

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ XỬ LÝ CỦA CÁC HỆ THỐNG TẾ BÀO HỌC CHẤT LỎNG (LIQUID-BASED CYTOLOGY-LBC) VÀ ỨNG DỤNG CỦA ABT®PAPANICOLAOU STAINING KIT TRONG XÉT NGHIỆM TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG

Trương Gia Hưng, Nguyễn Duy Khánh, Đỗ Ngọc Diễm Trúc, Nguyễn Huỳnh Cẩm Tú\*

Công ty TNHH Giải Pháp Y Sinh ABT – chi nhánh Long Hậu, Việt Nam

## TÓM TẮT

Tế bào học dựa trên chất lỏng (Liquid-based cytology-LBC) hiện là một kỹ thuật cải tiến quan trọng nhằm nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu trong xét nghiệm tế bào học tầm soát ung thư cổ tử cung. Nghiên cứu tiến hành thu nhận mẫu dịch phết phụ khoa và so sánh hiệu quả xử lý mẫu bằng ba phương pháp LBC khác nhau bao gồm hệ thống phết ly tâm (Cryo-centrifuge Smear Processor), hệ thống hút nén khí kết hợp màng lọc đơn (Liquid-based cytology Smear Processor) và hệ thống màng lọc đôi (HURO PATH®Slide Process). Kết quả cho thấy cả 3 hệ thống đều đảm bảo độ đa dạng và độ chùng chéo tế bào không quá 75%. Trong đó, hệ thống màng lọc đôi đã loại bỏ tốt cả tế bào viêm, protein máu và mảnh mô vụn cho hiệu quả tốt nhất trong xử lý tế bào từ mẫu dịch phết phụ khoa. ABT®Papanicolaou Staining Kit được thiết kế cho kỹ thuật nhuộm Pap, với quy trình nhuộm không sử dụng xylene-dung môi độc hại. Kết quả ghi nhận các tế bào phụ khoa khác nhau sau khi nhuộm có thể nhìn rõ nhân và tế bào chất khi quan sát dưới kính hiển vi. Chỉ số giá trị QI trung bình của vết nhuộm khi nhuộm với thuốc nhuộm ABT®Papanicolaou Staining cao hơn thuốc nhuộm thương mại khác ( $0,92 \pm 0,16$  so với  $0,85 \pm 0,18$ ). Như vậy, những kết quả ghi nhận từ nghiên cứu này cho thấy công nghệ LBC sử dụng màng lọc đôi kết hợp ABT®Papanicolaou Staining Kit cho hiệu quả tốt trong xét nghiệm tế bào học cổ tử cung và giảm thiểu các yếu tố gây hại đến sức khỏe của kỹ thuật viên thao tác.

*Từ khóa:* ABT®Papanicolaou Staining Kit, Liquid-based cytology, nhuộm Papanicolaou, tế bào học cổ tử cung, Pap test.

## MỞ ĐẦU

Xét nghiệm phết tế bào cổ tử cung (Pap test) được giới thiệu lần đầu bởi George Papanicolaou vào năm 1940 và được ứng dụng rộng rãi sàng lọc sớm ung thư cổ tử cung-một bệnh lý ác tính ở phụ nữ. Thông qua sự bất thường về tỉ lệ nhân/tế bào chất (N/C) của các tế bào lớp biểu mô tổn thương được gây ra bởi *Human papillomavirus* (HPV) ở giai đoạn đầu để sàng lọc sớm các trường hợp có nguy cơ mắc ung thư cổ tử cung. Theo một nghiên cứu của Yang và đồng tác giả (2018) cho thấy sự tầm soát sớm ung thư cổ tử cung giúp giảm 50% tỷ lệ mắc mới giai đoạn đầu và giai đoạn cuối ở trên 100000 phụ nữ trong giai đoạn từ năm 1976 đến 2009. Tuy nhiên, Pap test truyền thống này lại có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp do bị ảnh hưởng của sự hiện diện của các yếu tố che lấp từ nền mẫu như các tế bào máu, tế bào viêm, chất nhầy cũng như sự chồng chéo giữa các tế bào lên nhau.

Sự ra đời của phương pháp Pap nhúng dịch (Liquid-based Pap test) vào năm 1950 đã giải quyết các vấn đề của phương pháp truyền thống giúp cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu trong tầm soát sớm ung thư cổ tử cung (Makde *et al.*, 2022). Phương pháp này là sự kết hợp giữa kỹ thuật tế bào học chất lỏng (LBC) và Pap test truyền thống. Mẫu dịch phết sẽ được xử lý trực tiếp trong hỗn hợp dung dịch cồn đậm cho thu nhận tế bào và được phết trực tiếp lên lam kính bằng các hệ thống chuẩn bị mẫu dựa trên các công nghệ phết khác nhau. Đầu tiên, công nghệ ly tâm phết tế bào (cytospin), dịch tế bào sau khi thu nhận sẽ được chuyển trực tiếp lên buồng ly tâm và các tế bào sẽ được phết trực tiếp lên trên lam kính nhờ vào lực ly tâm (Khalbuss *et al.*, 2000). Tiếp theo, công nghệ hút nén khí kết hợp màng lọc đơn, các tế bào trong dịch xử lý phết lên lam kính bằng một lực hút áp suất kết hợp với màng lọc đơn để loại bỏ các yếu tố che lấp hiệu quả, đi đầu trong công nghệ này là hệ thống Thinprep-Hologic (Abulafia *et al.*, 2003). Cuối cùng, công nghệ màng lọc đôi, được cải tiến từ màng lọc đơn. Mẫu dịch phết sau khi xử lý sẽ được chuyển lên cốc lọc và được hút xuống bằng lực áp suất không khí đi qua 2 màng lọc giúp tối ưu việc loại bỏ các yếu tố che lấp (Oh *et al.*, 2017). Các công nghệ này đều đã được chứng minh là có hiệu quả tương đương hoặc tốt hơn so với phương pháp phết truyền thống (Zheng *et al.*, 2017; Lien *et al.*, 2022; Ratman *et al.*, 2024).

Bên cạnh việc xử lý mẫu, kỹ thuật nhuộm Papanicolaou (nhuộm Pap) là một phần không thể thiếu trong quy trình xét nghiệm (Chantziantoniou *et al.*, 2017). Đây là một kỹ thuật nhuộm đa sắc được chia thành hai bước chính là nhuộm nhân với Hematoxylin và nhuộm tế bào chất với Oorange-G (OG) và Eosin Azure (EA). Các tế bào sau

khi nhuộm có thể nhìn thấy rõ nhân và tế bào chất dưới kính hiển vi. Tuy nhiên, một nhược điểm của phương pháp này là các quy trình nhuộm truyền thống quá nhiều bước, thời gian nhuộm dài và sử dụng nhiều dung môi có hại cho sức khỏe người dùng và môi trường như Xylene (Raju *et al.*, 2016). ABT®Papanicolaou Staining Kit được phát triển phục vụ cho kỹ thuật nhuộm Pap với quy trình nhuộm không sử dụng Xylene, ít gây độc hại. Bộ kit đã được Sở Y Tế Long An cấp phép Lưu hành Trang Thiết bị Y tế Loại A với Số công bố là 240000014/PCBA-LA. Do đây là bộ kit được sản xuất và thương mại tại Việt Nam dẫn đến giá thành rẻ góp phần làm giá thành các xét nghiệm sàng lọc sớm ung thư cổ tử cung xuống, tạo điều kiện cho phụ nữ Việt Nam để tiếp cận hơn.

Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá hiệu quả xử lý của các hệ thống tế bào học chất lỏng (LBC) dựa trên các công nghệ phết khác nhau và đưa ra công nghệ phết tối ưu nhất đối với mẫu dịch phết phụ khoa. Đồng thời, nghiên cứu cũng đánh giá khả năng ứng dụng của ABT®Papanicolaou Staining Kit trên các tế bào có trong nền mẫu dịch phết phụ khoa thông qua khả năng nhuộm và so sánh chất lượng về các thuốc nhuộm thương mại hóa.

## NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Chuẩn bị mẫu

Mẫu dịch phết phụ khoa được thu nhận ngẫu nhiên từ các tình nguyện viên tại các cơ sở xét nghiệm trên địa bàn Thành phố Hồ Chí Minh theo quy định của Bộ Y tế (Phụ lục 1, Quyết Định 3877/QĐ-BYT 2019). Mẫu sau khi thu nhận được xử lý theo hướng dẫn của bộ kit TopPURE®HPV Pap Smear Collection (ABT, Việt Nam) và được bảo quản ở nhiệt độ phòng 20-25°C trong suốt quá trình nghiên cứu. Các mẫu dịch phết được sử dụng cho các đánh giá trong nghiên cứu này phải đáp được các tiêu chí sau: (1) về thời gian thu nhận và bảo quản của mẫu dịch phết sẽ diễn ra trong vòng một tháng, vượt quá thời điểm này các mẫu sẽ không được sử dụng; (2) các mẫu dịch phết sau khi xử lý, phết lam và nhuộm Pap phải quan sát và ghi nhận được tế bào dưới kính hiển vi.

Mẫu dịch phết sau khi thu nhận và xử lý sẽ được vortex trộn đều trong 15 giây để đồng nhất các tế bào cũng như tạp chất có trong mẫu. Tiến hành phết các tế bào lên trên lam kính bằng 3 hệ thống tế bào học chất lỏng khác nhau gồm có hệ thống phết ly tâm (Cyto-centrifuge Smear Processor) (thử nghiệm 1), hệ thống hút nén khí kết hợp màng lọc đơn (Liquid-based cytology Smear Processor) (thử nghiệm 2) và hệ thống màng lọc đôi (HURO PATH®Slide Process) (thử nghiệm 3). Thứ tự thực hiện xử lý của một mẫu trên cả 3 hệ thống lần lượt là thử nghiệm 1, thử nghiệm 3 và thử nghiệm 2. Trong đó, thử nghiệm 1 và thử nghiệm 3 sẽ diễn ra song song và lượng mẫu còn lại sẽ được thực hiện cho thử nghiệm 2.

- Thử nghiệm 1: Hút 1 mL mẫu dịch phết đã được trộn đều và cho lên trên buồng lắng và đặt mẫu đối xứng vào máy. Tiến hành ly tâm 12000 vòng trong 3 phút theo hướng dẫn sử dụng của máy.

- Thử nghiệm 2: Đổ 15 mL mẫu dịch phết đã thu nhận vào chai chuyên dụng của máy đặt vào vị trí quy định theo hướng dẫn sử dụng của máy. Chọn chế độ GYN, thực hiện thu nhận tế bào và phết lam theo chương trình của máy.

- Thử nghiệm 3: Hút 1 mL mẫu dịch phết đã được trộn đều và cho lên trên cốc lọc đôi. Tiến hành chọn chế độ GYN và thực hiện phết lam theo chương trình của máy.

Các lam kính sau khi phết sẽ được cố định trong Ethanol 96% trong vòng 15 phút và nhuộm Pap theo hướng dẫn sử dụng của ABT®Papanicolaou Staining Kit (ABT, Việt Nam). Mẫu sau khi nhuộm sẽ được quan sát dưới kính hiển vi (Euromex, Hà Lan) và đánh giá bởi kỹ thuật viên tế bào học.

### Đánh giá hiệu quả xử lý của các hệ thống tế bào học chất lỏng (LBC)

Khả năng xử lý của các hệ thống LBC được đánh giá thông qua các tiêu chí gồm có: (1) độ bao phủ của các tế bào biểu mô lên lam kính; (2) độ chông chéo của các tế bào; (3) độ đa dạng của các tế bào và (4) độ tinh sạch, loại bỏ các yếu tố che lấp (Nafis *et al.*, 2021). Độ bao phủ các tế bào biểu mô lên lam kính được đánh giá thông qua hình dạng vết phết lam ghi nhận được. Độ bao phủ đạt yêu cầu khi các tế bào biểu mô được phết lên trên lam kính chiếm trên 80% đường kính vết phết ghi nhận được.

Các chỉ tiêu còn lại sẽ được đánh giá thông qua kết quả quan sát các lam kính dưới kính hiển vi. Hệ thống LBC được cho là xử lý tốt khi độ đa dạng của tế bào trong mẫu phết thu nhận được từ 3-5 loại tế bào phụ khoa khác nhau. Độ chông lấp giữa các tế bào lên nhau không quá 75% và phải loại bỏ hoặc hạn chế được các yếu tố che lấp như tế bào máu, tế bào viêm và các mảnh mô vụn có trong nền mẫu.

### Đánh giá khả năng ứng dụng của ABT®Papanicolaou Staining Kit

Tất cả các mẫu dịch phết được xử lý và phết lại 1 lần bằng hệ thống LBC tối ưu đã được đánh giá ở thí nghiệm trên và nhuộm với bộ hóa chất nhuộm Papanicolaou (Eprelia/Thermo Fisher Scientific, Mỹ). Tiến hành phân tích và so sánh chất lượng ABT®Papanicolaou Staining Kit (ABT, Việt Nam). Mẫu sau khi nhuộm bằng cả 2 hai bộ kit sẽ được làm mờ và mã hóa trước khi phân tích. Quá trình phân tích được thực hiện bởi các kỹ thuật viên tế bào và chấm điểm cho các chỉ tiêu theo Bảng 1. Sử dụng phân tích Chi-square để xác định mối quan hệ giữa các biến chất lượng của vết nhuộm Pap với chất lượng của thuốc nhuộm. Trong đó, nếu giá trị p-value < 0,05 kết luận chất lượng của vết nhuộm Pap phụ thuộc vào chất lượng của thuốc nhuộm và ngược lại p-value > 0,05 kết luận không phụ thuộc.

**Bảng 1. Các chỉ số đánh giá chất lượng vết nhuộm Pap**

Chỉ số chất lượng	Điểm	Chỉ số chất lượng	Điểm
<b>Nhuộm nhân</b>		<b>Nhuộm tế bào chất</b>	
Đạt	2	Đạt	2
Không đạt	1	Không đạt	1
<b>Chi tiết nhân</b>		<b>Chi tiết tế bào chất</b>	
Rõ	2	Rõ	2
Mờ	1	Mờ	1

Chất lượng của thuốc nhuộm Pap được thể hiện thông qua chỉ số chất lượng (QI) của vết nhuộm của cả hai bộ kit được tính toán bằng công thức sau:  $QI = A_1/A_0$ . Trong đó,  $A_1$  là tổng điểm thực tế ghi nhận từ 4 chỉ số ở Bảng 1 và  $A_0$  là tổng điểm tối đa của cả 4 chỉ số là 8. Tiến hành tính toán và ghi nhận giá trị QI trung bình của cả 2 hai bộ kit khi nhuộm trên các mẫu dịch phết khác nhau

### Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu được ghi nhận dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (Mean  $\pm$  SD). Phân tích, xử lý thống kê và khảo sát tương quan giữa các biến số với nhau bằng phần mềm SPSS 27.

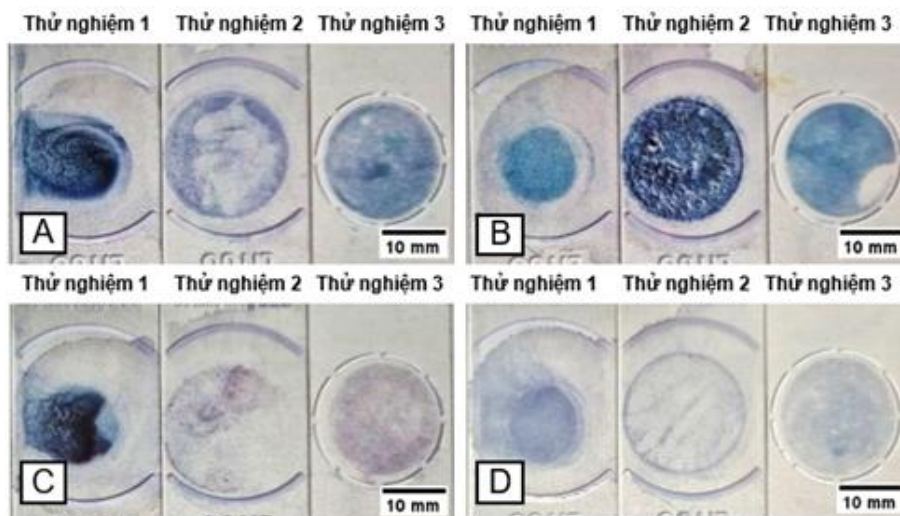
## KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### Chuẩn bị mẫu

Tổng cộng có 53 mẫu dịch phết phụ khoa được thu nhận từ các tình nguyện viên tại các cơ sở xét nghiệm trên địa bàn Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 04-05/2024. Các mẫu dịch phết sau khi thu nhận sẽ được xử lý với TopPURE®HPV Pap Smear Collection với tổng thể tích một mẫu là 20 mL. Các mẫu dịch phết có đa dạng nền mẫu gồm có mẫu nhiều máu, mẫu nhiều chất nhầy, tế bào viêm và mẫu nhiều mảnh mô vụn. Trong đó, có 50 mẫu dịch phết được xem là đạt yêu cầu và sử dụng tiếp cho các đánh giá sau khi thời gian thu nhận đến thời gian đánh giá là 1 tháng và ghi nhận sự hiện diện của tế bào trên lam kính sau khi phết và nhuộm. Còn lại 3 mẫu không đạt yêu cầu do không ghi nhận được tế bào, do đó được loại khỏi nghiên cứu này.

### Đánh giá hiệu quả xử lý của các hệ thống tế bào học chất lỏng (LBC)

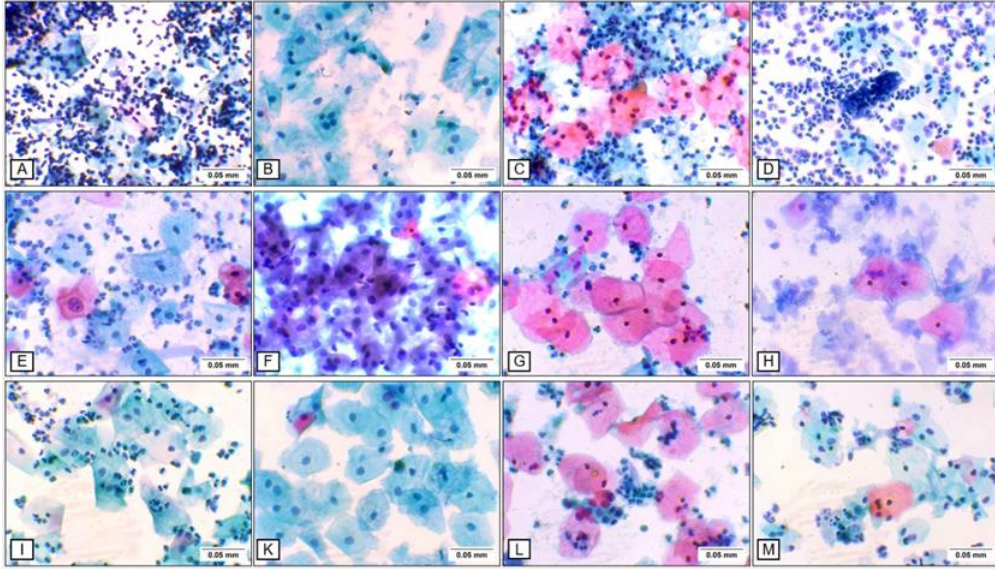
Quá trình đánh giá được thực hiện trên các mẫu nhiều chất nhầy, tế bào viêm, mẫu nhiều máu và mẫu nhiều mảnh mô vụn. Kết quả quan sát bằng mắt thường cho thấy các bào được phết lên trên lam kính bằng 3 hệ thống LBC khác nhau tạo thành lớp mỏng có đường kính khoảng 13-20 mm trên một lam (Hình 1). Trong đó, đường kính phết thử nghiệm 2 và thử nghiệm 3 là 20 mm và đường kính phết của thử nghiệm 1 là 13 mm. Độ bao phủ của các tế bào biểu mô lên lam kính ở thử nghiệm 1 và thử nghiệm 3 hơn 50%. Ngược lại, thử nghiệm 2 lại cho độ bao phủ ở một số mẫu thấp hơn 50%. Hiện tượng này được gây ra bởi độ nhớt của mẫu gây cản trở lực hút ngược chiều trọng lực của hệ thống này dẫn đến khả năng thu nhận các tế bào kém hiệu quả.



**Hình 1. Hình dạng vết phết của các công nghệ tế bào học chất lỏng khác nhau.**

(A) Mẫu 1 (nhiều tế bào viêm); (B) Mẫu 2 (nhiều mảnh mô vụn); (C) Mẫu 3 (nhiều máu); (D) Mẫu 4 (độ nhớt cao).

Kết quả quan sát dưới kính hiển vi cho thấy, ở cả 3 thử nghiệm đều thu nhận được nhiều loại tế bào phụ khoa khác nhau tạo thành một lớp không xếp chồng lên nhau đảm bảo được tiêu chí về độ đa dạng của tế bào và độ chồng chéo của các tế bào không quá 75%. Ở thử nghiệm 1, dịch xử lý sẽ được chuyển lên buồng ly tâm và phết trên lam bằng hệ thống ly tâm. Buồng ly tâm ở đây là 1 cấu trúc gồm có ống ly tâm được cố định trực tiếp lên lam kính. Trong thử nghiệm này, các mẫu giàu tế bào viêm và máu (Hình 2A, 2C và 2D) hệ thống phết ly tâm không loại bỏ tốt các tế bào viêm và các protein được giải phóng trong quá trình ly giải máu dẫn đến các yếu tố này che lấp các tế bào biểu mô mục tiêu cần thiết cho chẩn đoán. Ngược lại, đối với mẫu nhiều mảnh mô vụn hệ thống xử lý và loại bỏ hiệu quả không ghi nhận sự hiện diện trên lam kính (Hình 2B).



Hình 2. Các tế bào phụ khoa của các thử nghiệm quan sát dưới kính hiển vi (40X)

(A) Mẫu 1, thử nghiệm 1; (B) Mẫu 2, thử nghiệm 1; (C) Mẫu 3, thử nghiệm 1; (D) Mẫu 4, thử nghiệm 1; (E) Mẫu 1, thử nghiệm 2; (F) Mẫu 2, thử nghiệm 2; (G) Mẫu 3, thử nghiệm 2; (H) Mẫu 4, thử nghiệm 2; (I) Mẫu 1, thử nghiệm 3; (K) Mẫu 2, thử nghiệm 3; (L) Mẫu 3, thử nghiệm 3; (M) Mẫu 4, thử nghiệm 3.

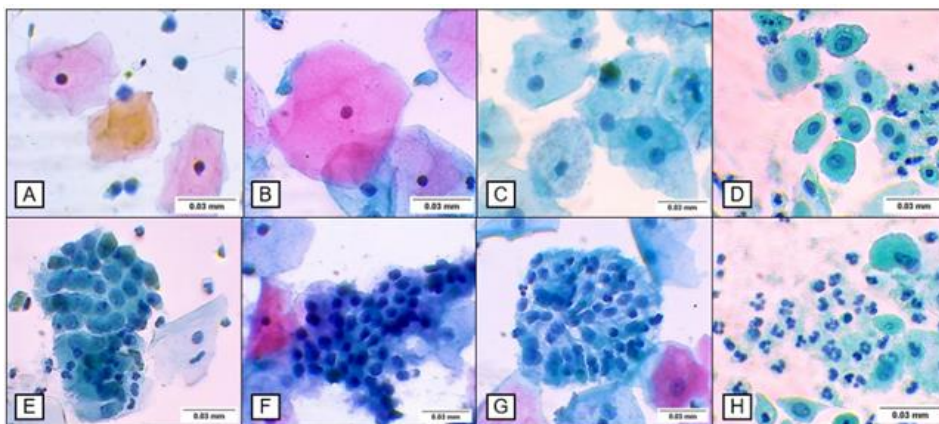
Ở thử nghiệm 2, các tế bào được thu nhận và phết bằng hệ thống nén khí kết hợp màng lọc đơn. Màng lọc đơn sử dụng cho hệ thống này là một màng polymer được thiết kế với các lỗ lọc có kích thước nhỏ hơn tế bào mục tiêu cho phép thu nhận tế bào mục tiêu và loại bỏ các yếu tố che lấp nhỏ hơn tế bào mục tiêu. Điều đó được thể hiện qua kết quả ở các mẫu 1 và mẫu 3 (Hình 2E, 2G) khi các tế bào viêm và các protein máu được loại bỏ một cách hiệu quả. Ngược lại, ở mẫu 2, ghi nhận sự hiện diện mảnh mô vụn trên lam sau phết, do các mảnh mô này có kích thước lớn hơn các tế bào mục tiêu (Hình 2F). Bên cạnh đó, ở mẫu 4 số lượng tế bào ghi nhận được khá ít so với các công nghệ còn lại cho thấy độ nhớt gây cản trở quá trình thu nhận và phết lam của hệ thống nén khí (Hình 2H). Đối với thử nghiệm 3, đây là hệ thống xử lý và phết tế bào bằng bộ lọc đôi. Bộ lọc được cấu tạo gồm 2 lớp màng chính là màng lọc thô giúp loại bỏ mảnh mô vụn và màng lọc đối giúp loại bỏ tế bào viêm và máu. Kết quả quan sát dưới kính hiển vi cho thấy, ở các mẫu giàu tế bào viêm và máu (Hình 2I, 2L và 2M) các tế bào viêm và protein máu được loại bỏ 1 phần giúp giảm thiểu khả năng che lấp của tế bào mục tiêu nhưng cũng không làm mất tính chất của nền mẫu. Trong trường hợp mẫu có nhiều mảnh mô vụn, kết quả cho thấy hệ thống xử lý và loại bỏ hoàn toàn không ghi nhận có yếu tố che lấp (Hình 2K). Đồng thời, trong đánh giá này cũng ghi nhận được sự ảnh hưởng xấu của chất nhầy có trong mẫu có độ nhớt cao cũng gây cản trở đến khả năng bắt màu thuốc nhuộm của tế bào. Điều đó được thể hiện qua kết quả đánh giá trên mẫu số 4-mẫu có độ nhớt cao, khi xử lý không sạch ở thử nghiệm 1 (Hình 2D) và thử nghiệm 2 (Hình 2H) cho kết quả các tế bào bắt màu với thuốc nhuộm nhạt hơn và so với các tế bào ở thử nghiệm 3 khi loại bỏ hết hầu các yếu tố này (Hình 2M). Kết hợp kết quả hình dạng vết phết và hình ảnh quan sát dưới kính hiển vi cho thấy hệ thống màng lọc đôi là hệ thống thu nhận và xử lý các tế bào từ mẫu dịch phết phụ khoa hiệu quả nhất khi đạt các tiêu chí ban đầu đề ra.

#### Đánh giá ứng dụng của ABT®Papanicolaou Staining Kit

ABT®Papanicolaou Staining Kit là bộ kit được thiết kế cho kỹ thuật nhuộm tế bào học đa sắc-nhuộm Pap, gồm có 3 thuốc nhuộm thành phần ABT®Nuclear Stain Solution (nhuộm nhân); ABT®OG Stain Solution và ABT®EA Stain Solution (nhuộm tế bào chất). Tổng thời gian cố định và nhuộm của bộ kit là 20 phút, ngắn hơn so với các quy trình nhuộm Pap truyền thống là 30 phút (Gupta *et al.*, 2009). Bên cạnh đó, quy trình của bộ kit không sử dụng xylene, đây là một hóa chất độc hại với sức khỏe và gây ô nhiễm môi trường. Kết quả quan sát dưới kính hiển vi cho thấy các tế bào phụ khoa sau khi nhuộm với ABT® Papanicolaou Staining Kit có thể nhìn rõ và phân biệt được nhân và tế bào chất cũng như phân biệt được các tế bào phụ khoa khác nhau. Nhân tế bào sau nhuộm



sẽ có màu xanh tím đậm ở giữa và kết hợp với màu của tế bào chất ở một số tế bào biểu mô sẽ cho màu xanh tím hoặc màu đỏ tím. Tế bào chất của các tế bào khác nhau sẽ bắt màu khác nhau sau khi nhuộm. Đối với các tế bào hoạt động mạnh như tế bào trung gian, tế bào cận đáy, tế bào vùng chuyển tiếp, nội mạc tử cung và các tế bào nội tiết sau khi nhuộm tế bào chất thường bắt màu xanh dương cho đến màu xanh ngọc (Hình 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H). Ngược lại, đối với các tế bào ít hoạt động như các tế bào lớp bề mặt sau khi nhuộm tế bào chất thường bắt màu đỏ đến hồng (Hình 2B) và đến khi không còn hoạt động (tế bào chết, mất nhân) các tế bào chất sẽ bắt màu cam (Hình 2A). Sự khác biệt về màu sắc của tế bào chất ngoài trạng thái hoạt động của tế bào thì còn bị ảnh hưởng bởi quá trình sinh lý của cơ thể phụ nữ, sự khác nhau về giá trị pH ở các mẫu bệnh phẩm.



**Hình 3. Các loại tế bào phụ khoa nhuộm với ABT® Papanicolaou Staining (40X).**

(A) Tế bào sừng hóa (cam); (B) Tế bào bề mặt (hồng); (C) Tế bào trung gian; (D) Tế bào cận đáy; (E) Tế bào vùng chuyển tiếp cổ tử cung; (F) Nội mạc tử cung; (G) Tế bào nội tiết trụ; (H) Bạch cầu đa nhân.

Một trong những yếu tố quan trọng nhất gây ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán Pap test là độ rõ của nhân và tế bào chất sau khi nhuộm Pap. Các tế bào sau khi nhuộm có thể quan sát rõ nhân và tế bào chất góp phần nâng cao độ nhạy trong các xét nghiệm tế bào học, đặc biệt là sàng lọc sớm ung thư cổ tử cung. Do đó, trong nghiên cứu việc đánh giá và so sánh chất lượng của ABT®Papanicolaou Staining Kit với Bộ hóa chất nhuộm Papanicolaou của Thermo-thương mại hóa trên thị trường, được thực hiện dựa trên 4 chỉ số chất lượng của vết nhuộm Pap gồm có: (1) khả năng nhuộm nhân, (2) chi tiết nhân, (3) khả năng nhuộm tế bào chất và (4) chi tiết tế bào chất. Kết quả so sánh chỉ số chất lượng được thể hiện ở Bảng 2, phần lớn các mẫu dịch phết sau khi nhuộm với cả 2 thuốc nhuộm đều cho kết quả nhìn thấy rõ nhân và tế bào chất. Đồng thời, tỉ lệ các mẫu đạt yêu cầu và rõ ràng chi tiết nhân và tế bào chất lớn hơn so với các mẫu không đạt yêu cầu và mờ khi nhuộm với thuốc nhuộm của ABT. Đồng thời, tỉ lệ này cũng lớn hơn tỉ lệ các mẫu đạt yêu cầu và rõ ràng chi tiết nhân và tế bào chất khi nhuộm với thuốc nhuộm Thermo.

**Bảng 2. So sánh chỉ số đánh giá chất lượng vết nhuộm Pap**

Chỉ số chất lượng	ABT®Papanicolaou Staining Kit	Bộ hóa chất nhuộm Papanicolaou Thermo	Giá trị Chi-square p-value
<b>Nhuộm nhân</b>			
Đạt	84 %	76 %	13,581
Không đạt	16 %	24 %	< 0,001
<b>Chi tiết nhân</b>			
Rõ	84 %	72 %	10,436
Mờ	16 %	28 %	0,001
<b>Nhuộm tế bào chất</b>			
Đạt	88 %	70%	4,365
Không đạt	12 %	30%	0,037
<b>Chi tiết tế bào chất</b>			
Rõ	82 %	60 %	6,527
Mờ	18 %	40 %	0,011
<b>Giá trị QI trung bình</b>	<b>0,92 ± 0,16</b>	<b>0,85 ± 0,18</b>	

Chỉ số giá trị QI trung bình của ABT@Papanicolaou Staining Kit và bộ hóa chất nhuộm Papanicolaou Thermo ghi nhận được lần lượt là  $0,92 \pm 0,16$  và  $0,85 \pm 0,18$ ; như vậy thuốc nhuộm ABT có chỉ số QI cao hơn cho thấy chất lượng tốt hơn thuốc nhuộm Thermo-thuốc nhuộm thương mại hóa trên thị trường hiện nay. Đồng thời, kết quả phân tích Chi-square về mối liên hệ giữa các chỉ số chất lượng vết nhuộm Pap với chất lượng thuốc nhuộm cho thấy các giá trị Chi-square đều ghi nhận được p-value  $< 0,05$  cho thấy chất lượng các vết nhuộm Pap phụ thuộc vào chất lượng của thuốc nhuộm. Từ các kết quả trên, cho thấy ABT@Papanicolaou Staining Kit có khả năng sử dụng cho nhuộm đa sắc các tế bào phụ khoa trong các xét nghiệm tế bào học cổ tử cung.

### KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã đánh giá hiệu quả của ba hệ thống tế bào học chất lỏng (LBC) trên các mẫu nhiều chất nhầy, tế bào viêm, máu và mảnh mô vụn. Trong 3 hệ thống LBC, hệ thống màng lọc đôi đạt hiệu quả tốt nhất trong việc xử lý và loại bỏ các yếu tố gây nhiễu (tế bào viêm, protein máu và mảnh mô vụn) đảm bảo tiêu chí về độ đa dạng và độ chông chéo của tế bào không quá 75%. Nghiên cứu cũng chứng minh thuốc nhuộm ABT@Papanicolaou Staining Kit có khả năng phân biệt tế bào phụ khoa hiệu quả sau khi xử lý với hệ thống LBC, với chỉ số giá trị QI trung bình cao hơn so với thuốc nhuộm thương mại (Thermo), đảm bảo độ rõ của nhân và tế bào chất. Các kết quả này cho thấy tiềm năng lớn của việc kết hợp hệ thống LBC và ABT@Papanicolaou Staining Kit trong việc nâng cao chất lượng và hiệu quả của các xét nghiệm tế bào học cổ tử cung.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM (2003). Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol*, 90(1): 137-144.
- Chantziantoniou N, Donnelly AD, Mukherjee M, Boon ME, Austin RM (2017). Inception and development of the papanicolaou stain method. *Acta Cytol*, 61(4-5): 266-280.
- Gupta S, Chachra KL, Bhadola P, Sodhani P (2010). Modified Papanicolaou staining protocol with minimum alcohol use: a cost-cutting measure for resource-limited settings. *Cytopathol*, 21(4): 229-233.
- Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW (2013). Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. *Diagn Cytopathol*, 41(3): 257-278.
- Makde MM, Sathawane P (2022). Liquid-based cytology: Technical aspects. *Cyto J*, 19:41
- Oh EJ, Jung CK, Kim DH, Kim HK, Kim WS, Jin SY, Yoon HK (2017). Fellowship Council and Committee of Quality Improvement of the Korean Society for Cytopathology. Current Cytology Practices in Korea: A Nationwide Survey by the Korean Society for Cytopathology. *J Pathol Transl Med*, 51(6):579-587.
- Khalbuss WE, Rudomina D, Kauff ND, Chuang L, Melamed MR (2000). SpinThin, a simple, inexpensive technique for preparation of thin-layer cervical cytology from liquid-based specimens: Data on 791 cases. *Cancer*, 90(3): 135-142.
- Nafis NSM, Zin AAM. (2021). Evaluation of PathTezt™, a Liquid-Based Cytology System. *Asian Pac J Cancer Prev*, 22(10): 3261-3266.
- Raju K (2016). Evolution of pap stain. *Biomed Res Ther*, 3: 1-11.
- Ratman OM, Fauzi CN, and Juniar N (2024). Sitologi Berbasis Konvensional dibandingkan dengan Cairan sebagai Skrining Kanker Servik: Sebuah Sistematik Review. *Al-Hayat J Biol Appl Biol*, 2(1): 1-14.
- Yang DX, Soulos PR, Davis B, Gross CP, Yu JB (2018). Impact of Widespread Cervical Cancer Screening: Number of Cancers Prevented and Changes in Race-specific Incidence. *Am J Clin Oncol*, 41(3):289-294
- Zheng B, Austin RM, Liang X, Wei G, You J, Liang Y, and Zhao C (2017). Conventional Pap smear cervical cancer screening in 11 rural counties in Hainan Province, China: analysis of Bethesda system reporting rates for 218,195 women (predominantly ages 35-64 years) screened in China's National Cervical Cancer Screening Program in Rural Areas (NCCSPRA). *J Am Soc Cytopathol*, 6(3): 120-125.

## EFFICIENCY OF LIQUID-BASED CYTOLOGY (LBC) SYSTEMS AND APPLICATION OF THE ABT®PAPANICOLAOU STAINING KIT IN CERVICAL CYTOLOGY TESTING

Truong Gia Hung, Nguyen Duy Khanh, Do Ngoc Diem Truc, Nguyen Huynh Cam Tu\*

*ABT Biological Solutions Co. Ltd – Long Hau Branch, Vietnam*

### SUMMARY

Liquid-based cytology (LBC) is currently a significant advanced technique developed to enhance the sensitivity and specificity in cervical cancer screening cytology tests. The study collected gynecological smear samples and compared the sample processing efficiency using three different LBC methods, including the Cyto-centrifuge Smear Processor, the Liquid-based cytology Smear Processor with a single filter membrane, and the HURO PATH®Slide Process with a dual filter membrane. The results showed that all three systems ensured cell diversity and overlap of no more than 75%. Among them, the dual filter membrane system effectively removed inflammatory cells, blood proteins, and tissue fragments, providing the best efficiency in processing cells from gynecological smear samples. The ABT®Papanicolaou Staining Kit, designed for the Pap staining technique, uses a staining procedure that avoids the use of xylene, a toxic solvent. The results indicated that various gynecological cells, after staining, exhibited clearly visible nuclei and cytoplasm when observed under a microscope. The average QI value of the stain when stained with ABT®Papanicolaou Staining is higher than that with other commercial stains ( $0.92 \pm 0.16$  vs.  $0.85 \pm 0.18$ ). Thus, the findings from this study demonstrated that the LBC technology using a dual filter membrane combined with the ABT®Papanicolaou Staining Kit is effective in cervical cytology testing and minimizes health risks for technicians.

*Keywords:* ABT®Papanicolaou Staining Kit, cervical cytology, LBC, Pap test, Papanicolaou staining.

---

\* Author for correspondence: Tel: 0765221859; Email: camtu2601@gmail.com