

Phết mỏng tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư cổ tử cung Hệ thống phân loại Bethesda 2014

Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày tầm quan trọng của phết mỏng tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư cổ tử cung
2. Trình bày lý giải kết quả xét nghiệm tế bào học cổ tử cung bằng hệ thống phân loại tế bào Bethesda 2014
3. Trình bày sơ lược cách xử trí kết quả xét nghiệm phết mỏng tế bào cổ tử cung và HPV test
4. Nhận biết được phương pháp tầm soát ung thư cổ tử cung cho phụ nữ theo tuổi

PHẾT MỎNG TẾ BÀO CỔ TỬ CUNG LÀ CÔNG CỤ TẦM SOÁT SƠ CẤP UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Thực hiện phết mỏng tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư cổ tử cung làm giảm tỉ lệ mắc ung thư cổ tử cung cũng như giảm tỉ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung.

Tỷ lệ hiện mắc ung thư cổ tử cung tại Hoa Kỳ đã giảm xuống trên 50% trong 30 năm qua nhờ xét nghiệm phết mỏng tế bào cổ tử cung (Pap's test). Năm 1975, tỷ lệ ung thư cổ tử cung là 14.8/100,000 phụ nữ. Vào năm 2011, tỷ lệ này chỉ còn là 6.7/100,000 phụ nữ. Tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung cũng giảm từ 5.55:100,000 phụ nữ (năm 1975) xuống còn 2.3/100,000 phụ nữ (năm 2011). Hiệp hội Ung Thư Hoa Kỳ ước tính có khoảng 12,900 trường hợp ung thư mới mắc ở Hoa Kỳ (năm 2015), với 4,100 trường hợp tử vong.

Ung thư cổ tử cung ngày càng phổ biến, đặc biệt ở những nước không có chương trình tầm soát, ước tính có khoảng 527,624 trường hợp bệnh mới mắc và 265.672 trường hợp tử vong mỗi năm.

Chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư biểu mô cổ tử cung xâm lấn.

Việc lấy mẫu Pap's test được chấp nhận trong tầm soát ung thư cổ tử cung gồm cả xét nghiệm tế bào học quy ước (conventional method) và xét nghiệm tế bào học nhúng dịch (liquid-based method).

Xét nghiệm tế bào học quy ước có độ nhạy 30-87% đối với dị sản cổ tử cung. Một phân tích gộp ghi nhận xét nghiệm Pap's test quy ước có độ nhạy 58% trong dân số chung.

Một phân tích gộp khác so sánh xét nghiệm tế bào học nhúng dịch với xét nghiệm Pap's test quy ước, theo tương quan với mô học, ghi nhận độ nhạy, là 68% (Pap's test quy ước) và 76% (Thin Prep), độ chuyên biệt là 79% (Pap's test quy ước) và 86% (Thin Prep).

Vì độ nhạy của xét nghiệm phết mỏng tế bào cổ tử cung có độ dao động rộng (30-87%) nên các kết quả bất thường cần được xem xét đánh giá.

Pap's test quy ước rẻ hơn, nhưng cả Se và Sp đều thấp.

Pap's test nhúng dịch đắt tiền hơn, nhưng do không bị mất tế bào và chất lượng cũng phết tốt hơn nên cả Se và Sp đều cao hơn.

Để tăng hiệu quả tầm soát, cần lặp lại Pap's test định kỳ và/hoặc kết hợp với các test khác như HPV (co-testing).

Bảng 1: So sánh 2 kỹ thuật thực hiện Pap's test

| | PAP quy ước | PAP nhúng dịch |
|-------------------------|--|---|
| Lấy mẫu | Tương đương | |
| Mất tế bào khi làm lame | Mất đến 80% số tế bào thu thập được | Không bị mất tế bào |
| Chất lượng lame | Khó đọc do đậm độ tế bào không đều. Buộc phải đọc hoàn toàn thủ công | Tế bào dàn trải đều. Có thể đọc sơ cấp bằng máy |
| Sensitivity (%) | 68 | 76 |
| Specificity (%) | 79 | 89 |
| Khảo sát vi sinh bổ túc | Ngẫu nhiên: <i>Candida</i> sp, <i>Trichomonas vaginalis</i> | Có thể thực hiện được các khảo sát vi sinh bổ sung khi có yêu cầu |

Bảng 2: Chiến lược tầm soát ung thư cổ tử cung *

| Dân số | Phương pháp tầm soát | Ghi chú |
|---|---|--|
| < 21 tuổi | Không tầm soát (A) | Bắt kể tuổi khởi đầu hoạt động tình dục hoặc có hành vi là yếu tố nguy cơ |
| 21-29 tuổi | Tế bào học đơn thuần mỗi 3 năm (A) | Không khuyến cáo tầm soát bằng HPV testing đơn thuần (A) |
| 30-65 tuổi | HPV và tế bào học mỗi 5 năm ** (A) Tế bào học mỗi 3 năm *** (A) | Không nên tầm soát hàng năm (A) |
| > 65 tuổi | Ngưng tầm soát, nếu trước đó đã tầm soát đầy đủ và âm tính **** (A) | Phụ nữ có tiền căn CIN2, CIN3 ung thư tuyến tại chỗ hay ung thư cổ tử cung nên tiếp tục tầm soát ít nhất 20 năm (B) |
| Đã cắt tử cung toàn phần | Không tầm soát (A) | Áp dụng cho phụ nữ không còn cổ tử cung và không có tiền căn CIN2, CIN3 ung thư tuyến tại chỗ hay ung thư cổ tử cung trong vòng 20 năm (A) |
| Đã tiêm ngừa HPV | Tầm soát như người không tiêm ngừa (C) | |
| Phụ nữ có tiền căn ung thư cổ tử cung, có nhiễm HIV, bị ức chế miễn dịch không nên tầm soát thường quy theo hướng dẫn (A) | | |

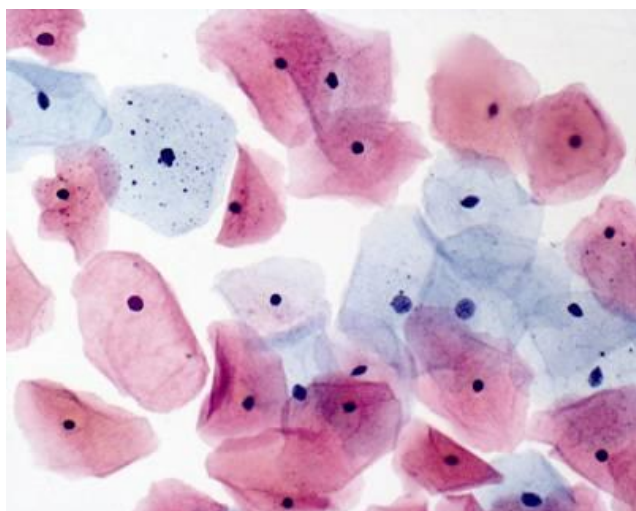
* Các khuyến cáo dựa theo: American Cancer Society, The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, và The American Society for Clinical Pathology. A: khuyến cáo mạnh, chứng cứ rõ ràng, bằng chứng. B: khuyến cáo trung bình, chứng cứ không bằng chứng. C: theo kinh nghiệm.

** Ưu tiên.

*** Chấp nhận được nhưng không phải là lựa chọn tối ưu.

**** Kết quả tầm soát âm tính đầy đủ được định nghĩa là có 3 kết quả tầm soát tế bào học âm tính chính thức hoặc có 2 kết quả co-testing chính thức âm tính trong vòng 10 năm trước, kết quả gần nhất phải được thực hiện trong 5 năm trước.

Nguồn: ACS, ACOG, ASCCP (bảng 1 và 2)



Hình 1: Phết tế bào cổ tử cung bình thường. Nhuộm Papanicolaou. Mẫu lấy trải lame theo phương pháp Thin Prep. Các tế bào biểu mô bề mặt là những tế bào rộng, màu hồng hay xanh, có nhân nhỏ, đậm. Các tế bào trung gian là những tế bào màu xanh, có nhân hơi rộng hơn tế bào bề mặt. Trên lame này không tìm thấy tế bào chuyển sản.
Nguồn: capitolpath.com.au

Để đảm bảo test đủ tiêu chuẩn, Pap's test phải được thực hiện khi đảm bảo những điều kiện cần thiết để lấy đủ và đúng tế bào.

1. Không đang ra huyết âm đạo
2. Không có tình trạng viêm âm đạo-cổ tử cung cấp tính
3. Không đặt thuốc ở âm đạo trong vòng 3 ngày gần đây
4. Không giao hợp, không rửa âm đạo trong vòng 48 giờ trước thực hiện phết tế bào
5. Không khám âm đạo bằng tay trước đó, không dùng dầu bôi trơn trước đó

Phụ nữ mãn kinh nên được dùng estrogen tại chỗ vài ngày trước khi lấy mẫu

Các điều kiện này nhằm vào 2 mục đích:

1. Đảm bảo lấy được đúng các tế bào muốn quan sát với chất lượng tốt nhất.
2. Đảm bảo lấy đủ lượng tế bào muốn khảo sát.

Khi thực hiện Pap's test, cần tuân thủ qui trình:

Phải cung cấp đủ thông tin cần thiết cho người đọc tế bào cổ tử cung bằng cách điền vào phiếu:

1. Họ và tên, tuổi, PARA
2. Ngày kinh chót / có thai / mãn kinh
3. Lý do làm Pap's test: tầm soát / theo dõi CIN
4. Phương pháp ngừa thai: thuốc / vòng
5. Kết quả tầm soát lần trước

Với Pap's test quy ước: thực hiện hai lame phết tế bào cổ ngoài và cổ trong. Trên lame có ghi bằng bút chì đầy đủ tên, tuổi, và vị trí lấy bệnh phẩm là cổ tử cung ngoài hay cổ tử cung trong) bằng viết chì.

Với Pap's test Thin Prep, làm tương tự với lọ đựng mẫu tế bào thu thập được.

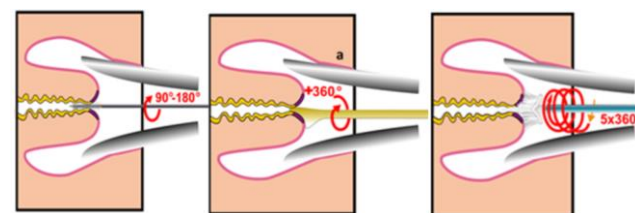
Tế bào lấy ra được cố định bằng dung dịch cồn 95° hoặc keo phun (Pap's test quy ước) hoặc bằng môi trường của Thin Prep (Pap's test nhúng dịch).



Hình 2: Dụng cụ để làm Pap's test (từ trái sang): Cytobrush, que Ayre, chổi lớn

1. Cytobrush dùng cho kênh cổ tử cung.
2. Que Ayre dùng cho Pap's test quy ước.
3. Chổi lớn thường dùng cho Pap's test Thin Prep.

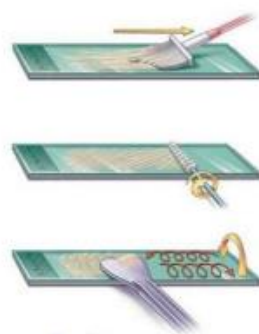
Nguồn: bpac.org.nz



Hình 3: Cách lấy mẫu (từ trái sang) với cytobrush, que Ayre và chổi lớn

1. Cytobrush: Lấy ở kênh tử cung, tại vùng SCJ bị rút vào trong kênh, không đưa chổi lên quá sâu trong kênh cổ tử cung.
2. Que Ayre: Lấy 2 lần, với đầu to và đầu nhọn. Cả hai lần đều phải áp vào vùng chuyển sản, và lấy được SCJ.
3. Chổi lớn: Áp vào SCJ và vùng chuyển sản.

Nguồn: eurocytology.eu



Hình 4: Cách trải lame cho chổi lớn, cytobrush và que Ayre

1. Chổi lớn: kéo để trái
2. Cytobrush: lăn tròn để trái
3. Que Ayre: kéo để trái

Nguồn: eurocytology.eu

PHÂN LOẠI TẾ BÀO HỌC THEO BETHESDA 2014

Phương thức lấy mẫu

Chỉ rõ phương thức lấy mẫu là phương thức nào: cổ điển, nhúng dịch...

Bất kể được lấy bằng kỹ thuật nào¹, mọi phết tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư đều được đánh giá theo hệ thống phân loại tế bào học Bethesda, 2014.

Đánh giá chất lượng mẫu

1. Đạt yêu cầu cho việc đánh giá
2. Đạt yêu cầu nhưng bị giới hạn (nêu rõ lý do)
3. Không đạt yêu cầu (nêu rõ lý do)

Phết là đạt yêu cầu đánh giá nếu có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân và mẫu bệnh phẩm được xác định
- Ít hơn 50% tế bào viêm, mảnh vụn hoặc máu
- Phải có tế bào của vùng chuyển tiếp của cổ tử cung

Phết được xem là không đạt tiêu chuẩn đánh giá khi:

- Cổ định và bảo quản kém
- Lame bị vỡ hoặc ghi thiếu chi tiết
- Nghèo tế bào, tế bào biểu mô ít hơn 10%, có hơn 70% tế bào là máu, viêm, dị vật (bột gant)
- Bị che mờ hoàn toàn hoặc một phần
- Không có tế bào vùng chuyển tiếp và tế bào cổ trong

Trong trường hợp phết không đạt yêu cầu hay đạt yêu cầu nhưng bị giới hạn, thì phải ghi rõ lý do.

Các phân nhóm chung

Có hai phân nhóm lớn

1. Âm tính với tổn thương trong biểu mô hay ác tính
2. Khác: xem diễn giải / kết quả (tế bào nội mạc tử cung ở phụ nữ từ 45 tuổi trở lên)
3. Bất thường tế bào biểu mô: xem diễn giải / kết quả (phù hợp “tế bào vảy” hay phù hợp “tế bào tuyến”)

Diễn giải/ kết quả

Âm tính với tổn thương trong biểu mô hay ác tính

Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy

Kết quả tầm soát âm tính khi không có bằng chứng về mặt tế bào của tân sinh tổn thương trong biểu mô, không có dấu hiệu ác tính.

- Các biểu hiện không tân sinh
Non-neoplastic findings

Các biến thể tế bào không tân sinh: chuyển sần gai, thay đổi sừng, thay đổi trong thai kỳ, teo

Non-neoplastic cellular variations

Các thay đổi tế bào do phản ứng: đi kèm với viêm, tia xạ, dụng cụ tử cung

Reactive cellular changes

Trạng thái tế bào tuyến sau cắt tử cung

Glandular cell status post hysterectomy

- Những thay đổi tế bào do vi sinh vật: *Trichomonas vaginalis*, nấm (*Candida* sp), vi khuẩn (*Gardnerella*, *Chlamydia trachomatis*...), virus (HSV, HPV...)

Khác

- Ở phụ nữ ≥ 45 tuổi, phải báo cáo về hình thái tế bào học lành tính của tế bào nội mạc tử cung

Bất thường tế bào biểu mô

- Tế bào gai

Squamous cell

Tế bào gai không điển hình

Atypical squamous cells (ASC)

Tế bào gai không điển hình với ý nghĩa không xác định

ASC-undetermined significance (ASC-US)

Tế bào gai không điển hình không thể loại tổn thương trong biểu mô gai mức độ cao

ASC can not excluded HSIL (ASC-H)

Tổn thương trong biểu mô gai mức độ thấp (bao gồm nhiễm HPV / dị sản nhẹ / CIN 1)

Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) (encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1)

Tổn thương trong biểu mô gai mức độ cao (bao gồm dị sản trung bình và nặng, carcinoma tại chỗ; CIN 2 và CIN 3)

High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN 2 and CIN 3)

Với đặc trưng nghi ngờ của xâm lấn (nếu nghi ngờ xâm lấn)

With features suspicious for invasion (if invasion is suspected)

Ung thư tế bào gai

Squamous cell carcinoma

- Tế bào tuyến

Glandular cell

Tế bào tuyến không điển hình

Atypical

Tế bào cổ trong cổ tử cung (không có đặc điểm khác hoặc có bình luận chuyên biệt)

Endocervical cells (no otherwise specified or specify in comments)

Tế bào nội mạc tử cung (không có đặc điểm khác hoặc có bình luận chuyên biệt)

Endometrial cells (no otherwise specified or specify in comments)

Tế bào tuyến (không có đặc điểm khác hoặc có bình luận chuyên biệt)

Glandular cells (no otherwise specified or specify in comments)

Tế bào tuyến không điển hình

Atypical

Tế bào cổ trong cổ tử cung, khuynh hướng tân lập

Endocervical cells, favor neoplastic

Tế bào tuyến, khuynh hướng tân lập

Glandular cells, favor neoplastic

Carcinome tại chỗ tuyến cổ trong cổ tử cung

Endocervical adenocarcinoma in situ

Carcinome tuyến

Adenocarcinoma

Kênh cổ tử cung

Endocervical

Nội mạc tử cung

Endometrial

Ngoài tử cung

Extrauterine

Không có đặc điểm khác

No otherwise specified

Các tân sinh ác tính khác (chỉ rõ)

Các xét nghiệm hỗ trợ

Cung cấp thông tin chi tiết về phương pháp xét nghiệm hỗ trợ đã được thực hiện, và báo cáo kết quả nhằm giúp cho các bác sĩ lâm sàng dễ dàng hiểu được vấn đề.

¹ Pap test truyền thống, dạng nhúng dịch, hoặc dạng khác

Phân tích kết quả tế bào học cổ tử cung điện toán hoá

Các khảo sát tế bào học được làm theo phương pháp nhúng dịch (nền nước) cho phép thực hiện các lame với tế bào trải đều, cho phép khảo sát tự động trước khi đọc “thủ công”. Điều này là một lợi thế lớn của phết tế bào học nền nước, giúp người đọc tập trung vào những khu vực “ngghi ngờ” (có đậm độ bắt màu khác với tế bào bình thường...)

Nếu kết quả được phân tích tự động, phải chỉ rõ loại dụng cụ và kết quả.

Ghi chú thêm

Các ghi chú được thêm vào kết quả tế bào học bao gồm nêu các kiến nghị chính xác và phù hợp, giúp hướng dẫn các bác sĩ lâm sàng theo dõi kết quả tế bào học theo khuyến nghị các tổ chức chuyên nghiệp (các tài liệu tham khảo quan trọng nên được đính kèm).

Các tổn thương tiền xâm lấn của ung thư cổ tử cung

Theo Bethesda 2014, tổn thương tiền xâm lấn của ung thư cổ tử cung có thể phân thành 3 loại:

1. ASC
2. LSIL
3. HSIL

Tế bào gai không điển hình (ASC)¹

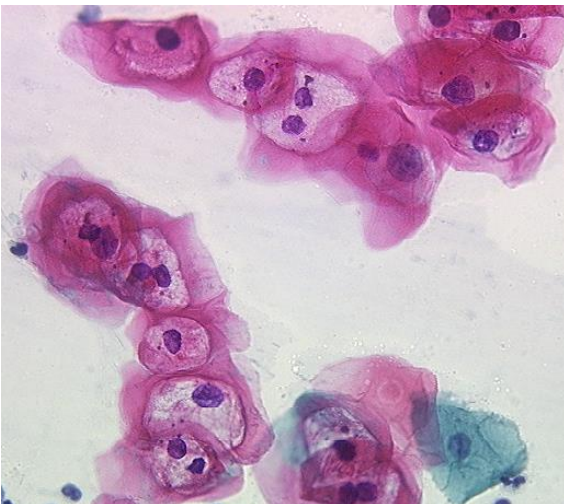
- ASC-US
- ASC-H

Tồn thương trong biểu mô gai mức độ thấp (LSIL)

- CIN 1 (dị sản nhẹ)
- Những biến đổi do HPV (koilocytotic atypia)

Tồn thương trong biểu mô gai mức độ cao (HSIL):

- CIN 2
- CIN 3
- Ung thư tại chỗ



Hình 5: Koilocytes

Koilocytes là các tế bào biểu mô bị nhiễm HPV.

Hình ảnh koilocytes là hình ảnh đặc trưng của nhiễm HPV.

Nguồn: brooksidepress.org

HPV TESTING NÊN ĐƯỢC THỰC HIỆN CÙNG LÚC VỚI PHẾT TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG

Ý nghĩa quan trọng của xét nghiệm là phát hiện các type HPV có nguy cơ gây ung thư cao.

Tích hợp HPV testing với tế bào học đã cải thiện đáng kể hiệu quả của chương trình tầm soát tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Ngày nay, HPV testing thường được thực hiện cùng lúc với phết tế bào học cổ tử cung, gọi là co-testing.

Các kit thương mại hiện có ² giúp đánh giá hiện diện của khoảng 15 genotypes HPV có nguy cơ cao gây ung thư.

Các xét nghiệm HPV cần định rõ các type nguy cơ cao. Các khảo sát các genotypes HPV nguy cơ thấp có giá trị rất thấp, do không có ý nghĩa trong tầm soát ung thư.

Chỉ định HPV testing gồm:

1. Xác định sự cần thiết phải soi cổ tử cung ở phụ nữ có kết quả tế bào học là ASC-US (reflex testing)
2. Sử dụng như xét nghiệm thêm vào cùng với xét nghiệm tế bào học trong tầm soát ung thư cổ tử cung cho phụ nữ từ 30-65 tuổi hoặc lớn hơn (co-testing)
3. Sau khi có kết quả kết quả tế bào học là ASCUS, LSIL và sau điều trị HSIL
4. Gần đây, xuất hiện khuynh hướng tầm soát dùng HPV testing như test đầu tay (tiếp cận sơ cấp) cho phụ nữ từ 25 tuổi trở lên.

QUẢN LÝ DỰA TRÊN KẾT QUẢ PHẾT TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG

Hệ thống phân loại tế bào học theo Bethesda 2014 dùng để giải thích kết quả xét nghiệm phết mỏng cổ tử cung, phân loại các bất thường của tế bào biểu mô cổ tử cung, bao gồm ASC, LSIL và HSIL và bất thường tế bào tuyến, bao gồm AGUS và AIS.

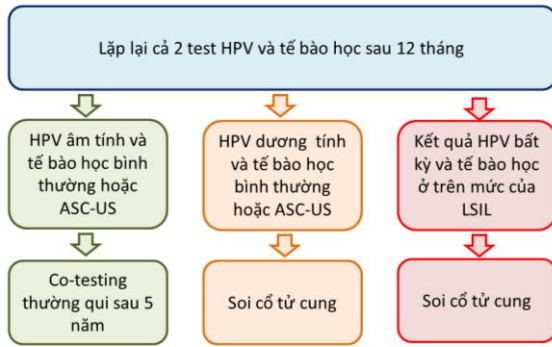
Bảng 3: Quản lý kết quả tế bào học bất thường

| Phương pháp tầm soát | Kết quả | Xử trí |
|----------------------|--|--|
| Tế bào học đơn thuần | Tế bào học âm tính hoặc ASC-US và HPV âm tính | Tầm soát lại sau 3 năm |
| | Các kết quả khác | Xử trí theo khuyến cáo ASCCP |
| Co-testing | Tế bào học âm tính, HPV testing âm tính hoặc ASC-US và HPV âm tính | Tầm soát lại sau 5 năm |
| | Tế bào học âm tính và HPV testing dương tính | Lựa chọn 1: Lặp lại co-testing sau 12 tháng (B)* Lựa chọn 2: Genotypes HPV 16 hoặc HPV 16/18 (B)* Nếu dương ⇒ soi cổ tử cung Nếu âm ⇒ co-testing sau 12 thg |
| | Tất cả các kết quả khác | Xử trí theo khuyến cáo ASCCP |

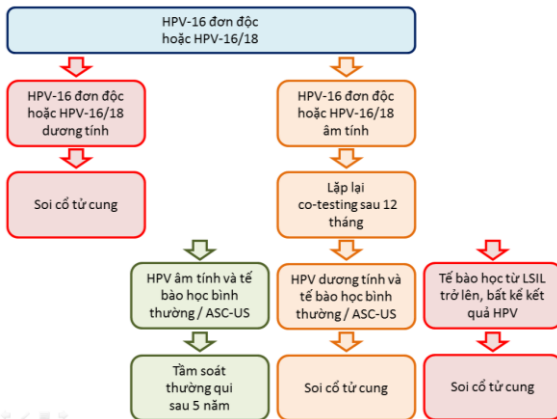
* Các khuyến cáo dựa theo: American Cancer Society, The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, và The American Society for Clinical Pathology. A: khuyến cáo mạnh, chứng cứ rõ ràng, hằng định. B: khuyến cáo trung bình, chứng cứ không hằng định. C: theo kinh nghiệm.
Nguồn: ACS, ASCCP

¹ Bethesda 2014 nhấn mạnh rằng kết quả ASC là kết quả có được sau khi đọc toàn bộ lame tế bào. Không bao giờ được diễn giải và kết luận ASC trên một vài tế bào riêng lẻ.

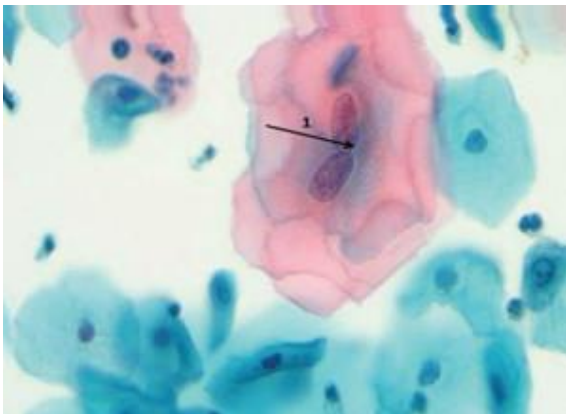
² Được chấp thuận cho lưu hành bởi các tổ chức uy tín như FDA. Chỉ những dạng HPV test được các tổ chức này chấp nhận mới được phép sử dụng để tầm soát ung thư cổ tử cung, nhằm giảm tình trạng kết quả sai.



Sơ đồ 1: Tế bào học âm tính và HPV testing dương tính: Lựa chọn 1
Nguồn: ACS, ASCCP



Sơ đồ 2: Tế bào học âm tính và HPV testing dương tính: Lựa chọn 2
Nguồn: ACS, ASCCP



Hình 6: ASC-US

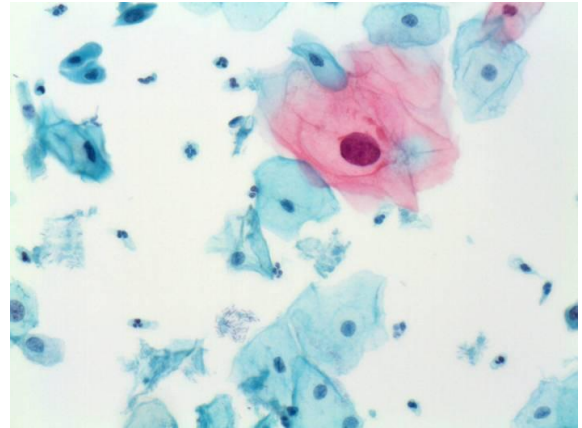
Tế bào biểu mô gai kém trưởng thành hơn bình thường, với nhân to trong các tế bào hồng rộng. Nhiều tế bào trong số này có nhân đôi bất thường. Các nhân rộng với bờ kém rõ. ASC-US đòi hỏi phải có quản lý riêng, như là một tổn thương có tiềm năng chuyển biến thành ung thư.
Nguồn: eknvgos.lsmuni.it

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Nayar R. The Pap Test and Bethesda 2014. Acta cytologica 2015;59:121-132
2. ASCCP. Modern Colposcopy Textbook and Atlas, 2nd Ed. Kendall-Hunt Publishing Co., Dubuque, 2004
3. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ACOG. Screening for cervical cancer. ACOG Practice Bulletin, 2016.
2. Nayar R. The Pap Test and Bethesda 2014. Acta cytologica 2015;59:121-132

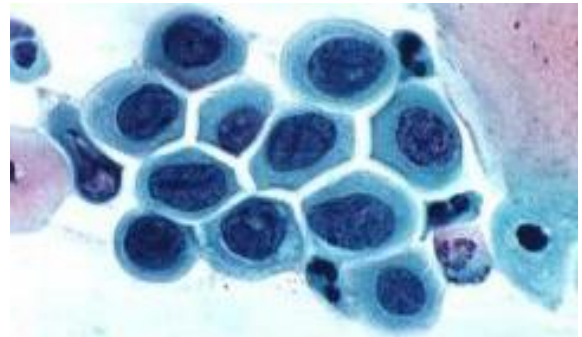


Hình 7: LSIL

Các tế bào với nhân rộng gấp 5 lần so với nhân bình thường của các tế bào trung gian.

Hầu hết các LSIL có liên quan đến HPV.

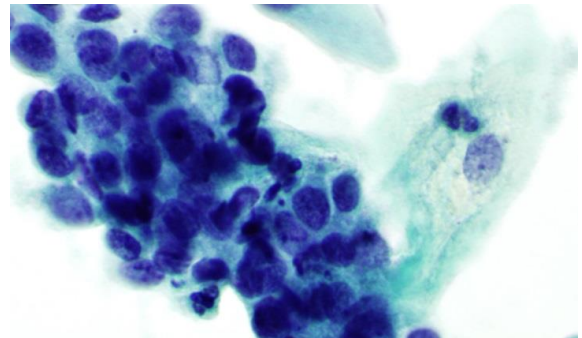
Nguồn: amazonaws.com



Hình 8: HSIL

Các tế bào bất thường đơn lẻ với phân bố nhiễm sắc chất thô, nằm ở giữa tế bào. Tế bào nằm dày.

Nguồn: pathologyapps.com



Hình 9: Carcinoma in situ

Các tế bào bất thường sát nhập lại tạo thành các hội bào. Rất ít tế bào chết. Các nhân ken đầy.

Nguồn: ama.uk.com