Ung thư trong thai kỳ

Jeffrey Stern, M.D.

Phản ứng các nhà chuyên môn

- Sản phụ khoa : Không được rồi! Cô ấy bị ung thư.
- Ung thư nội khoa : Ồ không! Cô ấy đang có thai!
- PTV: Ồ không! Cố ấy vừa có thai vừa bị ung thư!
- Phải có sự kết hợp giữa sản phụ khoa và ung thư!

Tần suất

- 1/1000 – 1/1500 thai kỳ đủ tháng
- Tần suất tăng thứ phát do trì hoãn để sanh con
- Tần suất theo lọai tế bào/ (trong độ tuổi sinh sản)
  - Ung thư vú (30%)
  - U lympho (10%) / Leukemia (23%)
  - Melanoma (30%)
  - K cổ tử cung (35%), K buồng trứng (15%)
  - K xương/mô mềm (25%)
  - K tuyến giáp (50%)

Những khác biệt trong thai kỳ?

- Nội tiết
- Các thay đổi chuyển hóa
- Huyết động
- Miễn dịch
- Tăng sinh mạch máu
- Tuổi
- Một số ít trường hợp – kinh nghiệm dân gian
- Ung thư vú, ung thư buồng trứng

Nhận xét chung

- Không có bằng chứng rằng thai kỳ có ảnh hưởng đến các lọai ung thư
- Vẫn tiếp tục giữ thai sau khi được chẩn đoán
  - Trì hoãn điều trị (chấm dứt thai kỳ ở 34 tuần)
    - Chẩn đoán ở tam cá nguyệt đầu: có thể trì hoãn thêm 28 tuần
    - Chẩn đoán ở tam cá nguyệt hai: có thể trì hoãn thêm 22 tuần
    - Chẩn đoán ở tam cá nguyệt ba: có thể trì hoãn thêm 10 tuần

Nhận xét chung

- Phẫu thuật
  - Chờ đến 16-18 tuần tuổi cho phẫu thuật vùng bụng. Tỷ lệ sẩy thai tự nhiên (SAB): 40% → 3%
  - Không lấy đi hoàng thể nếu được cho đến khi thai 14 tuần (bổ sung progesterone 50mg hai lần ngày)
  - CDTK khi thai trưởng thành (khoảng 34 tuần)
  - Gây mê không gây quái thai

Nhận xét chung

- Hóa trị
  - Ba tháng đầu (hình thành cơ quan kết thúc lúc 12 tuần)
    - Tăng tỷ lệ sẩy thai và các bất thường của thai; lệ thuộc thuốc (MTX)
    - Thường gặp thai chậm tăng trưởng và sanh non
  - Ba tháng giữa và cuối
    - Không tăng thêm các bất thường thai
    - Không tăng tỷ lệ sẩy thai
    - Thường gặp thai chậm tăng trưởng và sanh non
    - Trì hoãn hóa trị cho đến 16 tuần tuổi nếu được (tức là kết thúc giai đọan phát triển nhanh)

Nhận xét chung

- Hóa trị và cho con bú
  - Nhìn chung không khuyến khích
- Những ảnh hưởng lâu dài của hóa trị lên đứa trẻ (phơi nhiễm với hóa trị trong tử cung)
  - Aviles, và CS 43 trường hợp với f/u trong 3-19 năm

Bình thường	Thể chất Thần kinh Thông minh Tâm lý Phát triển tính dục Huyết học Tế bào tủy

Nhận xét chung

- Phơi nhiễm tia xạ
  - Chẩn đoán bằng tia xạ
    - Cần tránh chụp vùng chậu không cần thiết
    - Sử dụng MRI khi có thể
    - Chụp tim phổi/tuyến vú – ít nguy cơ nếu có che chắn
  - Xạ trị
    - Tỷ lệ bất thường và sẩy thai cao
      - Tùy thuộc liều lượng và tuổi thai

Dose to Fetus	
KUB	200 millicentigray
B.E.	450-900
CXR	1
CT Scan	900
IVP	600
L/S Scan	275-725
Lung Scan	370
Pelvic X-ray	210
UGI Series	170-330

Nhận xét chung

- Đánh giá về sản khoa
  - SA ba tháng đầu
  - SA lúc 20 tuần
  - Phân tích Nhiễm sắc thể
    - Chọc ối: 15 tuần
    - Sinh thiết gai nhau: qua cổ tử cung (trừ trường hợp ung thư cổ TC) hay qua đường bụng lúc thai 10-12 tuần
  - CDTK khi đủ trưởng thành
    - Tỷ số L/S lúc 34 tuần
    - Betamethasone

Dịch tễ học nhiễm HPV/SIL/ung thư đường sinh dục trong thai kỳ

- Có đến 40% pn trong độ tuổi sinh sản nhiễm HPV
- 2.0-6.5% trường hợp CIN/SIL xảy ra lúc đang mang thai
- 13,500 trường hợp ung thư cổ TC & 4,000 trường hợp tử vong hằng năm tại Mỹ
- 25% phụ nữ bị ung thư cổ TC < 36 tuổi
- Cứ 10,000 thai kỳ thì có 1-13 trường hợp ung thư cổ TC
- 1.9% trường hợp ung thư cổ TC vi xâm lấn xảy ra trong thai kỳ
- Thai kỳ không làm ảnh hưởng đến tiên lượng

Tầm soát ung thư cổ TC và SIL

- Triệu chứng của ung thư tương tự như các thay đổi sinh lý khi có thai
- Chẩn đoán thường bị trì hoãn (ngại sinh thiết khi có thai)
- Pap smear lúc khởi đầu và sau 8 tuần hậu sản
  - Cổ ngoài
  - Kênh CTC
  - Định danh HPV
- Pap smear giảm sự chính xác khi có thai : âm tính giả tăng
  - Máu, viêm nhiễm
  - Không lấy được tế bào vùng chuyển tiếp
  - Khó thấy cổ TC
  - Bao cao su
  - Không có TB kênh CTC

Pap Smear : âm tính giả

	PAP cổ điển	Liquid PAP
Không có thai	20%	10%
Có thai	40%	20%
Hậu sản	30%	15%
Mãn kinh	70%	35%

Chẩn đoán SIL và ung thư cổ TC

- TV: sờ CTC cẩn thận - không cứng chắc hay phì đại
- Sinh thiết tất cả các sang thương nghi ngờ kể cả khi Pap hay HPV bình thường
- Pap bất thường:
  - ASCUS/LSIL và HPV âm tính → lập lại trong thời kỳ hậu sản
  - ASCUS/LSIL và HPV+ → soi cổ TC
  - ASCH/HPV+ → soi cổ TC
  - HSIL – sinh thiết qua soi cổ TC
- Đừng chậm trễ việc sinh thiết vì sợ chảy máu hay nguy cơ sanh non. Ba tháng đầu là dễ nhất.
- Kiểm soát chảy máu với:
  - Chèn ép
  - Dung dịch Monsel's (Ferric subsulfate)
  - Nitrate bạc

Xử trí các trường hợp SIL cổ TC qua sinh thiết

- Soi cổ TC rõ ràng
  - LSIL/HPV+/- : đánh giá lại 6-8 tuần hậu sản
  - HSIL/HPV+/- : sử dụng F/U tùy thuộc tuổi thai
  - LSIL (50%) thoái triển lúc hậu sản (cách sanh nào mới là vấn đề)
  - HSIL(30%) thoái triển lúc hậu sản
  - Sanh ngã ÂĐ

Xử trí SIL cổ TC

- Sinh thiết cổ TC trong thai kỳ
  - Chỉ định
    - Soi cổ TC không đạt chuẩn/Pap: ung thư biểu mô lát, HSIL
    - Carcinom tuyến tại chỗ
    - Ung thư biểu mô lát vi xâm lấn
  - Thực hiện lúc 16-18 tuần
  - Các nguy cơ
    - Sẩy thai: 5%
    - Xuất huyết
      - Ngay lập tức: 9%
      - Sau đó: 4%
  - Kỹ thuật
    - Sinh thiết tại chỗ
    - Sinh thiết lõi
    - Khoét chóp
    - Khâu CTC cầm máu 8 mũi
    - Thuốc vận mạch

Xử trí SIL cổ TC

- HPV+/HSIL trên Pap: Soi cổ TC không thấy sang thương
  - Kiểm tra lại: Âm hộ, âm đạo, cổ TC
  - Lugol's: âm đạo, cổ TC
  - Xem lại đánh giá tế bào học
  - Cân nhắc sinh thiết ngẫu nhiên : vị trí 6 giờ và 12 giờ
  - Theo dõi sát với Pap và soi cổ TC

U nhú, SIL âm hộ, âm đạo trong thai kỳ

- Mụn cóc và SIL thường phát triển to, nhanh khi có thai
- Không cần điều trị trừ khi có triệu chứng
- Thường thoái triển nhanh trong thời kỳ hậu sản
- Điều trị nếu có triệu chứng hay ảnh hưởng đến sanh ngã âm đạo
- Các lựa chọn điều trị
  - TCA
  - Podophyllin
  - Aldara
  - 5-FU cream
  - Laser
  - Cắt bỏ, nạo bỏ, LEEP
  - Đốt lạnh

Ung thư cổ TC và thai kỳ

- Đánh giá
  - Chụp MRI bụng/chậu
  - X-quang ngực
  - CEA
  - CTM, BUN, Creatine, chức năng gan
- Giai đọan tiến triển
  - Tế bào học nước tiểu/soi bàng quang
  - Tìm chảy máu ẩn trong phân/ soi đại tràng sigma

Ung thư cổ TC và thai kỳ : Điều trị theo giai đoạn

- Stage IA1 – xâm lấn<3mm ; < 7mm rộng
  - 1.2% xâm lấn hạch
  - Khoét chóp
  - Không cần điều trị thêm; cắt TC đơn giản
  - Sanh ngã ÂĐ

Ung thư cổ TC và thai kỳ : Điều trị theo giai đoạn

- Stage IA2 (xâm lấn 3-5mm, không xâm lấn mạch máu) 6.3% xâm lấn hạch
- Stage IB – khu trú cổ TC
- Stage IIA – xâm lấn ÂĐ
  - Sanh ngã ÂĐ: tăng nguy cơ chảy máu và rách cổ TC
  - Tùy tình trạng mong con
    - Ba tháng đầu: trì hoãn đến 28 tuần – (không rõ mức độ nguy cơ)
    - Cắt TC tận gốc và nạo hạch chậu tại thời điểm chẩn đoán
    - Khoét chóp “rộng”/ cắt cổ TC/ khâu cổ TC, nạo hạch chậu và hạch cạnh ĐMC bụng (ngoài phúc mạc) lúc 16-18 tuần
    - MLT và cắt TC tận gốc, nạo hạch chậu khi thai đủ trưởng thành

Ung thư cổ TC và thai kỳ : Điều trị theo giai đoạn

- Stage IA2, IB, IIA
  - Ba tháng giữa: thời gian trì hoãn đến 22 tuần
    - Tùy thuộc vào sự mong con
      - Có thể chờ an toàn đến khi thai trưởng thành
  - Ba tháng cuối: thời gian trì hõan đến 10 tuần
    - MLT, Cắt TC rộng và nạo hạch chậu khi thai trưởng thành

Ung thư cổ TC và thai kỳ : Điều trị theo giai đoạn

- Stage IB (bulky) hay Stages IIb-IV
  - Ba tháng đầu – trì hoãn đến 28 tuần
    - Tùy thuộc vào sự mong con
      - Không mong con
        - » Hóa trị/xạ trị toàn vùng chậu
        - » Nếu sẩy thai tự nhiên trước khi hoàn thành xạ trị ngoài – tiếp tục với cesium (khỏang 35 ngày)
        - » Đôi khi cần cắt TC và nạo hạch chậu nếu không có sẩy thai và tiếp tục với cesium; hay cắt TC và nạo hạch chậu nếu còn tế bào ung thư ở cổ TC
      - Mong con
        - » Cân nhắc hóa trị khi thai 34 tuần

Ung thư cổ TC và thai kỳ : Điều trị theo giai đoạn

- Stage IB (bulky) hay Stages IIb-IV
  - Ba tháng giữa – thời gian trì hoãn đến 22 tuần
    - Không mong con: xạ trị như trên (sẩy thai khoảng ngày 45)
    - Mong con: cân nhắc chờ hóa trị khi thai trưởng thành
  - Ba tháng cuối – thời gian trì hoãn đến 10 tuần
    - MLT khi trưởng thành/staging lap; transpose ovaries
    - Khởi đầu xạ trị sau 2 tuần hậu sản
    - Cân nhắc hóa trị khi thai trưởng thành

Nhiễm HPV thanh quản thanh thiếu niên

- 3.5 triệu trường hợp sanh ở Mỹ/năm
- Tỷ lệ nhiễm HPV: 10-40%
- Phụ nữ có thai nhiễm : 350 ngàn - 1.5 triệu
- 120 trường hợp hằng năm
- Nguy cơ cho trẻ sơ sinh (1:2,900 – 1:12,500)
- SANH NGÃ ÂM ĐẠO

Các khối u buồng trứng trong thai kỳ

- Tỷ lệ chung
  - 1:500 thai kỳ
  - Tỷ lệ tăng do sự phát triển của siêu âm
- Tỷ lệ các khối u tân sinh – 1:1,000 thai kỳ
- Tỷ lệ ung thư buồng trứng – 1:10,000 – 1:25000 thai kỳ
- Trong lúc mổ lấy thai tỷ lệ 1:700 – gặp các khối u phần phụ

Khối u buồng trứng trong thai kỳ : phân loại

- U không tân sinh – 33%
  - Nang hoàng thể
  - Nang trứng
- Tân sinh – lành tính – 63%
  - Dạng bì (36%)
  - U tuyến bọc dịch trong (17%)
  - U tuyến bọc dịch nhầy (8%)
  - khác (2%)
- Tân sinh – ác tính – 5%
  - Tiềm năng ác tính thấp (3%)
  - Carcinom tuyến (1%)
  - Khối u tế bào mầm / mô đệm (1%)

Xử trí các khối u buồng trứng trong thai kỳ

- Khái quát
  - Triệu chứng
  - Biểu hiện trên SÂ/ MRI
  - Kích thước
  - Tuổi thai
  - Chất đánh dấu u
    - B-HCG, AFP, CA-125 đều tăng trong thai kỳ
    - CA-125 trở về bình thường sau ba tháng đầu
  - Lo lắng bỏ sót ung thư hay tiến triển thành biến chứng
    - Hòang thể mất đi lúc 14 tuần
    - Các nang buồng trứng “lành tính “ trên SÂ hay MRI, < 6 cm, không thay đổi theo thời gian thì không cần phẫu thuật
    - Các nang > 6-8 cm hay tăng kích thước “thường” được phẫu thuật
    - Các nang còn tồn tại sau 18 tuần “thường” được phẫu thuật
  - PT thường tiến hành lúc thai 18 tuần để giảm thiểu sẩy thai

Biến chứng các khối u buồng trứng trong thai kỳ

- Gây đau dữ dội: 25%
- U tiền đạo: 15% – MLT
- Xoắn: 10%
  - Đau đột ngột.
  - Đa phần xảy ra lúc:
    - 8-16 tuần – TC phát triển nhanh (60%)
    - Hậu sản – co hồi (40%)
- Xuất huyết: 10%
  - Vỡ nang hoàng thể
  - U tế bào mầm

Biến chứng các khối u buồng trứng trong thai kỳ

- Vỡ/Gieo rắc u (10%)
- Thiếu máu
- Thoái hóa ác tính?
- Hoại tử
- Nhiễm trùng
- Báng bụng
- Nam hóa các bào thai nữ
  - U tế bào Hilar
  - U hoàng thể trong thai kỳ
  - U tế bào Sertoli-Leydig

Đánh giá ung thư buồng trứng

- SÂ vùng chậu
- Chụp MRI chậu/bụng
- X-quang tim phổi
- CA-125: tăng trong các thai kỳ bình thường, trở về bt sau 12 tuần
- AFP, B-HCG, LDH – chỉ điểm các khối u đặc
- BUN, Creatinin, chức năng gan
- GI: khi có chỉ định lâm sàng

Xử trí ung thư buồng trứng

- Thai kỳ không làm thay đổi tiên lượng
- Các khối u có nguy cơ ác tính thấp – ở tất cả các giai đoạn (20%)
- Carcinom tuyến Stage I, grade 1 hay 2 (10%)
- U tế bào mầm (5%) – có thể cần hóa trị
- U tế bào đệm –sinh dục (15%)
- Phẫu thuật lúc 16-18 tuần nếu có thể
- Cắt lạnh: cần chính xác
- Phẫu thuật bảo tồn buồn trứng
  - Cắt phần phụ
  - Cắt buồng trứng
  - Bóc nang
- Không có chỉ định cắt TC
- Đánh giá giai đoạn:
  - Hạch chậu và hạch ĐMC
  - Cắt mạc nối
  - Sinh thiết phúc mạc

Xử trí ung thư buồng trứng

- Ung thư biểu mô buồng trứng Stage IC – IV
  - Cố gắng trì hõan hóa trị đến lúc thai 12-16 tuần
  - Cố gắng không lấy đi nang hoàng thể cho đến khi thai 14 tuần
  - Ba tháng đầu
    - Gây sẩy thai, sau đó phẫu thậut và hóa trị thích hợp
    - Hóa trị sau FNA; MLT và xử trí thích hợp khi thai trưởng thành
  - Ba tháng giữa và cuối
    - Hóa trị trước; MLT và xử trí phẫu thuật thích hợp khi thai trưởng thành

U tế bào mầm ác tính

- U nghịch mầm
  - 30% các u tân sinh buồng trứng ác tính trong thai kỳ
  - Đa phần ở giai đoạn IA
  - Kích thước: trung bình 25cm; đặc
  - Điều trị
    - Phẫu thuật: SÂ, sinh thiết buồng trứng còn lại (25% là hai bên), đánh giá giai đoạn
    - Stage IA & IB: không điều trị thêm
    - Giai đọan tiến triển
      - Không cần cắt TC
      - Hóa trị

U tế bào mầm ác tính

- U xoang nội bì phôi
- Grade 2-3 u quái ác tính
- Carcinom đệm nuôi (không liên quan thai kỳ)
- Siêu âm và đánh giá giai đoạn các trường hợp sớm
- Hóa trị tất cả các trường hợp bất kể giai đoạn

U giống u buồng trứng trong thai kỳ

- Tất cả thoái triển tự nhiên sau sanh
- Phẫu thuật bảo tồn: cắt lạnh +/- cắt buồng trứng
  - U hoàng thể trong thai kỳ thường phát hiện tình cờ trong MLT
    - U nhỏ -20cm – nhiều thùy
    - U cả 2 bên chiếm 1/3 trường hợp
    - 25% có tăng tiết testosteron
    - Maternal masc. –½ sau thai kỳ
    - Fetal virilization – 70% trẻ gái
  - Tăng hoạt động hoàng thể - nang hoàng tuyến 2 bên
  - Nang hoàng thể lớn
  - Tăng sản tế bào Hilar – nam hóa thai nhi
  - Tăng sản tế bào hạt trong nang
  - Tế bào nuôi lạc chỗ

Ung thư vú trong thai kỳ
(loại ung thư hay gặp thứ 2 trong thai kỳ)

- 20% các trường hợp là phụ nữ <40 tuổi
- 1-2% các trường hợp có thai vào thời điểm chẩn đoán
- Tỷ lệ 1/1500-3000 thai kỳ
- Thường khó chẩn đoán
- Nhũ ảnh liều xạ thấp với che chắn thai tốt thì “an toàn”
- MRI – có lẽ tốt nhất
- Chẩn đoán thường chậm trễ
- Tăng tỷ lệ di căn hạch (80%)
- CDTK không có lợi
- Không có ảnh hưởng bất lợi trong tiên lượng ở những lần có thai sau

Điều trị ung thư vú

- Giống như những trường hợp không có thai
- Lấy khối u vú
- Sinh thiết hạch lính gác
  - 2.5mCi technetium 99 – 4.3 mGy at worst. Thường là chống chỉ định.
  - +- xạ
  - Hóa trị
- Phẫu thuật cắt rộng vú và nạo hạch
- Hóa trị hỗ trợ sau 16 tuần
  - Ba tháng đầu thì CAF tốt hơn CMF
- Xạ trị ngoài vùng nách hay khu trú tại vùng ngực thì có thể an toàn sau ba tháng đầu nhưng gặp khó khăn trong che chắn thai nhi
- Tiên lượng:

	5 Yr Disease Free Survival
Stage I	85%
Stage II	60%
Stage II	40%
Stage IV	5%

Leukemia trong thai kỳ

- Hầu hết sẩy thai tự nhiên
- Tuổi trung bình là 28
- Thường khuyến khích chấm dứt thai kỳ vì chế độ hóa trị mạnh
- Tiên lượng – tùy thuộc vào loại tế bào

	5 Yr Disease Free Survival
AML	10%
ALL	40-60%
CML	50%
CLL	Exellent

Hodgkins /Lymphoma trong thai kỳ

- Tuổi thai
  - <20 tuần: gây sẩy thai
  - >20 tuần: xạ trị ngoài
    - Vùng ngực trước
    - Xạ trị ngòai vùng bụng sau sanh
    - 80% có thể chữa được – tùy thuộc loại tế bào

Melanoma trong thai kỳ

- Tỷ lệ tăng
- 50% các trường hợp xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản
- 9% các trường hợp xảy ra trong thai kỳ
- Các chi là vị trí hay gặp nhất
- Thai kỳ không làm thay đổi tiên lượng

Chức năng buồng trứng và hóa trị

- Liên quan đến liều và tuổi
  - < 25: vô kinh không thường gặp
  - > 40: 50% suy buồng trứng vĩnh viễn
- Các thuốc ngừa thai uống có thể ngăn ngừa suy buồng trứng
- Nguy cơ dị tật đời con không tăng (4%)
- Nên chờ 2-3 năm sau điều trị để có thai lại– cho phép theo dõi bệnh tái phát

Chức năng buồng trứng, khả năng sinh sản và chế độ xạ trị

- Liên quan đến tuổi và liều (<20 tuổi – tốt hơn)
  - Buồng trứng ở ngoài vùng xạ (liều trung bình 54 cGy): không suy
  - Buồng trứng ở rìa vùng xạ (liều trung bình 290 cGy): 25% suy chức năng
    - Bắt đầu mất chức năng ở liều 150 cGy
  - Buồng trứng nằm trong vùng xạ: ở liều 500 cGy đa phần vô kinh
- Treo cao buồng trứng
  - Dùng kẹp (clips) để giữ BT

Di căn đến thai/nhau

- Chỉ 50 trường hợp theo y văn
- Melanoma : 50% các trường hợp được báo cáo
- Leukemia: 1/100 các trường hợp kết hợp với thai kỳ
- Lymphoma
- Ung thư vú

Tài liệu tham khảo

- Barber H.R.K., Brunschwig A: Am. J. OB/GYN, 85.156, 1963.
- Baltzer J., Regenfrecht M., Kopche W., Carcinoma of the Cervix and Pregnancy Int. J. Gyneco Obstet. 31:317, 1990.
- Zemlickis D., Lishner M. Degendorfer P.et.el. Maternal and fetal outcome after breast cancer pregnancy. Am.J. Obstet. Gynecol. 9: 1956, 1991.
- Karlen J.R. et.al. Dysgermenoma associated with pregnancy. OB/GYN 53:330, 1979.
- P.Struyk, P.S. Ovarian Masses in Pregnancy Acta.Scand. 63: 421, 1984.
- Aviles, A. et.al. Growth and Development of Children of Mothers Treated with Chemotherapy during pregnancy: Current status of 43 children. Am. J. Hematology 36: 243, 1991.
- Brodsky et.al. Am. J. Obstet, Gynecol. 138:1165, 1980.