương càng lớn, khả năng khỏi bệnh càng giảm, cụ thể có 9 bệnh nhân có đường kính từ 3 cm trở lên, 2 bệnh nhân có kết quả là khá sau 12 tuần theo dõi, khi đường kính nhỏ hơn 3 cm, không phụ nữ nào có kết quả là khá. Điều này cho thấy, mức độ tổn thương CTC liên quan đến sự hồi phục CTC sau điều trị. Tham khảo kết quả của Hồ Thị Phương Thảo, đường kính tổn thương CTC trung bình là  $2,6 \pm 0,6$  cm, trong đó, 72,8% trường hợp có đường kính là 2- 3 cm, 18,5% ở mức độ là trên 3 cm. Ngoài ra, khi đánh giá về mức độ tổn thương với thời gian hồi phục của bệnh nhân cho thấy thời gian khỏi bệnh ở nhóm áp lạnh đối với đường kính tổn thương 1- 2 cm sau áp lạnh < 4 tuần có 35,4% tỷ lệ khỏi bệnh. Nhóm đường kính tổn thương từ 2,1- 3 cm có tỷ lệ khỏi bệnh là 11,9%. Nhóm đường kính tổn thương >3 cm có tỷ lệ khỏi bệnh là 6,7% [42]. Kết quả nghiên cứu của Lê Minh Toàn ghi nhận đường kính tổn thương từ 1- 3 cm là chủ yếu với tỷ lệ khoảng 97,1% trường hợp và thời gian khỏi bệnh trung bình đối với đường kính tổn thương 1- 2 cm là  $61,8 \pm 16,2$  ngày, thời gian khỏi bệnh trung bình đối với đường kính tổn thương 2,1- 3 cm là  $67,6 \pm 12,2$  ngày và > 3 cm là  $93,3 \pm 17,6$  ngày [47]. Sở dĩ có sự liên quan này có thể là do sự phát triển của quá trình tái tạo của biểu mô vảy CTC có thể có một tốc độ nhất định từ bên ngoài tiến vào trung tâm. Như vậy, thời gian phục hồi phụ thuộc vào mức độ tổn thương CTC.

#### ***4.3.2.3. Thời gian tiết dịch sau điều trị***

Sau khi thực hiện áp lạnh cho bệnh nhân, khả năng tiết dịch âm đạo là vấn đề được chúng tôi tư vấn cho phụ nữ cẩn thận để biết và theo dõi trong quá trình điều trị. Sự tiết dịch thường là do tình trạng xuất tiết và hoại tử. Giai đoạn này xuất hiện ngay sau áp lạnh và kéo dài 2- 4 tuần [76], [78]. Lý giải vấn đề này là do ngay vùng áp lạnh, CTC hình thành một khối băng rắn phủ quá diện tổn thương vài millimet bờ rõ, sau đó ít phút khối băng tan đi, tổ chức bắt đầu phù nề và xuất tiết. Giai đoạn này xuất tiết rất nhiều, đặc biệt sau áp lạnh dịch xuất tiết loãng và trong. Về sau trên diện tổn thương bắt đầu xuất hiện hình ảnh viêm cấp tính, có vùng hoại tử, đôi chỗ có điểm rỉ máu. Trong thời gian này dịch xuất tiết đặc hơn, xen lẫn với tổ chức hoại tử.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi tại bảng 3.33 cho thấy thời gian tiết dịch trung bình là 7,68 ngày, có 1 trường hợp tiết dịch 15 ngày; thấp nhất là 2 ngày, trong đó, có 50% phụ nữ có tiết dịch từ 8 đến 14 ngày, 47,73% tiết dịch dưới 7 ngày. Như vậy, thời gian tiết dịch tương đương với thời gian tiết dịch ghi nhận là từ 1 đến 2 tuần. Tham khảo kết quả của Hồ Thị Phương Thảo: Thời gian tiết dịch sau điều trị áp lạnh là  $12,5 \pm 2,9$  ngày và tiết dịch xảy ra ở tất cả các trường hợp áp lạnh [42]. Kết quả của Lê Minh Toàn, thời gian tiết dịch là  $13,4 \pm 3,9$  ngày [47]. Tương tự, nghiên cứu Hoàng Việt có thời gian tiết dịch  $1,7 \pm 0,8$  tuần [55]. Kết quả của Denny L ghi nhận sau 1 tháng điều trị có 27% bệnh nhân bị tiết dịch [86]. Thời gian tiết dịch của Charmot E là khoảng 3 tuần [76]. Như vậy, thời gian tiết dịch tập trung trong khoảng 2 tuần đầu sau điều trị bằng áp lạnh, qua đó, thời gian tiết dịch nghiên cứu của chúng tôi có ngắn hơn, điều này có thể do chúng tôi có nhiều trường hợp có đường kính tổn thương dưới 2 centimet nên khả năng tiết dịch ít hơn. Điều này được thể hiện rõ ở bảng 3.34. cho thấy đường kính tổn thương CTC càng nhỏ (dưới 2 centimet) có thời gian tiết dịch dưới 7 ngày càng cao. Khi tổn thương càng lớn (trên 2 centimet), tỷ lệ thời gian tiết dịch từ 5 đến 15 ngày cao hơn. Do đó, những trường hợp có mức độ tổn thương càng lớn, thời gian tiết dịch càng nhiều, sự khác biệt này có ý nghĩa với  $p < 0,001$ . Kết quả của Hồ Thị Phương Thảo về thời gian tiết dịch và mức độ tổn thương: Đường kính tổn thương từ 1- 2 centimet thời gian tiết dịch < 7 ngày có tỷ lệ 28,6%, từ 8- 14 ngày chiếm 57,1%, từ 15- 21 ngày chiếm tỷ lệ là 14,3%. Đường kính tổn thương từ 2,1- 3 centimet thời gian tiết dịch < 7 ngày có tỷ lệ 12,7%, từ 8- 14 ngày chiếm 81,4%, từ 15- 21 ngày chiếm tỷ lệ 5,9%. Khi tổn thương > 3 centimet thời gian tiết dịch < 7 ngày có tỷ lệ 6,7%, từ 8- 14 ngày chiếm 73,3%, từ 15- 21 ngày chiếm 20% [42]. Nghiên cứu Lê Minh Toàn: Thời gian tiết dịch trung bình ở nhóm đường kính từ 1- 2 centimet là  $12,9 \pm 4,1$  ngày, ở nhóm đường kính từ 2,1- 3 centimet là  $14 \pm 3,2$  ngày, đường kính từ > 3 cm là  $16 \pm 4$  ngày [47]. Như vậy, thời gian tiết dịch sau điều trị kéo dài khoảng 2 tuần và đây là thời gian giúp cho bác sĩ lâm sàng có thể tư vấn, theo dõi sau điều trị áp lạnh.

#### ***4.3.2.4. Theo dõi tác dụng phụ của điều trị áp lạnh***

Qua nghiên cứu 44 bệnh nhân điều trị bằng áp lạnh CTC, 54,55% có tác dụng phụ lúc điều trị, có 45,45% phụ nữ không có biểu hiện bất thường khi được hỏi các vấn đề tai biến và tác dụng phụ của phương pháp. Qua đó, chúng tôi nhận thấy đây là phương pháp điều trị tương đối an toàn có thể áp dụng được tại cơ sở y tế có nguồn lực hạn chế [113]. Điều này cũng phù hợp với tác dụng phụ được ghi nhận chủ yếu là đau, không có các tai biến- biến chứng khác như chảy máu, nhiễm trùng,.. mà cảm giác đau của bệnh nhân khi được hỏi chủ yếu là đau nhẹ, sau khi thực hiện thủ thuật xong là bệnh nhân về ngay và chỉ dùng thuốc giảm đau thông thường. Triệu chứng đau trong trường hợp này thường là bệnh nhân có cảm giác đau tức bụng dưới. Cảm giác này thường mất đi sau vài phút sau khi áp lạnh. Do đó, chúng tôi nhận thấy trước khi thủ thuật nên dùng thuốc giảm đau dự phòng sẽ giảm tỷ lệ đau, điều này phù hợp với nhận định các nghiên cứu khác [75], [127]. Đối chiếu với kết quả của Hồ Thị Phương Thảo khảo sát 162 trường hợp áp lạnh, 15 bệnh nhân có dấu hiệu đau bụng trong khi áp lạnh chiếm 9,5%. Không có trường hợp nào bệnh nhân bị choáng hay chảy máu trong khi áp lạnh [42]. Kết quả Lê Minh Toàn ghi nhận biến chứng đau và choáng là 5,9% [47]. Đối với kết quả của Hoàng Việt cho thấy 42,9% bệnh nhân có triệu chứng đau khi điều trị bằng áp lạnh [55]. Charmot E ghi nhận mức độ đau ở áp lạnh là trong lúc điều trị là khoảng 1/3 trường hợp và sau điều trị 1- 2 ngày vào khoảng 9% [76]; Chirenje Z.M. mức độ đau là 37% [77]; 36% bệnh nhân than đau là kết quả của Denny L [86] và tại Thái Lan cho thấy có 13,6% bệnh nhân [127]. Ngoài ra, kết quả của Vet JNI không gặp các biến chứng của áp lạnh mà gặp tác dụng phụ như đau, tiết dịch [140]. Như vậy, đau ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều, dù rằng cỡ mẫu của chúng tôi ít hơn mà số bệnh nhân than đau nhiều hơn. Có sự khác biệt này là do chúng tôi không dùng thuốc giảm đau trước thủ thuật, cũng như ngưỡng chịu đựng của phụ nữ có khác nhau và đồng thời khi được hỏi thường phụ nữ là trả lời có đau ngay sau khi áp lạnh khoảng vài phút. Phân tích của Castro W cho kết quả tương tự, và khuyên

nên sử dụng lidocain khi thực hiện thủ thuật [75], nhận định tương tự với kết quả tại Thái Lan [127]. Qua đó, chúng tôi nhận thấy việc cho thuốc giảm đau trước thủ thuật và sau khi thực hiện là cần thiết để giảm tác dụng phụ của áp lạnh.

Các biến chứng khác thường gặp sau áp lạnh là chảy máu, nhiễm trùng, đau mạn tính, chít hẹp CTC [75]... kết quả của chúng tôi không gặp biến chứng này trong thời gian theo dõi. Biến chứng chảy máu xảy ra vào tuần thứ 2- 3 sau áp lạnh, đây là thời gian phù hợp với giai đoạn hoại tử và bong vảy ở CTC. Theo Hồ Thị Phương Thảo ở 162 trường hợp áp lạnh CTC không có trường hợp nào chảy máu hoặc nhiễm trùng trong thời gian theo dõi [42]. Nghiên cứu của Lê Minh Toàn ghi nhận 4,9% có chảy máu và các biến chứng này có thể kiểm soát được nên phương pháp vẫn cho là an toàn và có hiệu quả trong điều trị tổn thương CTC [47]. Kết quả của Hoàng Việt có 25,4% bệnh nhân chảy máu khi điều trị trên 7 ngày, từ 8- 14 ngày là 7,9%; có 17,5% bệnh nhân chảy máu sau 15 ngày; tỷ lệ chít hẹp CTC là 6,3% và 1 hở eo tử cung chiếm 1,6% [55]. Kết quả của Lewis KDC tại Kenya khi điều trị bằng áp lạnh và theo dõi 3 tháng cho thấy tiết dịch âm đạo là vấn đề thường gặp nhất (95,7%), đau vùng hạ vị (60,9%), chảy máu (26,1%) [111]. Như vậy, biến chứng xảy ra sau ngày thứ 7 sau điều trị và sự xuất hiện này tăng theo thời gian, trong đó, tập trung là chảy máu, đau mạn tính, nhiễm trùng. Tuy nhiên, trong thời gian theo dõi, chúng tôi chưa ghi nhận biến chứng này, qua đó, có thể thấy rằng áp lạnh là phương pháp điều trị tổn thương CTC an toàn, hiệu quả, dễ sử dụng tại nơi có điều kiện chăm sóc y tế còn hạn chế. Điều này đã được khẳng định ở nghiên cứu khác [75], [78] và phương pháp áp lạnh được phụ nữ chấp nhận áp dụng ngay lần đầu tiên rất cao chiếm 98,8% [92].

Sau 12 tháng theo dõi sau điều trị bằng áp lạnh CTC bằng thực hiện tế bào CTC, chúng tôi có 24 trường hợp tế bào không có bất thường biểu mô (54,54%) và 20 phụ nữ có tế bào biến đổi viêm lành tính chiếm (45,56%). Không có trường hợp diễn biến bất thường, có thể do mức độ tổn thương chỉ ở tổn thương nhẹ nên hiệu quả điều trị cao và các biến đổi sau điều trị bằng áp lạnh rất tốt, điều này phù hợp với kết quả của Chirenje Z.M. tỷ lệ thành công sau 6 tháng đến 12 tháng theo dõi là

88,3% đến 92,5% [77]. Tương tự, tỷ lệ trở về bình thường của Doh A.S là 90,9% đến 97,5% tùy theo mức độ tổn thương tiền ung thư CTC [89]. 92% là kết quả của Vet JNI [140]. Như vậy, việc điều trị áp lạnh CTC có hiệu quả cao cho các tổn thương tiền ung thư CTC, giúp cho các cơ sở y tế có nguồn lực y tế hạn chế có thể áp dụng và phương pháp theo dõi sau điều trị dễ thực hiện, nhanh chóng và giá thành tương đối thấp.

#### **4.3.2.5. Thái độ bệnh nhân sau điều trị áp lạnh tại Cần Thơ**

Theo bảng 3.36 cho thấy, tỷ lệ hài lòng của bệnh nhân sau áp lạnh tăng dần theo các lần tái khám, trong đó ngay khi điều trị có 75% cho là hài lòng, có 25% cho là bình thường, không có trường hợp nào lo lắng. Qua đó, phương pháp áp lạnh có thể áp dụng trong điều trị tổn thương CTC. Điều này thể hiện rõ cho những lần tái khám sau là bệnh nhân có mức độ hài lòng với phương pháp càng nhiều, dù rằng trong quá trình điều trị, chúng tôi có nhiều trường hợp xuất hiện biến chứng đau nhưng họ vẫn chấp nhận đây là phương pháp điều trị tương đối tốt nên mức độ hài lòng tăng theo thời gian. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi có một bệnh nhân hơi lo lắng, chiếm 2,27% ở lần tái khám thứ 2, sau 4 tuần điều trị. Đây là bệnh nhân có thời gian tiết dịch kéo dài, tiết dịch đến ngày thứ 15, với triệu chứng đó làm cho bệnh nhân không an tâm với phương pháp này, dù rằng ở tái khám vào tuần thứ 2, bệnh nhân cho là bình thường. Theo Hồ Thị Phương Thảo khi điều trị bằng áp lạnh, lần tái khám đầu tiên có tỷ lệ hài lòng là 28,4%, khám lần hai là 57,4%, khám lần ba là 88,3% [42], tương tự, Blumenthal P.D. ghi nhận tỷ lệ rất hài lòng là 87,2% và 12,5% hài lòng [69]. Một nghiên cứu tại Thái Lan cho thấy thái độ của bệnh nhân rất hài lòng với tỷ lệ rất cao (> 90%) [127], với kết quả đó, mức độ hài lòng của bệnh nhân tăng dần theo thời gian theo dõi tái khám.

#### **HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Nghiên cứu thực hiện tại Thành phố Cần Thơ với 2 mục tiêu nhằm sàng lọc về tình hình nhiễm HPV của phụ nữ từ 18 đến 69 tuổi và đánh giá kết quả điều trị khi phát hiện bất thường về tổn thương CTC sau giai đoạn sàng lọc ở mục tiêu 1, do đó, khi thu thập số liệu, nghiên cứu của tôi được chia thành 2 giai đoạn. Đối với giai đoạn 1: Chúng tôi thực hiện thu thập sàng lọc bằng các phương pháp sàng lọc theo

quy định của Bộ Y tế tại 20 xã- phường thuộc các Quận- Huyện trong Thành phố Cần Thơ cho 1490 phụ nữ được chọn mẫu theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn. Ngoài ra, thực hiện xét nghiệm PCR DNA nhằm phát hiện nhiễm HPV. Kết thúc số liệu của giai đoạn 1, tôi đã nhập số liệu và xử lý thống kê. Kết quả xử lý cho thấy phụ nữ tham gia nghiên cứu có rất ít trường hợp có tổn thương tiền ung thư cổ tử cung được xác định bằng tiêu chuẩn vàng mô bệnh học nên thực hiện giai đoạn 2 rất khó khăn. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi ghi nhận được các tổn thương lộ tuyến CTC kèm một trong các yếu tố bất thường của VIA, Pap's, HPV dương tính, soi CTC bất thường và sinh thiết chỉ là CIN I, là những đối tượng có nguy cơ diễn tiến thành tiền ung thư CTC và kết quả này đáp ứng đầy đủ, thỏa điều kiện thực hiện áp lạnh CTC theo quy định của Bộ Y tế về việc hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thứ cấp ung thư CTC năm 2011 nên chúng tôi tiếp tục điều trị cho các đối tượng có tổn thương này bằng phương pháp áp lạnh. Chúng tôi tiếp tục theo dõi các trường hợp điều trị này cho đến kết thúc nghiên cứu. Đây là giới hạn của nghiên cứu chúng tôi khi thực hiện ở Thành phố Cần Thơ.

Tóm lại, tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* và tít *Human Papilloma virus* nguy cơ cao được phân lập bằng kỹ thuật realtime PCR DNA ở phụ nữ Cần Thơ là nghiên cứu bước đầu về *Human Papilloma virus* tại Đồng bằng sông Cửu Long, tiến tới xét nghiệm *Human Papilloma virus* trên cả nước nhằm xây dựng bản đồ dịch tễ học về tình hình nhiễm *Human Papilloma virus* tại Việt Nam. Đồng thời, kết quả sẽ giúp cho những nghiên cứu về sự tồn tại của *Human Papilloma virus* ở các phụ nữ dương tính với *Human Papilloma virus* để có thể theo dõi và xử trí phù hợp. Ngoài ra, khi phát hiện các trường hợp tổn thương cổ tử cung có thể sử dụng phương pháp áp lạnh cổ tử cung là phương pháp điều trị tổn thương tiền ung thư cổ tử cung có hiệu quả cao, đơn giản, dễ thực hiện và có thể áp dụng cho cơ sở y tế có nguồn lực y tế không dồi dào, nhất là những quốc gia đang phát triển. Tại Cần Thơ, việc triển khai phương pháp áp lạnh sẽ giúp giảm tỷ lệ ung thư cổ tử cung, góp phần cho thành công của chương trình phòng chống ung thư cổ tử cung Quốc gia đạt hiệu quả cao hơn.



## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 1.490 phụ nữ trong độ tuổi 18 đến 69 tại thành phố Cần Thơ, chúng tôi có các kết luận như sau:

### 1. Tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus*, các yếu tố liên quan ở phụ nữ từ 18 đến 69 tuổi tại thành phố Cần Thơ

- Có 99 trường hợp dương tính với *Human Papilloma virus*, chiếm tỷ lệ 6,64%, khoảng tin cậy 95% tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* là 5,45% đến 7,28%.

- Có 85 trường hợp dương tính phân lập *Human Papilloma virus*, chiếm 5,7%.

- Có 100 lượt týp *Human Papillomav virus* được phân lập, bao gồm 12 týp là 52, 16, 51, 39, 18, 56, 58, 35, 31, 33, 45 và 59, trong đó týp 52 chiếm cao nhất (29%), sau đó là các týp 16 (16%), týp 51 (13%); týp 39 (8%), ba týp 18, 56, 58 đều chiếm 7% và týp 35 chiếm 5%.

- Phần lớn các phụ nữ nhiễm đơn týp (83,53%).

- Các yếu tố liên quan đến nhiễm *Human Papilloma virus* ở Cần Thơ bao gồm độ tuổi, nơi cư trú, trình độ học vấn trên trung học phổ thông, số lần mang thai, số bạn tình của phụ nữ và người chồng.

- Nghiên cứu chưa ghi nhận được liên quan về nhiễm *Human Papilloma virus* với việc sử dụng bao cao su, tuổi quan hệ tình dục trước 18 tuổi, tình trạng hút thuốc lá, dùng thuốc ngừa thai và biểu hiện lâm sàng - cận lâm sàng ở phụ nữ.

### 2. Đặc điểm và đánh giá kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung bằng áp lạnh tại thành phố Cần Thơ

- Đặc điểm lâm sàng tổn thương cổ tử cung

- 73,29% phụ nữ có cổ tử cung bình thường, 22,42% phụ nữ có lộ tuyến cổ tử cung, còn lại là polype, viêm âm đạo, viêm cổ trong cổ tử cung.

- Các trường hợp lộ tuyến cổ tử cung chủ yếu có đường kính tổn thương từ 2 cm trở lên (68,18%); đường kính trung bình  $2,21 \pm 1,15$ .

- Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường sau bôi acid acetic có kết quả (+) ở 8,99% phụ nữ.

- Tỷ lệ tế bào cổ tử cung từ ASC-US trở lên là 0,4%.

- Trong 44 bệnh nhân được soi cổ tử cung, có 28 trường hợp bất thường, chiếm 63,44%. Kết quả mô bệnh học chủ yếu là viêm cổ tử cung, có 3 trường hợp condyloma.

### **Kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh**

- Trong 44 phụ nữ được điều trị, tỷ lệ điều trị khỏi tăng dần theo thời gian, sau 3 tháng, tỷ lệ khỏi bệnh ở các nhóm có đường kính tổn thương < 2 cm, 2-3 cm và > 3 cm lần lượt là 50,0%; 33,33% và 16,67%; đạt 100% sau 6 tháng.

- Theo dõi đến 12 tháng sau điều trị không ghi nhận các bất thường trên lâm sàng và tế bào cổ tử cung.

- Thời gian tiết dịch trung bình sau áp lạnh là  $7,68 \pm 3,78$  ngày, 47,73% tiết dịch dưới 7 ngày, 50% phụ nữ có tiết dịch từ 8 đến 14 ngày.

- 100% trường hợp có tổn thương với đường kính  $\leq 2$  cm tiết dịch dưới 7 ngày. Trường hợp có tổn thương > 2 cm có thời gian tiết dịch trên 7 ngày cao (64,29%).

- Đau thoáng qua trong quá trình áp lạnh gặp ở 54,55% các trường hợp.

- Đa số phụ nữ hài lòng với phương pháp điều trị tổn thương cổ tử cung bằng áp lạnh.

## KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* và đánh giá kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung bằng áp lạnh, chúng tôi có kiến nghị sau

1. Cần nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* các địa phương khác trong khu vực Đồng bằng sông Cửu Long và trên cả nước nhằm xây dựng bản đồ dịch tễ học về tình hình nhiễm *Human Papilloma virus* tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long và Việt Nam.

2. Nghiên cứu về sự tồn tại dài hạn của *Human Papilloma virus* ở các phụ nữ dương tính với *Human Papilloma virus* để có thể theo dõi và xử trí phù hợp.

3. Triển khai ứng dụng phương pháp áp lạnh trong điều trị tổn thương cổ tử cung tại các quận huyện ở thành phố Cần Thơ.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Lâm Đức Tâm, Trần Ngọc Dung, Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2013), “Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* và các yếu tố liên quan của phụ nữ từ 18 đến 69 tuổi tại thành phố Cần Thơ”, *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại học Y Dược Huế, số 15, tr. 151- 158.
2. Lâm Đức Tâm, Trần Ngọc Dung, Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2013), “Nghiên cứu tỷ lệ và một số yếu tố liên quan đến nhiễm *Human Papilloma virus* ở phụ nữ tại 4 huyện thành phố Cần Thơ”, *Tạp chí Phụ Sản*, 11(3), tr. 58- 63.
3. Lâm Đức Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2013), “Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm *Huaman Papilloma virus* và các yếu tố liên quan tổn thương tiền ung thư cổ tử cung ở phụ nữ 18- 60 tuổi”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Chuyên đề Sức khỏe Sinh sản và Bà mẹ Trẻ em, Tập 17, phụ bản số 1, tr. 213- 220.
4. Lâm Đức Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2015), “Khảo sát đặc điểm của các phương pháp tầm soát ung thư cổ tử cung tại thành phố Cần Thơ”, *Tạp chí Phụ Sản*, 13(1). tr. 64- 69.
5. Lâm Đức Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2016), “Đánh giá kết quả điều trị tổn thương cổ tử cung bằng phương pháp áp lạnh tại Cần Thơ”, *Tạp chí Phụ Sản*, 13(4), tr. 52- 57.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y Dược Huế, (2007), "Nhiễm *Human Papilloma virus* trong các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung", *Chuyên đề Sản Phụ khoa*, Nhà Xuất bản Đại học Huế, tr. 38- 51.
2. Bộ Y tế, (2011), *Tài liệu hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thứ cấp ung thư cổ tử cung*, Ban hành theo Quyết định số 1476/QĐ-BYT ngày 16 tháng 5 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
3. Lục Thị Vân Bích, Cao Minh Nga, Hồ Lê Ân, Huỳnh Ngọc Phương Thảo, (2011), "Khảo sát tình hình nhiễm HPV và các genotíp HPV (*Human Papilloma virus*) ở phụ nữ Việt Nam trong độ tuổi từ 18- 69 bằng kỹ thuật sinh học phân tử", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 15, phụ bản số 2, tr. 190- 194.
4. Cao Minh Chu, Lê Trung Thọ, (2013), "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm *Human Papilloma virus* ở phụ nữ Cần Thơ và một số yếu tố liên quan", *Tạp chí Y học Thực hành*, Bộ Y tế, 875, tr. 41- 44.
5. Cao Thị Kim Chúc, (2009), *Tình hình nhiễm Human Papilloma virus trên bệnh nhân đến khám bệnh lây truyền qua đường tình dục tại Bệnh viện Da Liễu Hà Nội (1.2008- 10.2008)*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Lê Thị Kiều Dung, Trần Thị Lợi, (2006), "Mối liên quan giữa nhiễm các loại HPV với tân sinh trong biểu mô cổ tử cung", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Chuyên đề Ngoại Sản, tập 9, phụ bản số 1, tr. 130- 134.
7. Trịnh Quang Diện, Tạ Văn Tờ, Phạm Thị Hân, (2014), "Một số đặc điểm về tình trạng tổn thương cổ tử cung về mặt tế bào học ở phụ nữ một số xã thuộc huyện Bình Lục (tỉnh Hà Nam)", *Tạp chí Y học Thực hành*, số 1(903), tr.121- 128.
8. Bùi Diệu, Vũ Thị Hoàng Lan và cộng sự, (2010), "Tình hình nhiễm HPV tại Hà Nội", *Tạp chí Y học thực hành- Bộ Y tế*, số 745- số 12/2010, tr. 5- 6.
9. Nguyễn Bá Đức (2007), "Tổng quan về ung thư cổ tử cung", Số đặc biệt: Virut sinh u nhú ở người (HPV) mối liên quan với u đường sinh dục, đặc biệt ung thư cổ tử cung, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 330, tr. 98- 104.

10. Lê Thị Thanh Hà, Vũ Thị Hoàng Lan, Lương Thu Oanh, (2010), "Đặc điểm dịch tễ học nhiễm HPV của phụ nữ tại hai quận thuộc Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh năm 2010, Dịch tễ và chương trình phòng chống ung thư", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1, tr. 138- 144.
11. Võ Thị Thu Hà, (2014), "Tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ Thành phố Mỹ Tho, tỉnh Tiền Giang", *Tạp chí Phụ Sản*, Tập 12, (2), tr. 61- 64.
12. Nguyễn Trọng Hiều, Nguyễn Thị Thùy, Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Bá Đức, Rolando Herrero và cộng sự, (2004), "Tần suất nhiễm HPV ở phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội", *Hội nghị Khoa học kỹ thuật Bệnh viện Hùng Vương năm 2004*, tr. 36- 44.
13. Nguyễn Đức Hình, Ngô Văn Toàn, Lưu Thị Hồng, Lê Duy Toàn, Nghiêm Xuân Hạnh và cộng sự, (2015), "Mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và ung thư cổ tử cung tại Việt Nam", *Tạp chí Phụ Sản*, Tập 13, (2), tr. 06- 08.
14. Vương Tiến Hòa, (2012), "Điều trị và theo dõi tổn thương cổ tử cung", *Một số vấn đề bệnh lý cổ tử cung*, Nhà Xuất bản Y học, tr. 115- 139.
15. Trần Văn Hợp, Vũ Văn Du, Lê Trung Thọ, (2015), "Tổn thương tiền ung thư, ung thư cổ tử cung và yếu tố nguy cơ", *Tạp chí Y học Thực hành*, Bộ Y tế, số 11 (985), tr. 2- 6.
16. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Thúy Hương, Vũ Thị Vượng, Lê Thị Khánh Tâm, (2012), "Xác định tít HPV và tế bào học cổ tử cung phụ nữ tuổi sinh đẻ", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, số 80(3), tr. 79- 86.
17. Nguyễn Phi Hùng, Nguyễn Thị Lan Anh, Tại Văn Tờ, Nguyễn Văn Chủ, (2011), "Nghiên cứu xác định các tít HPV thường gặp trong ung thư cổ tử cung", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Chuyên đề giải phẫu bệnh, tập 15 (2), tr. 160- 167.
18. Trần Thị Liên Hương, Lê Hồng Cẩm, (2014), "Tỷ lệ phết tế bào cổ tử cung bất thường và các yếu tố liên quan ở phụ nữ 18- 60 tuổi tại huyện Khánh Vĩnh, tỉnh Khánh Hòa", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 18, phụ bản số 1, tr. 1- 7.

19. Nguyễn Vũ Quốc Huy (2006), "Tiếp cận phòng chống ung thư cổ tử cung theo hướng cộng đồng", *Tạp chí Y học thực hành, Bộ Y tế*, số 550, tr. 33- 43.
20. Nguyễn Vũ Quốc Huy (2010), "Dự phòng ung thư cổ tử cung dựa trên bằng chứng: cập nhật năm 2010", *Tạp chí Phụ sản*, Tập 8, số 02- 03, tr. 31- 39.
21. Nguyễn Vũ Quốc Huy, Lê Minh Tâm, Ngô Viết Quỳnh Trâm, Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành, (2012), "Nghiên cứu tình hình nhiễm Human Papilloma virus sinh dục ở những phụ nữ tại Thừa Thiên Huế", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 10, số 3, tr. 192- 199.
22. Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2014), "Xét nghiệm HPV trong sàng lọc ung thư cổ tử cung: Cập nhật 2014", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 12, số 2, tr. 08- 14.
23. Hoàng Thị Thanh Huyền, Tạ Thành Văn, (2011), "Sự phân bố genotíp của Human papilloma virus trên gai mại dâm tại miền bắc Việt Nam", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, số 72(1), tr. 7- 11.
24. Võ Văn Kha, Huỳnh Quyết Thắng, (2011), "Tỷ lệ nhiễm HPV trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Chuyên đề Giải phẫu bệnh, tập 15 (2), tr. 168- 173.
25. Nguyễn Kim Thanh Lan, (2011), "Tỷ lệ phết tế bào cổ tử cung bất thường ở phụ nữ khám phụ khoa", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 15, phụ bản số 4, tr. 62- 66.
26. Trần Thị Lợi, Lê Thị Kiều Dung, Hồ Văn Phúc, (2009), "Tỷ lệ nhiễm hiện mắc nhiễm HPV của phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh và các yếu tố liên quan", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 13, số 3, tr. 164- 169.
27. Trần Thị Lợi, Hồ Văn Phúc (2010), "Tỷ lệ nhiễm Human Papilloma Virus và các yếu tố liên quan của phụ nữ từ 18 đến 49 tuổi tại Thành phố Hồ Chí Minh", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 14 (Phụ bản của số 1), tr. 311- 320.
28. Trần Thị Phương Mai (2007), "Các tổn thương nghi ngờ cổ tử cung; các phương pháp điều trị tổn thương cổ tử cung; ung thư cổ tử cung", *Soi cổ tử cung phát hiện sớm ung thư cổ tử cung*, tr. 19- 28.

29. Trần Hoàng Nguyệt Minh, (2011), *Nghiên cứu nhiễm Human Papilloma virus trên phụ nữ được tầm soát tổn thương cổ tử cung tại Thừa Thiên Huế*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
30. Bùi Thị Hồng Nhu, Trần Thị Lợi, (2006), “Tầm soát ung thư cổ tử cung ở phụ nữ quanh tuổi mãn kinh tại TP Hồ Chí Minh”, Hội nghị Khoa học Công nghệ Tuổi trẻ Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, chuyên đề Y học, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 10, phụ bản của số 1, tr. 224- 229.
31. Vũ Thị Nhung (2010), "Cập nhật kiến thức về HPV", *Sản phụ khoa từ bằng chứng đến thực hành*, Nhà Xuất bản Y học, chi nhánh TPHCM, tr. 41- 49.
32. Vũ Thị Nhung, (2006), "Sự tương thích giữa xét nghiệm PCR và xét nghiệm tế bào mô học trong tầm soát HPV", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Chuyên đề Ung bướu, Tập 10, phụ bản số 4, tr. 408- 414.
33. Vũ Thị Nhung (2007), "Liên quan giữa các týp HPV và các tổn thương tiền ung thư- ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Hùng Vương", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 11(2), tr. 93- 98
34. Vũ Thị Nhung, (2007), "Khảo sát tình hình nhiễm các týp HPV ở phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh bằng kỹ thuật sinh học phân tử", *Tạp chí Phụ Sản*, số đặc biệt 3- 4, tr. 130- 135.
35. Lâm Đức Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2013), "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus và các yếu tố liên quan tổn thương tiền ung thư cổ tử cung ở phụ nữ từ 18- 60 tuổi", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 17(1), tr. 213- 220.
36. Nguyễn Duy Tài, Trần Ninh Bảo Thi, (2012), “Xác định tỉ lệ phết tế bào cổ tử cung bất thường và các yếu tố liên quan ở phụ nữ 18- 60 tuổi”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 16, phụ bản số 1, tr. 151- 157
37. Huỳnh Quyết Thắng, Hồ Long Hiển, Võ Văn Kha, Lê Quốc Chánh, (2013), "Kết quả ghi nhận ung thư tại Cần Thơ 2005- 2011", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3, tr. 50- 60.
38. Phạm Việt Thanh, (2006), "Chương trình tầm soát Human Papilloma virus trong ung thư cổ tử cung", Công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành phụ



- sản, Hội nghị phụ sản Miền Trung mở rộng, *Tạp chí Y học thực hành*, Bộ Y tế, số 550, tr. 13- 23.
39. Phạm Việt Thanh, (2011), "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ có phết tế bào cổ tử cung bất thường và các yếu tố liên quan", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Chuyên đề Sức khỏe Sinh sản và Bà mẹ- Trẻ em, tập 15 (1), tr. 158- 165.
40. Cao Ngọc Thành, Runge HM (2004), "Giải phẫu và sinh lý hệ sinh sản, Nội tiết sinh sản- Nam học ", *Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội*, tr. 2- 18.
41. Hồ Thị Phương Thảo, Lê Minh Toàn, Đinh Thị Phương Minh và cộng sự, (2012). "Tình hình nhiễm HPV ở những phụ nữ đến khám tại Bệnh viện Trung ương Huế", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 10, số 3, tr. 187- 191.
42. Hồ Thị Phương Thảo, (2012), *Nghiên cứu ứng dụng phương pháp đốt điện và áp lạnh trong điều trị các tổn thương lành tính cổ tử cung*, Luận án Chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
43. Lê Trung Thọ, Trần Văn Hợp (2009), "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng phụ nữ Hà Nội, tìm hiểu một số yếu tố liên quan", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 13(số 1), tr. 185- 189.
44. Cung Thị Thu Thủy, Hồ Thị Phương Thảo, (2012), "Nghiên cứu kết quả soi cổ tử cung ở những bệnh nhân có tế bào âm đạo- cổ tử cung bất thường nhiễm *Human Papilloma virus* tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 10, số 2, tr. 152-157.
45. Cung Thị Thu Thủy, (2012), "Nhận xét sự thay đổi tổn thương tế bào cổ tử cung sau điều trị", *Y học Thực hành*, 825, tr. 54- 57
46. Lê Minh Toàn, Hồ Thị Phương Thảo, Đồng Thị Hồng Trang, Trần Thị Kim Anh, Trần Thị Sơn Bằng, (2010), "Chẩn đoán sớm ung thư cổ tử cung bằng soi cổ tử cung, tế bào âm đạo và sinh thiết trên phụ nữ có test VIA (+) tại Bệnh viện Trung ương Huế", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 8, số 2- 3, tr. 129- 134.
47. Lê Minh Toàn, (1995), *"Kết quả điều trị các tổn thương lành tính cổ tử cung bằng hai phương pháp đốt điện và áp lạnh"*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

48. Phạm Thị Thu Trang, Huỳnh Quang Thuận, Phạm Văn Trân, (2012), "Tình hình nhiễm HPV ở phụ nữ viêm cổ tử cung đến khám tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng", *Tạp chí Y học Thực hành*, số 6, (825), tr. 14- 16.
49. Nguyễn Sào Trung (2007), "HPV và tổn thương cổ tử cung", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 11(Phụ bản số 3- chuyên đề Giải phẫu bệnh- Tế bào bệnh học), tr. 1- 4.
50. Đoàn Trọng Trung, Lương Xuân Hiếu, (2010), "Tìm hiểu ảnh hưởng của một số yếu tố sinh sản tới tỷ lệ mắc ung thư cổ tử cung ở phụ nữ Miền Bắc Việt Nam", *Tạp chí Y học Thực hành*, 745, tr. 48- 50.
51. Châu Khắc Tú, Nguyễn Vũ Quốc Huy, (2011), *Ung thư cổ tử cung từ dự phòng đến can thiệp sớm*, Nhà Xuất bản Đại học Huế, Đại học Huế.
52. Nguyễn Thị Tuyết Vân, Nguyễn Hoàng Quân, Cao Minh Nga, (2010), "Nhiễm các týp Human Papilloma virus ở phụ nữ sinh đẻ", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh, chuyên đề Vi sinh*, tập 14 (1), tr. 504- 508
53. Phạm Hồng Vân, Nguyễn Duy Tài, (2009), "Tầm soát ung thư cổ tử cung ở phụ nữ tại huyện Hòa Thành, tỉnh Tây Ninh", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Tập 13, phụ bản số 1, tr. 154- 158
54. Phạm Hùng Vân (2009), *PCR và real-time PCR: Các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp*, Nhà Xuất bản Y học, Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
55. Hoàng Việt, Cao Ngọc Thành, Bạch Cẩm An, Trần Thị Kim Anh, (2015), "Đánh giá kết quả điều trị các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Trung ương Huế", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 13(03), tr. 99- 102
56. Lê Quang Vinh, (2010), "Phát hiện sớm ung thư cổ tử cung qua sàng lọc tế bào học tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương", *Tạp chí Y học thực hành*, số 12 (745), tr. 38- 40
57. Lê Quang Vinh, (2012), "Kết quả sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 10, số 2, tr. 137- 144
58. Lê Quang Vinh, Lê Trung Thọ, (2012), "Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ tỉnh Thái Nguyên, Huế và Cần Thơ", *Tạp chí Phụ Sản*, tập 10, số 2, tr. 130- 136.

59. Lê Quang Vinh, Phạm Thị Thanh Yên, Nguyễn Khánh Dương, Lê Hoàng Linh, Đào Duy Quân và cộng sự, (2015), “Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở cán bộ nữ Bệnh viện Phụ Sản Trung ương”, *Tạp chí Phụ Sản*, Tập 13,(2), tr. 9- 11.
60. Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành, (2010), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở phụ nữ có tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung”, *Tạp chí Phụ Sản*, tập 8, tr. 60- 68.
61. Trương Quang Vinh, Cao Ngọc Thành, (2010), "Nghiên cứu nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ có các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung", Hội nghị Khoa học Sau Đại học Trường Đại học Y Dược Huế lần thứ IV, *Tạp chí Y học Thực hành*, Bộ Y tế, số 718+719; tr. 229- 239.
62. Nguyễn Vượng (2007), "Virus sinh u nhú ở người (HPV): Mối liên quan với viêm, u, ung thư, đặc biệt ung thư cổ tử cung", Số đặc biệt: Virut sinh u nhú ở người (HPV) mối liên quan với u đường sinh dục, đặc biệt ung thư cổ tử cung, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 330, tr. 1- 49.

#### **TÀI LIỆU TIẾNG NƯỚC NGOÀI**

63. Alibegashvili T, Clifford G M, Vaccarella S, Baidoshvili A, Gogiashvilli, et al, (2011), “Human papillimavirus infection in women with and without cervical cancer in Tbilisi, Georgia”, *Cancer Epideminology*, 35, pp. 465- 470
64. Al-Thani, Asma AJ, Abu-Rub A, Al-Ansai, Abushama, Al-Khanji, el al, (2010), “Prevalence of Human Papilloma virus infection in women attending a Gynecology / Oncology clinic in Qatar”, *Future Virol*, 5(4), pp. 513- 519.
65. Almonte M, Ferreccio C, WinklerJ.L, Cruzick J, Tsu V, et al, (2007), “Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid- based and conventional cytology in Amazonian Peru”, *Int J Cancer*, 121, pp. 796- 802.
66. Arbyn M, Sankaranarayaman R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, et al, (2008), “Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India”, *Int J Cancer*, 123, pp. 153- 160.

67. Baseman J.G, Koutsky L.A, (2005), "The epidemiology of Human Papilloma virus infection", *Journal of Clinical Virology*, 32S, pp. s16- s24.
68. Blumenthal P.D, McIntosh N, (2005), "Cervical Cancer Prevention Guidelines for Low- Resource Settings", *Jhpiego*, the United State of America
69. Blumenthal P.D, Gaffikin L, Deganus S, Lewis R, Emerson M, et al, (2007), "Cervical cancer prevention: safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach in Accra, Ghana", *J Obstet Gynecol*, 196, pp.407e1- 407e9.
70. Bosch F.X, Qiao Y.L, Castellsagué X, (2006), "Chapter 2: The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer", *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 94(1), pp. s8- s21.
71. Bosch F.X, Burchell A.N, Schiffman M, Giuliano A.R, de Sanjose S., Bruni L, et al, (2008), "Epidemiology and Natural History of Human Papilloma virus Infection and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia", *Vaccine*, 26S, pp. K1- K16.
72. Burchell A.N, Winer R.L, De Sanjos S, Franco Eduardo L, (2006), "Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection", *Vaccine*, 24S3, pp. S3/52- S53/61.
73. Cathro H.P, Loya T, Dominguez F, Howe S.L, Howell R, et al, (2009), "Human Papilloma virus profile of women in Belize City, Belize: correlation with cervical cytopathologic findings", *Human Pathology*, 40, pp. 942- 949.
74. Castro F A, Dominguez A, Puschel K, De Wyngard V.V, Snijders P JF, et al, (2014), "Serological prevalence and persistence of high- risk Human Papilloma virus infection among women in Santiago, Chile", *BMC Infection Diseases*, 14, pp. 361- 369.
75. Castro W, Gage J, Gaffikin L, Ferreccio C, Sellors J, Sherris, et al, (2003), *Effectiveness, Safety and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review*, Cervical Cancer Prevention Issues in Depth # 1. [http://www.path.org/publications/files/RH\\_cryo\\_white\\_page.pdf](http://www.path.org/publications/files/RH_cryo_white_page.pdf). The Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP), PATH, Seattle, Washington USA.

76. Chamot E, Kristensen S, Stringer J SA., Mwanahamuntu M, (2010), "Are treatments for cervical precancerous lesions in less developed countries safe enough to promote scaling of cervical screening programs? A systematic review", *BMC Women's Health*, 10, pp.11. doi: 10.1186/1472- 6874-10-11.
77. Chirenje Z.M, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo M, (2001), "A randomized clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia", *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 21(6), pp. 617- 621.
78. Chumworathayi B, Blumenthal Paul D, Limpaphayom K.K, Kamsa-ard S, Wongsena M, et al, (2010), "Effect of single- visit VIA and cryotherapy cervical cancer prevention program in Roi Et, Thailand: A preliminary report", *J. Obstet Gynaecol. Res*, 36(1), pp. 79- 85.
79. Chumworathayi B, Srisupundit S., Lumbiganon P, Limpaphayom K.K, (2008), "One-year follow-up of single- visit approach to cervical cancer prevention based on visual inspection with acetic acid wash and immediate cryotherapy in rural Thailand", *Int J Gynecl Cancer*, 18, pp. 736- 742.
80. Clifford G.M, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJF, et al, (2005), "Worldwide distribution of Human Papilloma virus type in cytologically normal in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis", *The Lancet*, 366, pp. 991- 998.
81. Clifford Gy.M, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa L.L, (2006), "Chapter 3: HPV type- Distribution in Women with and without Cervical Neoplastic Diseases ", *Vaccine*, 24S3, pp. S3/26- S23/34.
82. Crosbie E J, Einstrein M H, Franceschi S, Kichener H.C, (2013), "Human Papilloma virus and cervical cancer", *Lancet*, 382, pp. 889- 899.
83. Dartell M.A, Vibeke R, Thomas I, Crispin K, et al., (2014), "Performance of visual inspection with acetic acid and human papillomavirus testing for detection of high grade cervical lesions in HIV positive and HIV negative Tanzanian women", *Int. J. Cancer*, 135, pp. 896- 904.

84. de Sanjose S, Diaz M, Castellasague X, Clifford G, et al, (2007), "Worldwide prevalence and genotýp distribution of cervical Human Papilloma virus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis", *Lacet Infect Dis*, 7, pp. 453- 459.
85. de Sanjose S, Ibáñez R, Rodríguez- Salés V, Pris M, Roura E, et al, (2015), "Screening of cervical cancer in Catalonia 2006- 2012", *ecancer*, 9, pp532 doi: 10.3332/ecancer.2015.532
86. Denny L, Kuhn L, Souza M.D, Pollack A.E, Dupree W, and Wright T.C, (2005), "Screen and Treat Approaches for Cervical Cancer Prevnetion in Low- Resource Setting: A Randomized Controlled Trial", *JAMA*, 294, pp. 2173- 2181.
87. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R, (2006), "Chapter 8: Screening for cervical in developing coutries", *Vaccine*, 24S3, pp. S3/71- S53/77.
88. Depuydt CE, Leuridan Elke, Damme P V, Bogers J, Vereecken A J, Donders G (2009), "Epideminology of *Trichomonas vaginalis* and Human Papilloma virus Infection Detected by Real- Time PCR in Flanders", *Gynecologis and Obstetrics Investigation*, 70, pp. 273- 280.
89. Doh A.S, Kouam L, (1999), "The management of pre-invasive cervical lesions using cryotherapy in Yaounde, Cameroon", *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 19(6), pp. 640- 642.
90. Dunne E.F, Unger E.R, Sternberg M, McQuillan G, Swan D.C, et el, (2007), "Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States", *JAMA*, 297, pp. 813- 819.
91. Eghbali S.S, Amirinejad R, Obeidi N, Mosadeghzadeh S, Vahdat K, et al, (2012), "Oncogenic Human Papilloma virus genital infection in southern Iranian women: population- base study versus clinic- base data", *Virology Journal*, 9, pp. 194- 200.
92. Fallala M.S, Mash R, (2015), "Cervical cancer screening: Safety, acceptability, and feasibility of a single- visit approach in Bulawayo, Zimbabwe", *Afr. J. Prm Health care Fam Med*, 7(1), Art.#742, doi:org/10.4102/ phcfm.v7i1.742.

93. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Maxwell D, et al, (2015), “Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and main patterns in GLOBOCAN 201”, *Int. J. Cancer*, 136, pp. E359- E386.
94. Fonseca- Moutinho J.A, (2011), “Smoking and Cervical Cancer”, *ISRN Obstetrics and Gynecology*, 2011, ID847684 doi: 10.5402/2011/847684.
95. García-Espinosa B, Morro R.E, Aslvanrez-Fernández E., (2013), “Human Papilloma virus genotypes in human immunodeficiency virus- positive patients with anal pathology in Madrid, Spain”, *Diagnostic Pathology*, 8, pp. 204- 213
96. Giorgi R.P, Silvia F., G. Ronco, (2012), “HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high- grade cervical intraepithelial neoplasia”, *Int. J.Cancer*, 130, pp. 1387- 1394.
97. Guan P, Howell-J.R, Li Ni, Bruni L, de Sanjose S, Franceschi S, et al, (2012), “Human Papilloma virus types in 115789 HPV- positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer”, *Int. J. Cancer*, 131, pp. 2349- 2359.
98. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M, Demazoin M.C, et al, (2013), “Human Papilloma virus Type Distribution in Organised Cervical Cancer Screening in France”, *Plos One*, 8(11), pp. e79372. Doi: 10.1371/journal.pone.0079372
99. Hernandez B.Y, Nguyen T.V, (2008), “Cervical Human Papilloma virus infection among female sex workers in southern Vietnam”, *Infectious Agents and Cancer*, 3, pp. 7 doi: 10.1186/1750-9378-3-7
100. Hibbitts S, Jones J, Powell N, Dallimore N, McRea J, Beer H, et al., (2008), “Human papillomavirus prevalence in women attending routine cervical screening in South Wales, UK: a cross- sectional study”, *British Journal of Cancer*, 99, pp. 1929- 1933.
101. Horo A.G, Coulibaly J.D.K, Koffi A, Tchounga B, Seni K, et al, (2015), “Cervical Cancer Screening Program by Visual Inspection: Acceptability and Feasibility in Health Insurance Companies”, *Obstetrics and Gynecology International*, Volume 2015, Article ID 798453, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/798453>.

102. Huynh M.L.D, Raab S.S, Suba Eric J, (2004), "Association between war and cervical cancer among Vietnamese women", *Int. J.Cancer*, 110, pp. 775- 777.
103. Jacob M, Broekhuizen F.F, Castro W., Sellors J., (2005), "Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low- resource setting", *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 89, pp. S13- S20.
104. Johnson D.C, Bhatta MP, Smith JS, Kempf M.C, Broker TR, et al., (2014), "Assessment of High Risk Human Papilloma virus Infection Using Clinician and Self- Collected Cervical Sampling Methods in Rural Women from Far Western Nepal", *Plos One*, 9(6), pp. e101255.
105. Kaliterna V, Kaliterna M, PejkoVIC L, Hofman I.D, Andelinovic A, (2013), "Prevalence and Genotyping of the Human Papilloma virus in the Cervical Specimens Among Women of Southern Croatia (Dalmatia County)", *Cent Eur J Public Health*, 21(1), pp. 26- 29.
106. Klug S.J, Hukelmann M, Hollwitz B, Durgul N, Schopp N, et al, (2007), "Prevalence of Human Papilloma virus Týps in Women Screened by Cytology in Germany", *J. Med. Virol*, 79, pp. 616- 625.
107. Kumar N, (2012), "Cryotherapy as a modality for treatment of cervical intraepithelial neoplasia", *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 3(11), pp. 858- 860.
108. Lai C.H, Chao A, Chang C.J, Huang C.C, Wang L.C, et al, (2012), "Age factor and implication of Human Papilloma virus týp- specific prevalence in women with normal cervical cytology", *Epidemiol Infect*, 140, pp. 4666- 473.
109. Lazcano-P.E, Attila T. L, Leticia T, et al, (2014), "Specimen self- collection and HPV DNA screening in a pilot study of 100242 women", *Int. J. Cancer*, 135, pp. 109- 116.
110. Leinonen M K, Anttila A, Malila M, Dillner J, et al, (2013), "Týp- and age- specific distribution of Human Papilloma virus in women attending cervical cancer screening in Finland", *British Journal of Cancer*, 109, pp. 2941- 2950.



111. Lewis KDC, Sellors JW, Dawa A, TSu VD, Kidula NA, (2011), "Report on a cryotherapy service for with cervical intraepithelial neoplasia in a district in western Kenya", *African Health Sciences*, 11(3), pp. 370- 376.
112. Leyh B.SR, Prugger C, de Koning M NC, Goette H, Lellé R,(2014), "Cervical Human Papilloma virus prevalence and genotýp distribution among hydrid capture 2 positive women 15 to 64 years of age in the Gurage zone, rural Ethiopia", *Infectious Agents and Cancer*, 9, pp. 33- 42.
113. Lim S, (2010), "Cryotherapy: evidence base and safety", *Practice Nurse*, 40 (3), pp. 18- 21.
114. Liu S.S, Chan K.YK, Leunh RCY, Chan KKL, Tam KF, et al. (2011), "Prevalence and Risk Factors of Human Papollomavirus (HPV) Infection in Southern Chinese Women- A Population- Base Study", *Plos ONE*, 6(5), e19244.
115. Marks M, Gravitt P.E., Gupta S.B, Liaw K.L, Kim E., et al, (2011), "The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence", *Int J Cancer*, 128, pp. 2962- 2970.
116. Martin H. PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL, (2010), "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (review)", *The Cochrane Database of Systematic Review 2010, Issue 6*, CD001318. Doi: 10.1002/146518 58. CD001318.pub2.
117. Martín P, Linah K, Diego G, Ana M LG. M, Jose M.A, et la, (2011), "Human Papilloma virus genotýp distribution in Madrid and Correlation with cytological data", *BMC Infectious Diseases*, 11, pp. 316- 321.
118. Munoz N, Castellsagué X, De González Amy B, Gissmann L (2006), "Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer", *Vaccine*, 24S3, pp. S3/1- S3/10.
119. Nahar Q., Sultana F, Alam A, Islam J.Y, Rahman, et al, (2014), "Genital Human Papilloma virus Infection among Women in Bangladesh: Findings from a Population- Based Survey", *Plos One*, 9(10), pp. e107675.

120. Paul P, Winkler J.L, Bartolini R.M, Penney M. E, Trinh T.H, et al, (2013), “Screen- and Treat Approach to Cervical Cancer Prevention Using Visual Inspection With Acetic Acid and Cryotherapy: Experiences, Perceptions, and Beliefs From Demonstration Projects in Peru, Uganda, and Vietnam”, *The Oncologist*, 18, pp. 1278- 1284.
121. Pham T.H.A, Nguyen T.H., Herrore R., Vaccarella S, Smith J.S., et al, (2003), “Human Papilloma virus Infection among women in South and North Vietnam”, *Int J. Cancer*, 104, pp. 213- 220.
122. Phongsavan K, Phengsavanh A, Wahlstrom R, Marions L, (2011), “Safety, feasibility, and acceptability of visual inspection with acetic acid and immediate treatment with cryotherapy in rural Laos”, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 114, pp. 268-272.
123. Piana A, Sotgiu G, Castiglia P, Pischedda, Cocuzza, et al, (2011), “Prevalence and type distribution of Human Papilloma virus infection in women from North Sardinia, Italy”, *BMC Public Health*, 11, pp. 785- 793.
124. Piras F, Piga M, De M A, Zannou A RF, Minerba L, et al., (2011), “Prevalence of Human Papilloma virus infection in women in Benin, West Africa”, *Virology Journal*, 8, pp. 514- 421.
125. Raza SA, Franceschi S, Pallardy S, Malik FR, Avan A, et al., (2010), “Human Papilloma virus infection in women with and without cervical cancer in Karachi, Pakistan”, *British Journal of Cancer*, 102, pp. 1657- 1660.
126. Richter K, Becker P, Horton A, Dreyer G, (2013), “Age- specific prevalence of cervical Human Papilloma virus infection and cytological abnormalities in women on Gauteng Province, South Africa”, *S Afr Med J*, 103, pp. 313- 317.
127. Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists (RTCOCG) and the JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group, (2003), “Safety, acceptability, and feasibility of a single- visit approach to cervical- cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project”, *The Lancet*, 361, pp. 814-820.

128. Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmey PO, Fayette J.M, Shanthakumary S, et al, (2007), "Effectiveness, safety and acceptability of 'see and treat' with cryotherapy by nurses in a cervical screening study in India", *British Journal of Cancer*, 96(5), pp. 738- 743.
129. Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R, (2013), "Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia", *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 120, pp. 218- 223.
130. Saxena U, Sauvaget C, Sankaranarayanan R, (2012), "Evidence- based Screening, Early Diagnosis and Treatment Strategy of Cervical Cancer for National Policy in Low- resource countries: Example of India", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13, pp. 1699- 1703.
131. Schiffman M, Castle P.E, Rodriguez Q.A.C, Wacholder S, (2007), "Human Papilloma virus and Cervical cancer", *The Lancet*, 370, pp. 890- 907.
132. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage J.C, Castle P.E, (2011), "Human Papilloma virus Testing in the Prevention of Cervical Cancer", *J Natl Cancer Inst*, 103, pp. 368- 383.
133. Schluterman N N, O Sow S, Traore C B, Bakarou K, Dembeles R, Sacko F, et al., (2013), "Differences in pattern of high- risk Human Papilloma virus infection between urban and rural low-resource settings: cross- sectional findings from Mali", *BMC Women's Health*, 13, pp. 4- 13
134. Schmeink CE, Melchers WJ.G, Siebers AG, Quint WG.V, Masuger LF.A.G, et al, (2011), "Human Papilloma virus Persistence in Young Unscreened Women, a Prospective Cohort Study", *Plos One*, 6(11), tr.227- 237.
135. Sierra-Torres C.H., Tying S.K, Au W.W, (2003), "Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical cancer", *Int J Gynecol Cancer*, 13, pp. 617- 625.
136. Swangwaree S.S, Phon K., Parichat R, Orasri S, (2010), "Prevalence of High-risk Human Papilloma virus Infection and Cytologic Result in Thailand", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11, pp. 1465- 1468.

137. Tambouret R, (2013), "Screening for Cervical Cancer in Low- Resource Setting in 2011", *Arch Pathol Lab Med*, 137, pp. 782- 790; doi: 10.5858/arpa.2011-0695-RA
138. Tran L.T.H, Tran L.T, Bui C.Th, Le D.T.K, Nyitray A.G, Markham C.M, et al, (2015), "Risk factor for high-risk and multi- týp Human Papilloma virus infection among women in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross- sectional study", *BMC Women's Health*, 15, pp. 16- 25.
139. Tricco A.C, Carmen HN, Gilca V, Anonychuk A, Pham Ba, Berliner S, (2011), "Canadian oncogenic Human Papilloma virus cervical infection prevalence: Systematic review and meta analysis", *BMC Infectious Diseases*, 11, pp. 235- 250.
140. Vet JNI, Kooijman JL, Henderson FC, Aziz FM, Purwoto G, et al, (2012), "Sigle- visit approach of cervical cancer screening: See and Treat in Indonesia", *British Journal of Cancer*, 107, pp. 772- 777
141. Vu L.T.H, Le Ha.T.T, (2011), "Cervical Human Papilloma Virus Infection among the Genral Femaile Population in Vietnam: A Situatioan analysis", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12, pp. 561- 566.
142. Vu L.T.H, (2012), "High risk and multiple Human Papilloma virus infections among married women on Can Tho, Viet Nam", *WPSAR*, 3(3), doi: 10.5365/wpsar.2012.3.1.007
143. Vu L.T.H, Bui D, (2012), "Prevalence of Cervical Human Papilloma Virus Infection Among Married Women in Vietnam, 2011", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13, pp. 37- 40.
144. World Health Organization, (2011), *WHO guidelines Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia*, WHO Press. Genva, Switzerland.
145. World Health Organization/ICO Information Centre (HPV Information Centre), (2010), "Human Papilloma virus and Related Cancers in World", *Summary Report 2010, Data sccessed*, WHO Press. Genva, Switzerland.

146. Wu E.Q, Liu B, Cui J.F, Chen W, Wang J.b, et al, (2013), “Prevalence of type-specific Human Papilloma virus and pap results in Chinese women: a multi-center, population- based cross-sectional study”, *Cancer Causes Control*, 24, pp. 795- 803.
147. Zhao R, Zhang WY, Wu M.H, Zhang SW, Pan J, Zhu L, et al, (2009), “Human Papilloma virus infection in Beijing, People’s Republic of China: a population- based study”, *British Journal of Cancer*, 101, pp. 1635- 1640.

# PHỤ LỤC

**Phụ lục 1: Phân bố dân cư trong thành phố Cần Thơ và phân bố dân cư chọn mẫu theo phương pháp tỷ lệ dân số cộng dồn (PPS)**

STT	Địa phương trong thành phố Cần Thơ	Dân số chung	Phụ nữ 18- 69	Dân số phụ nữ cộng dồn	Dân số chọn mẫu	
<b>DANH SÁCH CÁC PHƯỜNG THUỘC CÁC QUẬN NỘI THÀNH Q. NINH KIỀU</b>						
1	An Bình	17224	6046	6046		
2	<b>An Cư</b>	<b>17508</b>	<b>6353</b>	<b>12399</b>	<b>7549</b>	1
3	An Hòa	29563	11410	23809		
4	<b>An Nghiệp</b>	<b>9260</b>	<b>3527</b>	<b>27336</b>	<b>30079</b>	2
5	An Hội	7822	2912	30248		
6	An Lạc	12332	4567	34815		
7	An Khánh	23016	8565	43380		
8	<b>An Phú</b>	<b>12932</b>	<b>4955</b>	<b>48335</b>	<b>52609</b>	3
9	Cái khế	24537	8837	57172		
10	Tân An	6633	2411	59583		
11	<b>Thới Bình</b>	<b>15082</b>	<b>5615</b>	<b>65198</b>	<b>75139</b>	4
12	Hung Lợi	35350	13935	79133		
13	<b>Xuân Khánh</b>	<b>32535</b>	<b>13795</b>	<b>92928</b>	<b>97669</b>	5
<b>Q. BÌNH THỦY</b>						
14	An Thới	18499	6403	99331		
15	Bùi Hữu Nghĩa	11745	4126	103457		
16	Bình Thủy	18307	6440	109897		
17	<b>Long Hòa</b>	<b>16450</b>	<b>5436</b>	<b>115333</b>	<b>120199</b>	6
18	Long Xuyên	15232	5137	120470		
19	Trà Nóc	14350	5259	125729		
20	Trà An	8209	2843	128572		
21	Thới An Đông	10773	3502	132074		

<b>Q. Ô MÔN</b>						
<b>22</b>	<b>Châu V Liêm</b>	<b>22647</b>	<b>7560</b>	<b>139634</b>	<b>142729</b>	<b>7</b>
23	Long Hưng	13542	4368	144002		
24	Phước Thới	25646	8844	152846		
25	Thới An	25454	8028	160874		
<b>26</b>	<b>Thới Hòa</b>	<b>7102</b>	<b>2225</b>	<b>163099</b>	<b>165259</b>	<b>8</b>
27	Thới Long	19041	6094	169193		
28	Trường Lạc	16251	5038	174231		
<b>Q. CÁI RĂNG</b>						
29	Ba Láng	6313	2074	176305		
30	Hưng Phú	17885	6171	182476		
<b>31</b>	<b>Hưng Thạnh</b>	<b>10053</b>	<b>3289</b>	<b>185765</b>	<b>187789</b>	<b>9</b>
32	Lê Bình	15678	5531	191296		
33	Phú Thứ	17541	5715	197011		
34	Tân Phú	6867	2126	199137		
<b>35</b>	<b>Thường Thạnh</b>	<b>11941</b>	<b>3935</b>	<b>203072</b>	<b>210319</b>	<b>10</b>
<b>Q. THỐT NỐT</b>						
36	Thốt Nốt	21429	7455	210527		
37	Thới Thuận	18201	6044	216571		
38	Thuận An	13287	4348	220919		
39	Thạnh Hòa	10109	3170	224089		
<b>40</b>	<b>Trung Nhứt</b>	<b>11123</b>	<b>3500</b>	<b>227589</b>	<b>232849</b>	<b>11</b>
41	Trung Kiên	24455	7990	235579		
42	Thuận Hưng	19997	6354	241933		
43	Tân Hưng	10007	3113	245046		
<b>44</b>	<b>Tân Lộc</b>	<b>29617</b>	<b>9358</b>	<b>254404</b>	<b>255379</b>	<b>12</b>
45	TT Vĩnh Thạnh	5885	1733	256137		
46	TT Thạnh An	11400	3360	259497		
47	TT Thới Lai	10629	3313	262810		
48	TT Cờ Đỏ	12942	4014	266824		
49	TT Phong Điền	10721	3527	270359		



<b>DANH SÁCH CÁC XÃ THUỘC CÁC HUYỆN NGOẠI THÀNH</b>						
<b>H. VĨNH THẠNH</b>						
50	Thạnh Thắng- VT	6012	1600	1600		
51	Thạnh Lợi- VT	8771	2422	4022		
<b>52</b>	<b>Xã Thạnh An- VT</b>	<b>8505</b>	<b>2378</b>	<b>6400</b>	<b>7549</b>	<b>1</b>
53	Thạnh Tiến- VT	9427	2769	9169		
54	Thạnh Quới- VT	14623	4492	13661		
55	Thạnh Mỹ- VT	8499	2518	16179		
<b>56</b>	<b>Vĩnh Trinh- VT</b>	<b>19185</b>	<b>6129</b>	<b>22308</b>	<b>23098</b>	<b>2</b>
57	Thạnh Lộc- VT	13796	4084	26392		
58	Vĩnh Bình- VT	6426	1944	28336		
<b>H. THỚI LAI</b>						
59	Định Môn	10648	3361	31697		
60	Thới Tân	6830	2033	33730		
<b>61</b>	<b>Xuân Thắng</b>	<b>6450</b>	<b>1977</b>	<b>35707</b>	<b>38647</b>	<b>3</b>
62	Đông Bình	9126	2765	38472		
63	Đông Thuận	9518	2862	41334		
64	Trương Thành	11370	3524	44858		
65	Trương Thắng	10822	3339	48197		
<b>66</b>	<b>Thới Thạnh</b>	<b>11287</b>	<b>3618</b>	<b>51815</b>	<b>54196</b>	<b>4</b>
67	Tân Thạnh	7683	2413	54228		
68	Trương Xuân	12728	3864	58092		
69	Trương Xuân A	6411	1918	60010		
70	Trương Xuân B	7462	2209	62219		
<b>H. CỜ ĐỎ</b>						
<b>71</b>	<b>Trung An</b>	<b>10598</b>	<b>3412</b>	<b>65631</b>	<b>69745</b>	<b>5</b>
72	Trung Thạnh	16832	5206	70837		
73	Trung Hưng	22244	6735	77572		
<b>74</b>	<b>Thạnh Phú</b>	<b>21043</b>	<b>6370</b>	<b>83942</b>	<b>85294</b>	<b>6</b>
75	Thới Đông	6430	1910	85852		
76	Thới Xuân	7455	2101	87953		

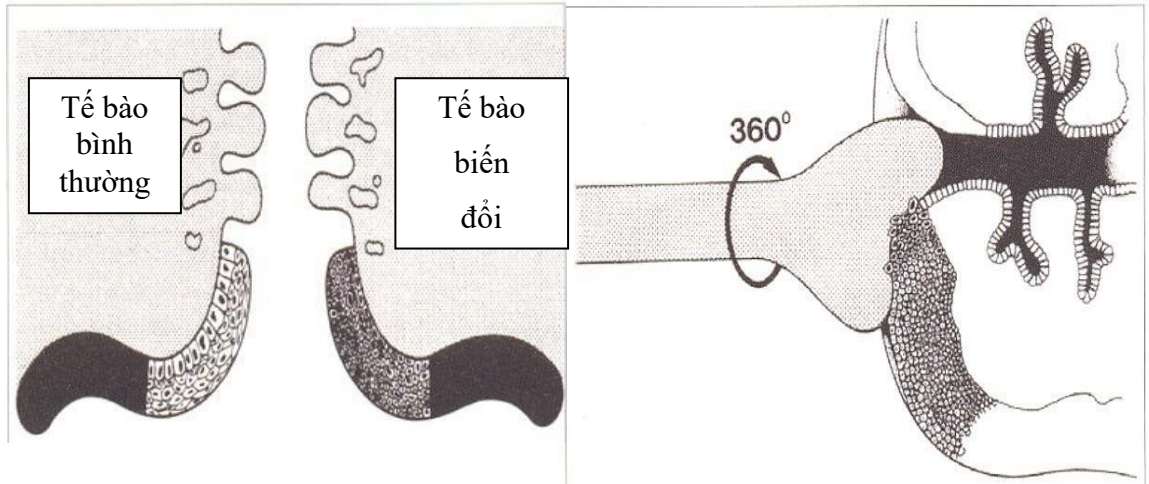
77	Đông Thắng	4709	1350	89303		
78	Đông Hiệp	6838	2060	91363		
79	Thới Hưng	14978	4592	95955		
<b>H. PHONG ĐIỀN</b>						
<b>80</b>	<b>Nhơn Ái</b>	<b>14032</b>	<b>4550</b>	<b>100505</b>	<b>100843</b>	<b>7</b>
81	Trường Long	18276	5686	106191		
82	Nhơn Nghĩa	16975	5457	111648		
<b>83</b>	<b>Mỹ Khánh</b>	<b>10324</b>	<b>3458</b>	<b>115106</b>	<b>116392</b>	<b>8</b>
84	Giai Xuân	15294	5008	120114		
85	Tân Thới	13706	4276	124390		

**Phụ lục 2: Phân bố dân cư chọn mẫu theo bảng phương pháp xác suất tỷ lệ theo dân số với tổng số phụ nữ từ 18- 69 tuổi đang sinh sống tại thành phố Cần Thơ**

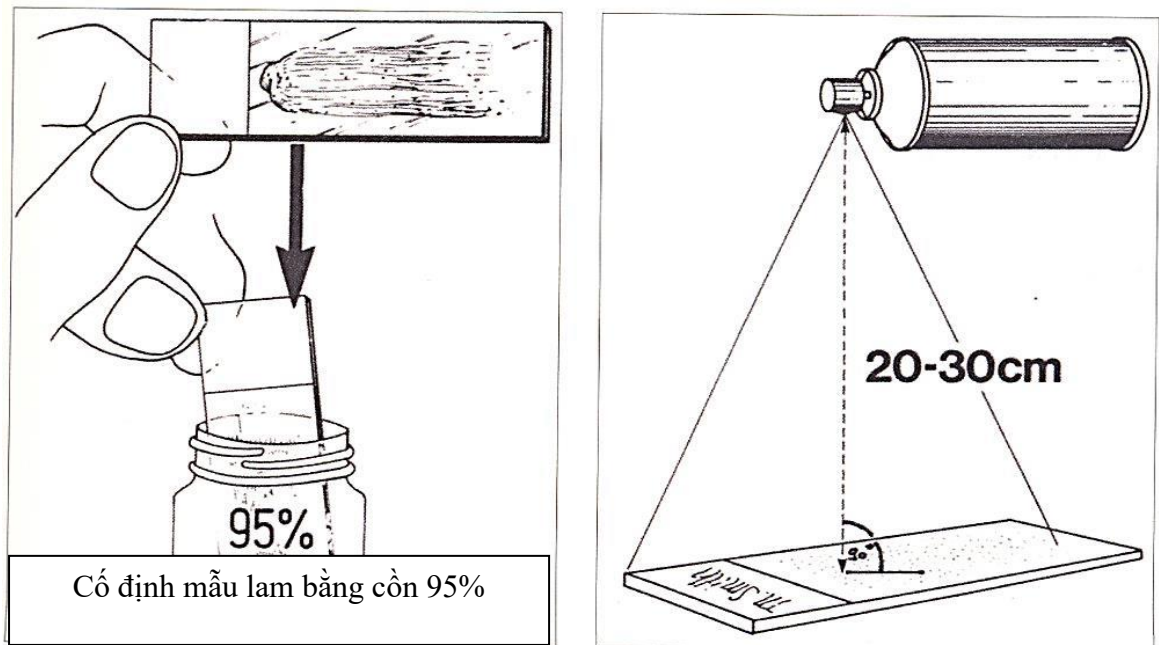
**DANH SÁCH CÁC PHƯỜNG/ XÃ ĐƯỢC CHỌN VÀO NGHIÊN CỨU**

Stt	Tên phường/xã được chọn	Tên Quận/Huyện được chọn	Dân số chung	Dân số phụ nữ 18 - 69	Số mẫu NC/mỗi cụm
1	An Cư	Q. Ninh Kiều	17508	6353	95
2	An Nghiệp	nt	9260	3527	63
3	An Phú	nt	12932	4955	63
4	Thới Bình	nt	15082	5615	105
5	Xuân Khánh	nt	32535	13795	132
6	Bình Thủy	Q. Bình Thủy	16450	5436	96
7	Châu Văn Liêm	O Môn	22647	7560	119
8	Thới Hòa	nt	7102	2225	33
9	Hưng Thạnh	Q. Cái Răng	10053	3289	51
10	Thường Thạnh	nt	11941	3935	68
11	Trung Nhứt	Q. Thốt Nốt	11123	3500	60
12	Tân Lộc	nt	29617	9358	93
13	Xã Thạnh An- VT	H. Vĩnh Thạnh	8505	2378	38
14	Vĩnh Trinh- VT	nt	19185	6129	99
15	Xuân Thắng	H. Thới Lai	6450	1977	41
16	Thới Thạnh	nt	11287	3618	47
17	Trung An	H. Cờ đỏ	10598	3412	55
18	Thạnh Phú	nt	21043	6370	100
19	Nhon Ái	H. Phong Điền	14032	4550	68
20	Mỹ Khánh	nt	10324	3458	64
Tổng cộng			297674	101440	1490

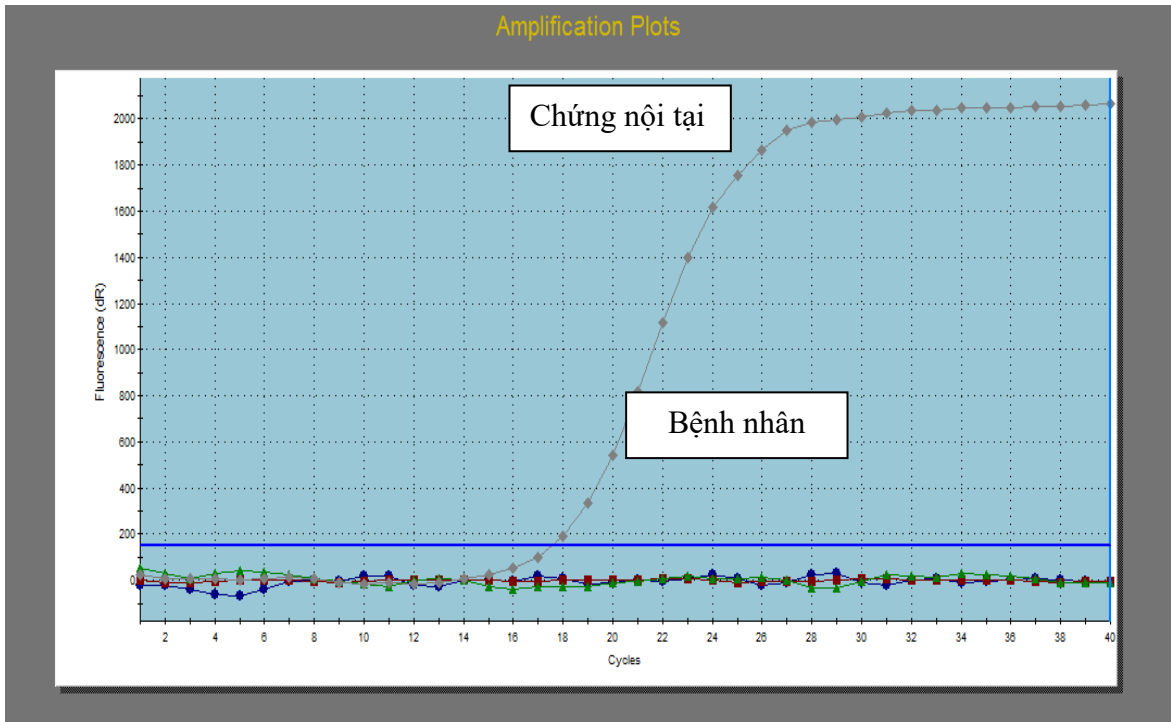
### Phụ lục 3: Các hình ảnh chương 2 của luận án



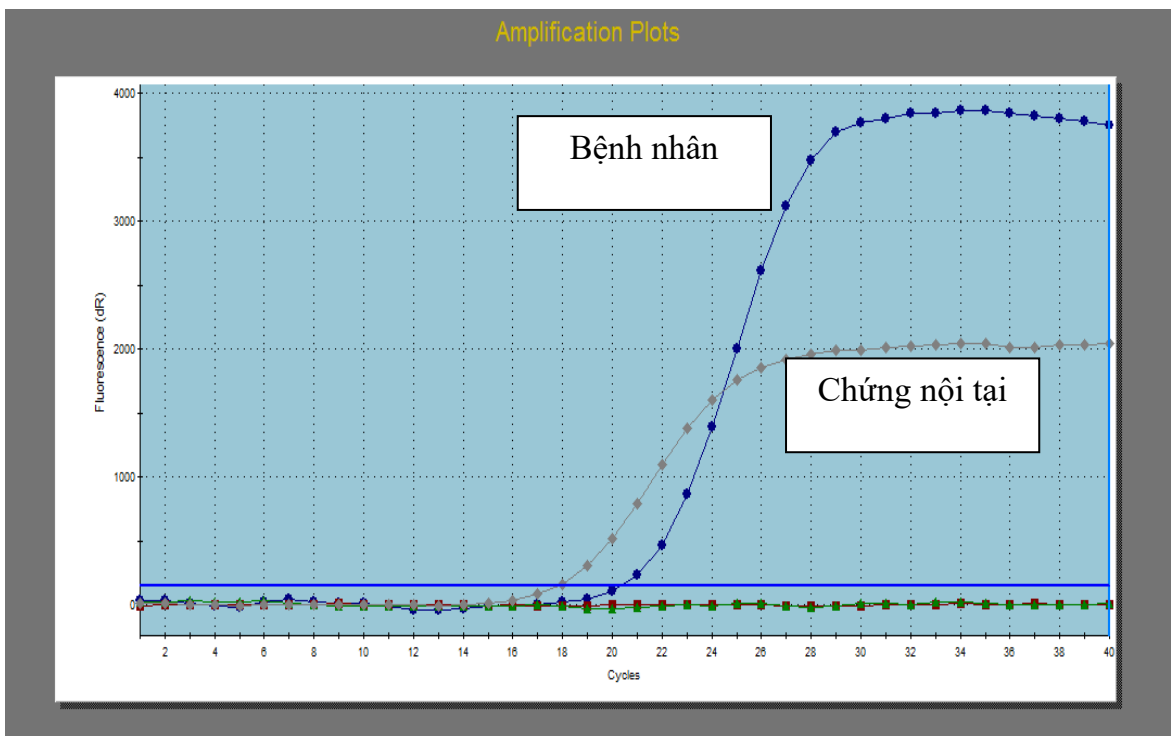
*Hình 1. Cổ tử cung và cách thực hiện lấy mẫu*



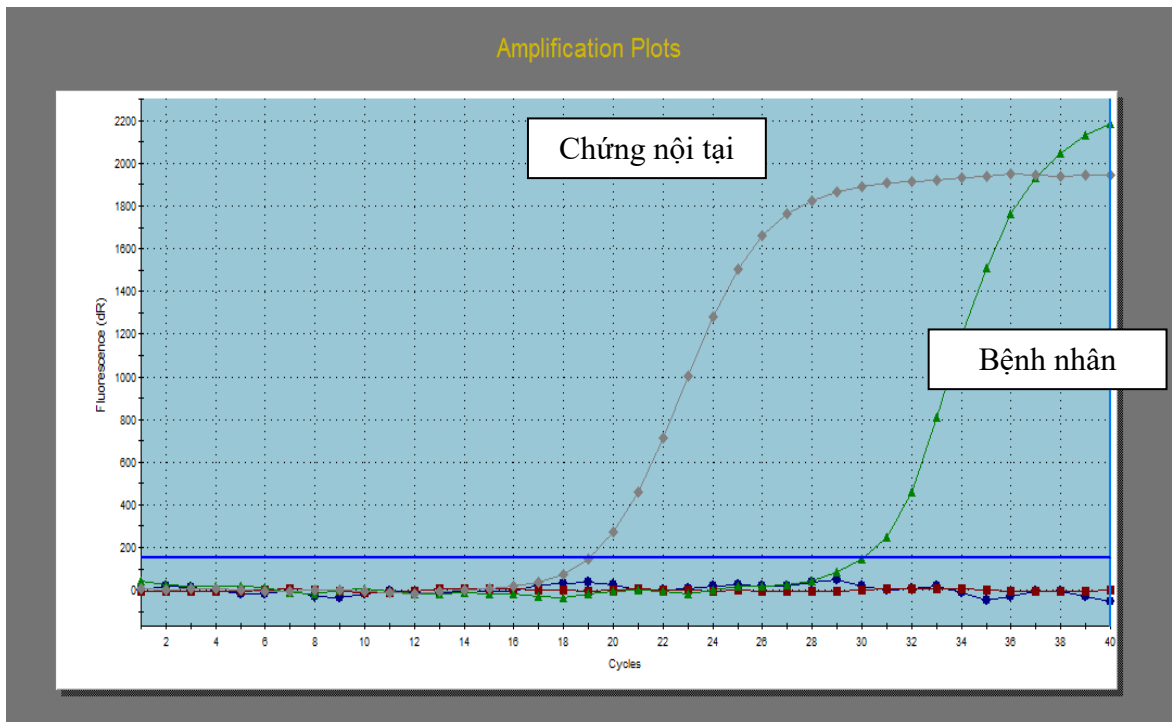
*Hình 2. Cố định mẫu trên lam*



**Hình 3. Phân tích kết quả xét nghiệm HPV âm tính**



**Hình 4. Phân tích kết quả xét nghiệm HPV dương tính**



*Hình 5. Phân tích kết quả xét nghiệm HPV dương tính*

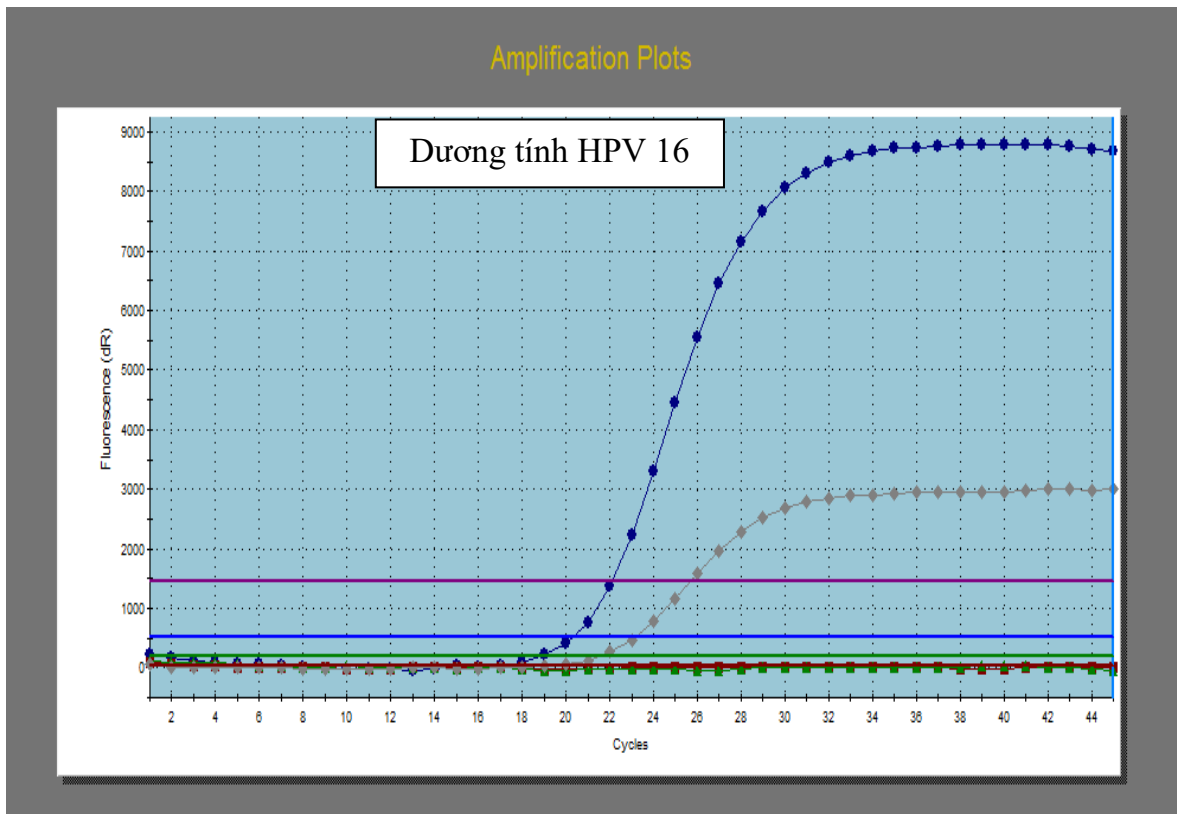
<i>date</i>		Matrix for comparison			
NN	Sample	Fam	Hex	Rox	Cy5
	Name				
<b>1</b>		16	31	18	IC
		39	45	59	IC
		33	35	56	IC
		58	52	51	IC
<b>2</b>		16	31	18	IC
		39	45	59	IC
		33	35	56	IC
		58	52	51	IC
<b>3</b>	+	16	31	18	IC
	+	39	45	59	IC
	+	33	35	56	IC
	+	58	52	51	IC
<b>4</b>	-	16	31	18	IC
	-	39	45	59	IC
	-	33	35	56	IC
	-	58	52	51	IC

*Hình 6. Mô phỏng cho mẫu DNA vào ống nghiệm*

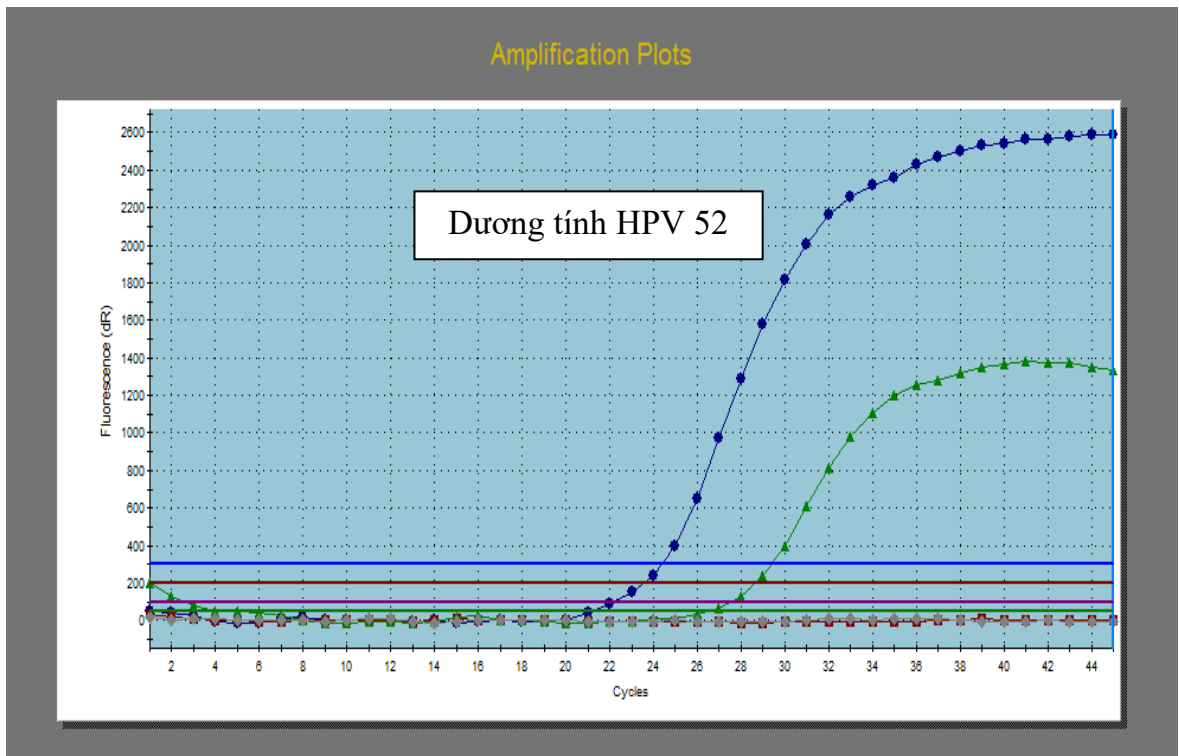
date		Matrix for comparison				Reaction Ct-Results				Results
NN	Sample	Fam	Hex	Rox	Cy5	Fam Ct	Hex Ct	Rox Ct	Cy5 Ct	
	Name									
1		16	31	18	IC	26.1	20.1		27.3	16,31
		39	45	59	IC				26.2	
		33	35	56	IC	27.2	31.6		27.1	
		58	52	51	IC	32.6			26.7	
2		16	31	18	IC				29.0	39,45
		39	45	59	IC	22.9	25.3		29.1	
		33	35	56	IC			16.9	25.5	
		58	52	51	IC		28.8		28.6	
3	+	16	31	18	IC	31.2	28.7	28.7	25.3	OK
	+	39	45	59	IC	30.1	31.9	28.8	25.7	
	+	33	35	56	IC	29.3	31.9	29.1	25.2	
	+	58	52	51	IC	30.5	28.2	30.1	25.7	
4	-	16	31	18	IC					OK
	-	39	45	59	IC					
	-	33	35	56	IC					
	-	58	52	51	IC					

Fig.6 Program Microsoft® Excel "HPV Typing Real-Time Results Matrix.xls"

Hình 7. Kết quả tít DNA HPV được xác định

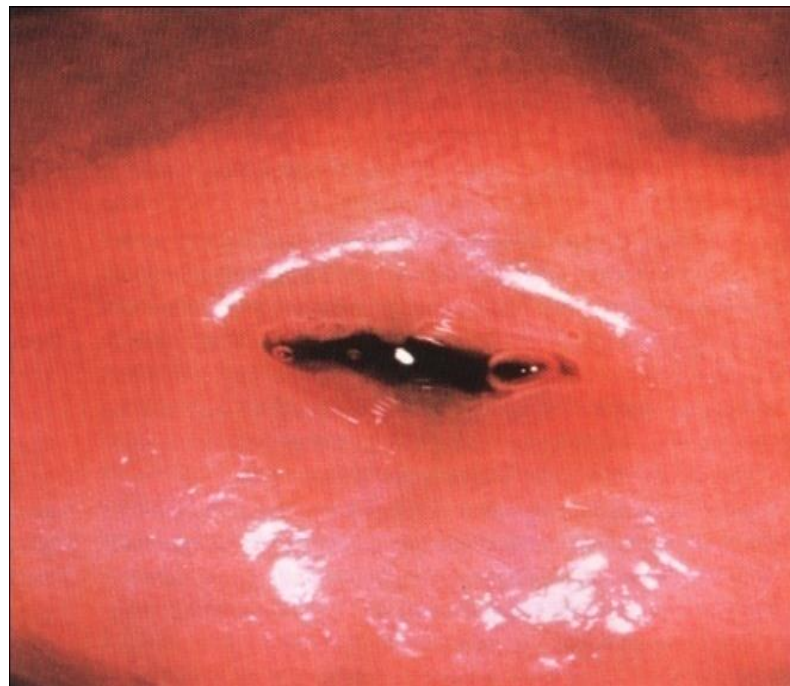


Hình 8. Tít DNA HPV được phân lập (tít HPV 16)



**Hình 9. Tít DNA HPV đượ phân lập (tít HPV 52)**

**- Những hình ảnh soi cổ tử cung**



**Hình 10. Soi cổ tử cung bình thường**





*Hình 11. Soi cổ tử cung bất thường*

## Phụ lục 4: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Ngày khám

MÃ SỐ HỒ SƠ \_\_\_\_\_

### I. PHẦN HÀNH CHÁNH

1. **Họ và tên:** Vợ..... Chồng.....

2. **Tuổi:**..... Tuổi chồng.....

3. **Địa chỉ:**.....

Nông thôn  Thành thị

4. **Tiền thai:**..... nạo hút thai.....

5. **Nghề nghiệp:** Vợ..... Chồng.....

Vợ

Chồng

Nội trợ  Thất nghiệp

Buôn bán  Buôn bán

Làm ruộng  Làm ruộng

Công nhân  Công nhân

Trí thức  Trí thức

Khác..... Khác.....

6. **Trình độ học vấn:** Vợ..... Chồng .....

Vợ

Chồng

Mù chữ  mù chữ

Tiểu học  Tiểu học

THCS  THCS

THPT  THPT

ĐH- SDH  ĐH- SDH

### 7. Tình trạng hôn nhân

Có chồng  Ly dị

Góa  Độc thân

### II. TIỀN CẢN

1. **Tiền thai:**..... Số lần mang thai.....

2. Tuổi giao hợp lần đầu: .....tuổi lấy chồng.....
3. Số bạn tình:..... 1 người   $\geq 2$  người
4. Số bạn tình của chồng..... 1 người   $\geq 2$  người  Không rõ
5. Có bệnh lây lan qua đường tình dục được chẩn đoán trước đó:  
 Có  không
6. Tiên căn mụn cóc sinh dục: Cả 2 vợ chồng  chồng  vợ
7. Hút thuốc lá: cả 2 vợ chồng  chồng  vợ
8. Sử dụng bao cao su:  
 Có thường xuyên  không thường xuyên  không
9. Nguồn nước sinh hoạt của gia đình?  
 Nước sông  Nước Giếng  nước máy
10. Tiền sử phụ khoa Có kinh lần đầu.....  
 Kinh nguyệt đều  không đều   
 Khí hư: Bình thường  không bình thường   
 Tiền sử điều trị viêm nhiễm:.....  
 Lý do đến khám:.....  
 Tiền sử đặt vòng: có không  
 Bệnh phụ khoa mắc phải: .....  
 Điều trị.....  
 Biện pháp tránh thai sử dụng.....
11. Hoàn cảnh kinh tế: thu nhập đầu người:.....đồng/tháng
12. Tiền sử chồng:  
 Bệnh nội khoa  Hoa liễu  Bệnh truyền nhiễm
14. Kiến thức vệ sinh  
 Thói quen phơi quần chũ kín có  không   
 Thói quen ủi quần lót trước khi mặc có  không   
 Khám phụ khoa trước và trong khi mang thai có  không

### III. KẾT QUẢ KHÁM VÀ CHẨN ĐÓÁN

1. Ngày kinh cuối:.....

## 2. Triệu chứng cơ năng

- |                                       |                             |                                |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. Ngứa âm hộ- âm đạo                 | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 2. Dịch tiết âm đạo nhiều             | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 3. Ngứa vùng hậu môn sinh dục ngoài   | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 4. L loét vùng hậu môn sinh dục ngoài | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 5. Đau bụng dưới                      | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 6. Đau khi giao hợp                   | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 7. Chảy máu sau giao hợp              | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 8. Chảy máu giữa kỳ kinh              | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 9. Đau thắt lưng                      | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 10. Không triệu chứng.....            |                             |                                |

## 3. Triệu chứng thực thể

- |                                       |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|
| 1. CTC tron lác                       | <input type="checkbox"/> |
| 2. Viêm lộ tuyến                      | <input type="checkbox"/> |
| 3. Cổ tử cung phì đại                 | <input type="checkbox"/> |
| 4. Nang Naboth                        | <input type="checkbox"/> |
| 5. Polype                             | <input type="checkbox"/> |
| 6. CTC dễ chảy máu khi giao hợp/ chạm | <input type="checkbox"/> |
| 7. CTC sần sùi                        | <input type="checkbox"/> |
| 8. Khác .....                         |                          |

## 4. Chẩn đoán lâm sàng

- |                                  |                          |
|----------------------------------|--------------------------|
| 1. Bình thường                   | <input type="checkbox"/> |
| 2. Viêm âm đạo- CTC              | <input type="checkbox"/> |
| 3. Nghi ngờ ung thư              | <input type="checkbox"/> |
| 4. U bướu (Tử cung, buồng trứng) | <input type="checkbox"/> |
| 5. Polype CTC                    | <input type="checkbox"/> |
| 6. Rong kinh-Rong huyết          | <input type="checkbox"/> |
| 7. Khác.....                     |                          |

### **5. Kết quả phết tế bào theo phân loại tế bào học theo Bethesda**

- 1. Tế bào bình thường
- 2. Tế bào biến đổi viêm
- 3. ASC :                                      ASCUS                          ASC-H
- 4 LSIL
- 5. HSIL
- 6. K biểu mô gai xâm lấn
- 7 AGS
- 8 AGUS
- 9. AIS
- 10. K biểu mô tuyến xâm lấn

### **6. Quan sát cổ tử cung bằng mắt thường**

- 1. Vùng chuyển tiếp lát trụ quan sát rõ
- 2. Polype cổ tử cung
- 3. Nang Naboth
- 4. Cổ tử cung lộ tuyến
- 5. Condyloma
- 6. Biểu mô trắng
- 7. Tăng sinh mạch máu

### **7. Quan sát cổ tử cung sau khi bôi acide acetic (VIA)**

- 1. Vùng chuyển tiếp lát trụ quan sát rõ
- 2. Polype cổ tử cung
- 3. Nang Naboth
- 4. Cổ tử cung lộ tuyến
- 5. Condyloma
- 6. Biểu mô trắng
- 7. Chấm đáy
- 8. Dạng khảm
- 9. Bạch sản

10. Mạch máu bất thường

11. Khác.....

**8. Quan sát cổ tử cung sau khi bôi acide acetic 3% sau 1 phút**

1. Âm tính

2. Dương tính

3. Dương tính, nghi ngờ ung thư xâm lấn

**9. Nếu VIA dương tính, vùng sang thương biểu mô trắng có lan vào kênh CTC?** Có  không

**10. Kết quả soi CTC**

Trước khi bôi acid acetic

Bình thường  Bất thường.....

Sau khi bôi acid acetic

Bình thường  Bất thường.....

Sau khi bôi lugol

Bình thường  Bất thường.....

**11. Kết quả sinh thiết.....**

1. Bình thường  2. Tổn thương viêm

3. Coudylome  4. CIN I

5. CIN II  6. CIN III

7. K CTC xâm lấn

Squamous cell carcinoma Adenocarcinoma

Giai đoạn .....

8. Khác .....

**12. Kết quả PCR:.....**

**13. Định tít:.....**

Nguy cơ cao:.....Nguy cơ thấp .....

**14. Không định được tít, lý do**

1. Không đủ mẫu ADN

2. Kết quả định tít không xác định được

### 15. Vấn đề điều trị

Mức độ tổn thương CTC:.....centimet;

Thời gian tiết dịch âm đạo.....ngày

Điều trị:.....

Phương pháp                      áp lạnh

Tái khám	Lành bệnh			Các biến chứng		Thái độ BN		
	Khỏi	Khá	kém	Các biến chứng	Thời gian xuất hiện	Hài lòng	Bình thường	Lo lắng
Khi điều trị								
1 tuần								
2 tuần								
1 tháng								
2 tháng								
3 tháng								
6 tháng								

*Các biến chứng: đau, chảy máu, tiết dịch, chít hẹp CTC, sốt, dấu hiệu bất thường khác*