GIÁ TRỊ CỦA LIQUI-PREP
TRONG TẦM SOÁT UNG THƯCỔ TỬ CUNG

Bùi Ngọc Đệ*, Âu Nguyệt Diệu**

TÓM TẮT

Mục tiêu:*Đánh giá tỉ lệ phết tế bào cổ tử cung (PAP) bất thường bằng phương pháp Liqui-Prep và độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm cũng như đánh giá mối tương hợp giữa tế bào và mô bệnh học.*

Phương pháp:*Một nghiên cứu hồi cứu cắt ngang được thực hiện trên 2944 phụ nữ khám tầm soát ung thư cổ tử cung bằng Liqui-Prep, có soi cổ tử cung trong thời gian từ ngày 01 tháng 04 đến ngày 31 tháng 05 năm 2013 và được theo dõi tái khám đến 20 tháng 10 năm 2013 tại Bệnh Viện Phụ Sản Quốc Tế Sài Gòn.*

Kết quả:*Tỉ lệ PAP Liqui-Prep bất thường là 4,31% trong đó 2,07% ASCUS, 0,14%ASC-H, 1,87% LSIL, 0,1% HSIL, 0,1%SCC, 0,034%AGUS. Tỉ lệ tổn thương trong thượng mô hay ung thư là 2,24% trong đó 1,9%CIN1/Condylom, 0,068%CIN2, 0,14%CIN3, 0,1%SCC, 0,034% Carcinôm tuyến. Độ nhạy 83,3%, độ đặc hiệu 99,2%, giá trị tiên đoán dương 71,4%, giá trị tiên đoán âm 99,65%.Liqui-Prep bất thường có mối tương hợp cao giữa tế bào và mô bệnh học.*

Kết luận:*Liqui-Prep là một xét nghiệm đáng tin cậy trong tầm soát ung thư cổ tử cung.*

LIQUI - PREP VALUES IN CERVICALCANCER SCREENING

Bui Ngoc De *, Au Nguyet Dieu**

ABSTRACT

Objective:*To determine the prevalence ofPAP smear abnormality by method Liqui - Prep and the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, as well as assess the compatibility between cytopathology and histopathology.*

Methods*: A cross-sectional study was performed on 2944 women screened of cervical cancer by Liqui - Prep, with colposcopy in 02 months time fromApril 01 to May 31 in 2013 and 05 months follow -up visits to October 20, 2013 at Saigon International Ob-Gyn. Hospital.*

Results: *The proportion of abnormal PAP Liqui - Prep is 4.31 % of which 2.07 % ASCUS, ASC- H 0.14 %, 1.87 % LSIL, 0.1 % HSIL, 0.1 % SCC, 0.034 %AGUS. The rate of abnormal intraepithelial lesion or malignancy was 2.24 % in the CIN1/Condylom 1.9 %, 0.068 % CIN2, 0.14 % CIN3, 0.1 % SCC, 0.034%*

adenocarcinomas. Sensitivity 83.3%, specificity 99.2%, positive predictive value 71.4%, negative predictive value of 99.65%. The compatibility between the cytopathology and histopathology is high. ***Conclusion:*** *Liqui - Prep is a reliable test for screening of cervical cancer.*

MỞ ĐẦU

Bệnh Viện Phụ Sản Quốc Tế Sài Gòn (BVPSQTSG) nhiều năm nay đã áp dụng mô hình "PAP thường qui và soi cổ tử cung đồng thời" để tầm soát ung thư cổ tử cung [5]. Tỉ lệ phát hiện tổn thương tiền ung thư (bao gồm condylom, CIN1, 2, 3 và carcinom tại chỗ) tại viện là 1,93% [8]. Tỉ lệ này tại Hoa Kỳ là 2,34% [9], tại các nước châu Phi là 4,3% [11]. Việt Nam nằm trong khu vực có tỉ lệ nhiễm HPV cao (12%) [13], [8], do vậy tỉ lệ CIN trong cộng đồng có thể cao hơn mức 1,93%. Liqui-Prep đã làm tăng độ nhạy phát hiện bệnh cao hơn PAP thường quy từ 10-20%, đã được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng [1], [2], [3], [4]. Thành công của phương pháp lấy mẫu phết tế bào cổ tử cung nhúng dịch là do khắc phục được những nhược điểm của phương pháp lấy mẫu phết tế bào cổ tử cung thường quy bằng que gỗ như xử lý chất nhầy, hồng cầu và tế bào viêm.Từ đó tế bào biểu mô bất thường trên phết nhúng dịch được phát hiện dễ dàng hơn so với phết thường quy.

Từ 10/2012 BVPSQTSG đã bắt đầu thực hiện Liqui-PREP thay thế PAP thường quy trong tầm soát ung thư cổ tử cung cho những bệnh nhân có điều kiện. Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm để đánh giá lại hiệu quả tầm soát của Liquid- PREP tại Bệnh Viện. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với các mục tiêu sau:

1. Xác định tỉ lệ PAP Liqui-Prep bất thường.
2. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương của Liqui-Prep.
3. Đánh giá mối tương hợp giữa tế bào và mô bệnh học của Liqui-Prep.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

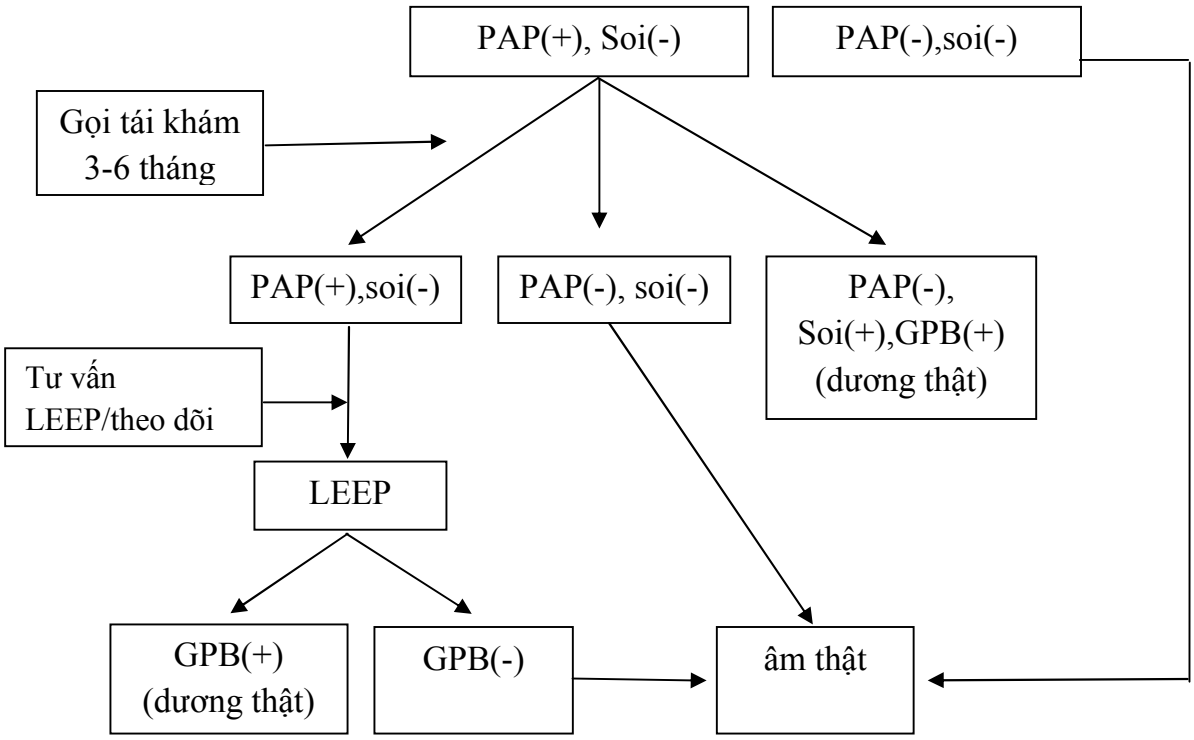
Một nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên 2944 phụ nữ khám tầm soát ung thư cổ tử cung bằng Liqui-Prep, có soi cổ tử cung đồng thời trong thời gian từ 01/04/2013 đến 31/05/2013 và được theo dõi tái khám đến 20/10/2013 tại Bệnh Viện Phụ Sản Quốc Tế Sài Gòn.

- Phân loại kết quả tế bào học theo Bethesda 2001[12]

- Tiêu chuẩn vàng:

+ Dương thật: có bằng chứng GPB là có tổn thương tiền ung thư hay ung thư bao gồm: CIN 1, CIN 2, CIN 3, carcinom tế bào gai (hoặc tuyến) tại chỗ, carcinom tế bào gai (hoặc tuyến) xâm lấn, carcinom tế bào nhỏ, nghịch sản tuyến, condylom.

+ Âm thật: có bằng chứng GPB trên mẫu LEEP cổ tử cung là không có tổn thương tiền ung thư hay ung thư, hoặc quá trình theo dõi có cả hai PAP(-) và soi cổ tử cung không tổn thương, bao gồm các tình huống theo sơ đồ dưới đây:



PAP(-)/(+): PAP Liqui-Prep âm tính/ dương tính

SOI(-): Soi cổ tử cung không có tổn thương.

GPB: giải phẫu bệnh

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả những bệnh nhân có thực hiện tầm soát CTC bằng PAP Liqui-prep có soi cổ tử cung đồng thời hoặc PAP Liqui-prep trước, soi cổ tử cung từ ngày 01/04/2013 đến ngày 31/05/2013. Để kết quả thu được có ý nghĩa thống kê cở mẫu chúng tôi ước tính trên 2682 ca.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị thất lạc mẫu, thất lạc kết quả hoặc tên tuổi bị loại khỏi nghiên cứu.

Phương pháp tiến hành

Lấy các dữ liệu về kết quả PAP Liqui-Prep, soi cổ tử cung, giải phẫu bệnh (nếu có), gọi bệnh nhân tái khám nhằm xác định có hay không có tổn thương trong thượng mô hay ung thư cổ tử cung nhằm xác lập tiêu chuẩn vàng.

KẾT QUẢ

Qua khảo sát 2944 ca khám tầm soát ung thư CTC tại bệnh BVPSQTSG tháng 4 và 5 năm 2013, có theo dõi đến 20/10/2013 chúng tôi có những kết luận sau:

Bảng 1. Các đặc điểm của dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình	37±14,9tuổi	
Địa chỉ	Khu vực	Tỉ lệ
	TP. HCM	39,5%
	Đông nam bộ và khu vực miền trung	41%
	Tây nam bộ	16,5%
	Người nước ngoài	2,9%
Khám lần đầu	1753 ca	59,5%

Bảng2: Tính chất đạt yêu cầu, kết quả chẩn đoán không phải tổn thương trong thượng mô.

N=2944	**Số ca**	**Tỉ lệ(%)**
Đạt yêu cầu	2938	99,8
Không	06	0,2
Viêm	318	10,8
Nấm	106	3,6

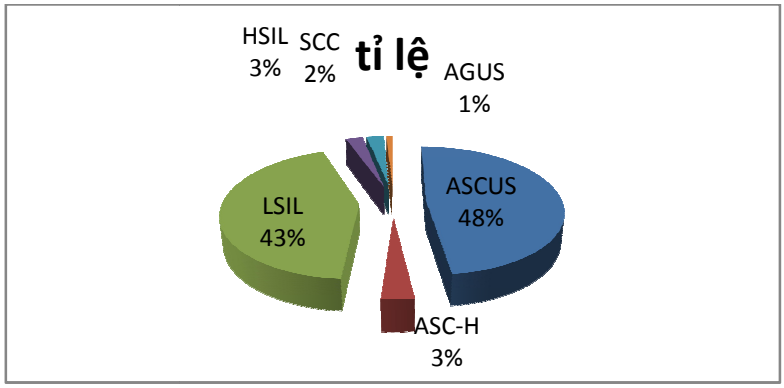
Bảng 3: Tỉ lệ bất thường của tế bào và mô bệnh học.

N=2944	**T(+)**	**B(+)**
Số ca	127	66
Tỉ lệ	4,31%	2,24%

T(+): PAP Liqui-prep (+). B(+): Kết quả sinh thiết hoặc LEEP cổ tử cung có tổn thương trong thượng mô hoặc ung thư (tiêu chuẩn vàng).

Bảng 4: Tỉ lệ các dạng PAP bất thường theo phân lại Bethesda 2001

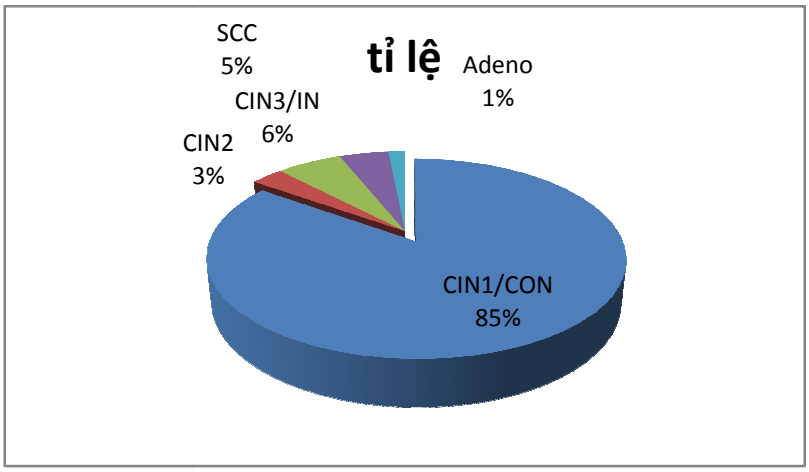
n=2994	ASCUS	ASC-H	LSIL	HSIL	SCC	AGUS	Tổng
Số ca	61	4	55	3	3	1	127
Tỉ lệ	2,07	0,14	1,87	0,1	0,1	0,034	4,31



Hình 1: Các phân loại PAP bất thường

Bảng 5: Các dạng tổn thương thượng mô CTC

N=2944	CIN1/CON	CIN2	CIN3/IN	SCC	Carcinom tuyến	Tổng
Số ca	56	2	4	3	1	66
Tỉ lệ	1,9	0,068	0,14	0,1	0,034	2,24



Hinh 2: Các dạng mô bệnh học

Bảng 6: Phân bố kết quả Liqui-prep bất thường và kết quả giải phẫu bệnh bất thường.

	CIN1/CON	CIN2	CIN3/IN	SCC	Carcinom tuyến
ASCUS	15	1			
ASC-H	2				
LSIL	30				
HSIL			3		
SCC				3	
AGUS					1
Âm giả	9	1	1		
Tổng	**56**	**2**	**4**	**3**	**1**

Chúng tôi nhận thấy có 11 ca âm giả, 01 ca nghịch sản gai-tuyến, đại đa số các trường hợp âm giả có kết quả GPB là CIN1/Condylom, đây là các tổn thương grad thấp có khả năng tự khỏi cao(70%), thời gian diễn tiến đến ung thư xâm lấn xa.

Bảng 7: Bảng 2x2

N=2944; MD=50 **Còn lại n=2894**	**B(+)**	**B(-)**	**Tổng**
T(+)	55	20	77
T(-)	11	2806	2817
Tổng	**66**	**2828**	**2894**

T(+): PAP Liqui-prep (+). MD: mất dấu.B(+): Kết quả sinh thiết hoặc LEEP cổ tử cung có tổn thương trong thượng mô hoặc ung thư.

Độ nhạy = 55/66=83,3%

Độ đặc hiệu = 2806/2828=99,2%

Giá trị tiên đoán dương =55/77=71,4%

Giá trị tiên đoán âm =2807/2817=99,65%

Độ chính xác = (55+2806)/2894=98,85%

Bảng 8: Giá trị tiên đoán dương của từng phân loại PAP bất thường

	Số ca	Mất dấu	Tỉ lệ mất dấu	Còn lại	Dương thật	Giá trị tiên đoán(+)
ASCUS	61	37	59,6%	25	16	16/25=60%
ASC-H	4	2	50%	2	2	100%
LSIL	55	11	20%	44	34	34/44=77,3%
HSIL	3	0		3	3	100%
SCC	3	0		3	3	100%
AGUS	1			1	1	100%
Tổng	**127**	**50**		**77**	**59**	

BÀN LUẬN

Tính chất đạt yêu cầu

Bảng 9: So sánh tính chất đạt yêu cầu chẩn đoán của Liqui-Prep.

Nghiên cứu	Số ca	Tỉ lệ (%)
PSQT(2013)	2944	0,2
TNK(2009) [4]	6000	0,1
HQ(2005) [5]	26178	0,02

Tỉ lệ không đạt yêu cầu của Liqui-Prep trong nghiên cứu quốc tế rất thấp. Điều này là do khả năng thu dung tế bào cũng như việc xử lý triệt để hồng cầu và chất nhầy. Các trường hợp không đạt yêu cầu là do tế bào viêm nhiều, số lượng tế bào gai ít. Theo Bethesda 2001, tính đạt yêu cầu chẩn đoán là rất quan trọng [12].Điều này ảnh hưởng rất lớn đến kết quả tế bào học.Nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ không đạt yêu cầu có cao hơn các nghiên cứu quốc tế nhưng vẫn ở mức thấp. Điều này cho thấy chúng tôi cũng đã nắm được kỹ thuật thực hiện theo qui trình của nhà sản xuất.

Tỉ lệ PAP bất thường, tỉ lệ tổn thương thượng mô cổ tử cung

Bảng 10: So sánh tỉ lệ bất thường

	Tỉ lệ % PAP bất thường	**Tỉ lệ % tổn thương thượng mô**
Chúng tôi		
Tầm soát PAP thường qui	3,2	1,96
Tầm soát Liqui-Prep	4,31	2,24
p	0,006	
Nadereh Behtash(2008)[2] Iran		
Tầm soát PAP thường qui	3,4	
Tầm soát Liqui-Prep	8,68	

Tỉ lệ Liqui-Prep bất thường của chúng tôi là 4,31% cao hơn so với tỉ lệ PAP bất thường tại viện thời gian trước. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên so với tác giả nước ngoài thì tỉ lệ phết bất thường của chúng tôi thấp hơn (4,31so với 8,86 -gần ½). Điều này có thể do tỉ lệ bệnh lưu hành của 02 dân số nghiên cứu khác nhau. Tuy nhiên khi xem xét từng dạng bất thường của tế bào thì cho thấy tỉ lệ ASCUS của Nadereh [2] khá cao (6,5% so với 2,07%). Kết quả ASCUS là phân loại khá tế nhị, tùy theo kinh nghiệm của người đọc tế bào, trong khi kỹ thuật Liqui-Prep ít nhiều cũng làm cho nhân tế bào có những biến đổi, đặc biệt là tế bào chuyển sản gai. Chúng tôi rất quan tâm đến phân loại này, vì vậy chúng tôi rất thận trọng trong việc phân tích hình thái tế bào nhằm giảm thiểu tỉ lệ ASCUS không đáng có, do vậy mà tỉ lệ ASCUS của chúng tôi thấp.

Tỉ lệ có tổn thương thượng mô cổ tử cung của nghiên cứu này là 2,24%, tăng so với nghiên cứu của chúng tôi trước đây khi dùng PAP thường qui [8], và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Như vậy, từ khi thực hiện tầm soát bằng Liqui-Prep, chúng tôi đã phát hiện nhiều ca bất thường hơn. Tuy nhiên, kết quả này có thể hiện được tỉ lệ bệnh lưu hành trong quần thể hay không, trong khi tỉ lệ nhiễm HPV trong quần thể là 10% vẫn chưa được sáng tỏ vì mẫu nghiên cứu của chúng tôi có thể không đại diện cho dân số trong cộng đồng. Tỉ lệ này ở Hoa Kỳ 2,34%[9], Châu Phi 4,3%[11].

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương

Bảng 11: So sánh các giá trị của PAP

	% Độ nhạy	% Độ đặc hiệu	% ASC-US	% ASH-H	% LSIL	% HSIL /SCC	% Tổng
Nadereh Behtash, (2008)[2] Iran	83	98	6.5	0.24	1.55	0.39	8,68
Joonseok Park [7]			6,5	0.24	1,4	0,4	
Chúng tôi	83,3	99,2	2,07	0,14	1,87	0,2	4,31

Nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy tương đương với nghiên cứu của Behtash và cs, nhưng độ đặc hiệu cao hơn. Điều này có thể là do tỉ lệ phết bất thường của Behtash khá cao dẫn đến tỉ lệ dương giả cao nên làm giảm độ đặc hiệu [2].

Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ ASCUS của chúng tôi khá thấp so với Behtash điều này cho thấy chúng tôi rất cẩn thận trong việc phân tích kết quả nhằm hạn chế tối đa kết quả dương giả, một kết quả như thế sẽ gây ảnh hưởng đến tâm lý người bệnh và chi phí cho việc xác định chẩn đoán.

Các nghiên cứu về PAP tại Bệnh viện chúng tôi hay Quốc Tế đều cho thấy Liqui-prep có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn pap truyền thống. Yếu tố làm tăng các giá trị này là do khả năng thu dung tế bào, xử lý chất nhầy và hồng cầu làm tăng tính đạt yêu cầu của phết tế bào.

Bảng 12: So sánh Pv(+) các dạng bất thường tế bào

	Pv(+) chúng tôi N=2944	Pv(+) Hao Deshou [11](Trung Quốc) N=31500
ASCUS	60%	
ASC-H	100%	94,5%
LSIL	77,3%	95,2%
HSIL	100%	89.9%
SCC	100%	95,6%
AGUS	100%	80%

Pv(+): Giá trị tiên đoán dương

Chúng tôi nhận thấy giá trị tiên đoán dương của các dạng bất thường tế bào khá cao.tuy nhiên PV(+) của LSIL của chúng tôi thấp hơn Hao Deshou [6]. Điều này cho thấy chúng tôi cần phải xem xét kỹ hơn khi chẩn đoán phân loại này.

Mức độ phù hợp tế bào và mô bệnh học

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả các trường hợp LSIL, HSIL, SCC dương thật đều cho kết quả là CIN1/Condylom, CIN3, Carcinom tế bào gai.Điều này là phù hợp giữa tế bào và mô bệnh học.Trong nghiên cứu của Hao Deshou, mức phù hợp LSIL, HSIL, SCC lần lượt là 78,9%, 76,1%, 89,5% [6]. Điều này có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn mẫu nghiên cứu của Hao. Tuy nhiên mức độ phù hợp như vậy là khá cao có thể sử dụng kết quả tế bào Liqui-Prep trong việc quyết định điều trị can thiệp hay theo dõi ở những bệnh nhân này.

Hạn chế của đề tài

Tỉ lệ mất dấu các ca có PAP(+) khá cao nên ảnh hưởng đến độ nhạy.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 2944 phụ nữ tầm soát ung thư cổ tử cung tại BVPSQTSG tháng 4 và 5 năm 2013 bằng PAP Liqui-Prep chúng tôi có những kết luận sau:

- Tỉ lệ PAP Liqui-Prep bất thường: 4,31%
- Tỉ lệ tổn thương trong thượng hay ung thư thượng mô cổ tử cung: 2,24%
- Độ nhạy 83,3%, độ đặc hiệu 99,2%, giá trị tiên đoán dương 71,4%, giá trị tiên đoán âm 99,65%, độ chính xác 98,85%
- Có sự phù hợp cao giữa tế bào và mô bệnh học.

KIẾN NGHỊ

Liqui-prep cho thấy có giá trị cao trong việc tầm soát ung thư cổ tử cung. Vì vậy cần duy trì xét nghiệm này tại Bệnh Viện nhằm nâng cao hiệu quả tầm soát và điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. Allen Karen A. A guide to Cytopreparation. American Society for Cytotechnology. 1995. pp 95 – 112.
2. Behtash Nadereh et al. Liqui-PREP^{TM} a new liquid-based cervical cytology method in comparision with conventional pap smear in developing countries. *Research Journal of Biological Sciences.* 2008; 3 (6): 627-630.

3. Bolick DR, Hellman DJ. Laboratory implementation and efficacy assessment of ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol.* 1998;42:209-213.
4. Canada M Tune et al. Clinical results of liquid-based cervical cytology tool, Liqui-PREP^{TM}, in comparision with conventional smears for detection of squamous cell abnormalities. *The XV International Congress of Cytology-Santiago, Chile*. 2004; Abstract number: 176.
5. Bùi Ngọc Đệ. Báo cáo tổng kết năm 2011(2012). Bệnh Viện Phụ Sản Quốc Tế Sài Gòn.
6. Hao Deshou(2009). clinical utility of Liqui-Prep cytology system for primary cervical cancer screening in a large urban hospital setting in China. J Cytol 26(1): 20-25.
7. Joonseok Park, M.D., Direct-to-Vial Comparison of a New Liquid-Based Cytology System, Liqui-PREPTM Versus the Conventional Pap Smear
8. Trần Thị Lợi (2010). Tỉ lệ nhiễm HPV và các yếu tố lien quan của phụ nữ 19-69 tuổi tại TPHCM. tcyh.yds.edu.vn/2010/y tuoi tre.
9. D.May(2003). The art and science of cytopathology.
10. Oguntayo O. Adekunle(2010). Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia of African Medicine. Vol. 9, No.3;194-5.
11. Park Joonseok et al. Direct-to-vial comparision of a new liqui-based cytology system, Liqui-PREP^{TM} versus the conventional pap smear. *Diagnostic Cytopathology.* 2007; Vol 35, No 8.
12. Solomon Diane. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Springer, USA, 2004, pp. 1 – 20.
13. Nguyễn Sào Trung (2007), HPV và tổn thương cổ tử cung, chuyên đề Gải phẫu bệnh tế bào học, trang tạp chí y học tphcm tập 11, phụ bản số 3.
14. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10, Cervix Cancer Screening, International Agency for Research on Cancer WHO, 2005, pp 70 - 87.