

# TỔN THƯƠNG NHÚ Ở VÚ: PHÂN LOẠI THEO WHO 2022 VÀ THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH

Nguyễn Thị Phương Anh\*, Trịnh Tuấn Dũng\*

## TÓM TẮT

Tổn thương nhú ở vú là nhóm bệnh lý phức tạp với phổ hình thái rộng, từ lành tính, không điển hình đến ác tính xâm nhập. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ấn bản lần 5 năm 2022, nhóm này được chia thành 6 thực thể: u nhú nội ống, u nhú kèm quá sản không điển hình hoặc ung thư biểu mô ống tại chỗ, ung thư biểu mô nhú tại chỗ, ung thư biểu mô nhú có vôi, ung thư biểu mô nhú đặc và ung thư biểu mô nhú xâm nhập. Bài tổng quan này nhằm cập nhật các tiêu chuẩn mô bệnh học theo WHO 2022 và phân tích những thách thức chẩn đoán trong thực hành, bao gồm phân biệt tổn thương lành tính với ác tính độ thấp, vai trò của hóa mô miễn dịch trong đánh giá tế bào cơ biểu mô, hạn chế của sinh thiết kim lõi và các bẫy chẩn đoán như biến đổi sau nhồi máu. Việc nắm vững tiêu chuẩn phân loại và sử dụng hợp lý các dấu ấn hóa mô miễn dịch giúp nâng cao độ chính xác chẩn đoán và định hướng xử trí lâm sàng.

**Từ khóa:** tổn thương nhú ở vú, phân loại WHO 2022, u nhú nội ống, hóa mô miễn dịch.

## SUMMARY

### PAPILLARY LESIONS OF THE BREAST: WHO 2022 CLASSIFICATION AND DIAGNOSTIC CHALLENGES IN SURGICAL PATHOLOGY

Papillary lesions of the breast represent a complex and heterogeneous group of entities with a broad morphological spectrum ranging from benign and atypical lesions to invasive malignancies. According to the 5th edition (2022) classification by the World Health Organization, these lesions are categorized into six

entities: intraductal papilloma, papilloma with atypical hyperplasia or ductal carcinoma in situ, papillary ductal carcinoma in situ, encapsulated papillary carcinoma, solid papillary carcinoma, and invasive papillary carcinoma. This review aims to update the histopathological diagnostic criteria based on the WHO 2022 classification and to discuss the challenges encountered in routine practice, including the distinction between benign lesions and low-grade malignancies, the role of immunohistochemistry in assessing myoepithelial cells, the limitations of core needle biopsy, and common diagnostic pitfalls such as infarction-related changes. A thorough understanding of classification criteria and the appropriate use of immunohistochemical markers is essential for improving diagnostic accuracy and guiding clinical management.

**Keywords:** papillary breast lesion, WHO 2022 classification, intraductal papilloma, immunohistochemistry

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương nhú ở vú là một nhóm bệnh lý đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào biểu mô theo cấu trúc nhú có trực liên kết xơ mạch. Các tổn thương nhú chiếm ít hơn 3% các khối u vú, đại diện cho ít hơn 10% tổn thương lành tính và ít hơn 2% tất cả các trường hợp ung thư vú. Nhóm này bao gồm tổn thương từ lành tính như u nhú nội ống (intraductal papilloma-IDP) đến tổn thương ác tính xâm lấn như ung thư biểu mô nhú xâm nhập [4,6]. Ranh giới giữa các thực thể này, đặc biệt các tổn thương trung gian, thường không rõ ràng về mặt hình thái và tạo ra những thách thức lớn trong thực hành giải phẫu bệnh.

\*Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội  
Tác giả liên lạc: Nguyễn Thị Phương Anh  
Email: anhntp@tamanhhospital.vn  
Ngày nhận bài: 19/5/2026  
Ngày phản biện khoa học: 18/7/2026  
Ngày duyệt bài: 6/8/2026

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới về u vú, phiên bản thứ 5, năm 2022 (WHO Classification of Tumours of the Breast, 5<sup>th</sup> edition), nhóm tổn thương nhú ở vú bao gồm u nhú nội ống, u nhú kèm quá sản không điển hình hoặc ung thư biểu mô ống tại chỗ, ung thư biểu mô nhú tại chỗ, ung thư biểu mô nhú có vỏ, ung thư biểu mô nhú đặc và ung thư biểu mô nhú xâm nhập [6]. So với phiên bản trước, phân loại của WHO 2022 vẫn giữ nguyên các thực thể chính của nhóm tổn thương nhú ở vú, đồng thời cập nhật và làm rõ hơn tiêu chuẩn chẩn đoán của một số thực thể, đặc biệt là ung thư biểu mô nhú có vỏ và ung thư biểu mô nhú đặc, cũng như nhấn mạnh vai trò của lớp tế bào cơ biểu mô và hóa mô miễn dịch (HMMD) trong đánh giá tình trạng xâm nhập [2,4].

Tại Việt Nam, hệ thống sàng lọc ung thư vú và chỉ định sinh thiết kim lõi (core needle biopsy – CNB) hoặc sinh thiết hút chân không ngày càng được thực hiện rộng rãi, bác sĩ giải phẫu bệnh ngày càng đối mặt nhiều hơn với các tổn thương nhú trên các mẫu mô nhỏ và phân mảnh. Ngay cả khi trong mẫu sinh thiết chỉ phát hiện các mảnh của tổn thương nhú lành tính, vẫn không thể loại trừ hoàn toàn khả năng tồn tại tổn thương không điển hình hoặc ác tính ở vùng khác của tổn thương. Ngoài ra, việc chẩn đoán quá sản biểu mô không điển hình trên sinh thiết cũng có thể gặp nhiều khó khăn. Bài viết này sẽ trình bày về phân loại các tổn thương nhú ở vú theo WHO 2022 với trọng tâm về đặc điểm mô bệnh học, đồng thời phân tích chi tiết các thách thức trong chẩn đoán và các bất hình thái hay gặp nhất trong thực hành giải phẫu bệnh, từ đó đưa ra cách tiếp cận chẩn đoán có hệ thống cho tổn thương nhú ở vú.

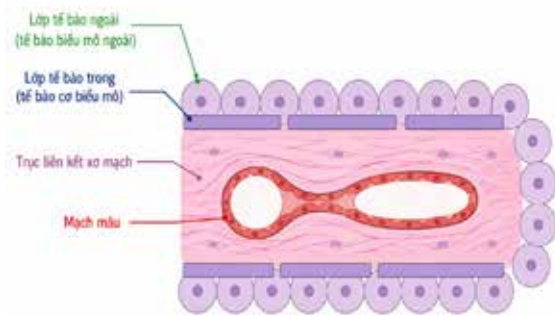
## II. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC TỔN THƯƠNG NHÚ Ở VÚ THEO WHO 2022

### 2.1. U nhú nội ống lành tính (Intraductal Papilloma)

IDP là tổn thương nhú lành tính phổ biến nhất, được định nghĩa là sự tăng sinh biểu mô dạng nhú trong lòng ống tuyến, đặc trưng bởi trục liên kết xơ-mạch được bao phủ bởi hai lớp tế bào gồm lớp tế bào biểu mô ở phía trong và lớp tế bào cơ biểu mô (myoepithelial cells - MEC) ở phía ngoài. Sự hiện diện liên tục của lớp MEC bao quanh các trục nhú và dọc theo chu vi ống tuyến là tiêu chuẩn để chẩn đoán IDP lành tính [6].

IDP trung tâm (central papilloma) nằm trong các ống tuyến lớn ở vùng dưới quầng vú, thường đơn độc, và là nguyên nhân hay gặp nhất của tiết dịch núm vú có máu. IDP ngoại vi (peripheral papilloma) hình thành trong các ống tuyến nhỏ hơn ở vùng ngoại vi tuyến vú, thường xuất hiện thành nhiều ổ (multiple papillomas) và liên quan đến nguy cơ ung thư cao hơn IDP trung tâm [6]. Phân biệt hai thể này có ý nghĩa tiên lượng quan trọng nhưng đôi khi khó thực hiện trên mẫu sinh thiết kim lõi do không đánh giá được vị trí giải phẫu đầy đủ.

Các biến đổi thứ phát thường gặp trong IDP bao gồm xơ hóa (sclerosis), nhồi máu (infarction) và dị sản (metaplasia). Đây là nguồn gốc của nhiều bất chẩn đoán, đặc biệt là IDP xơ hóa (sclerosing papilloma) có thể bị nhầm với ung thư xâm lấn do cấu trúc tuyến bị biến dạng và tế bào bị đè ép vào mô đệm xơ [2,4].

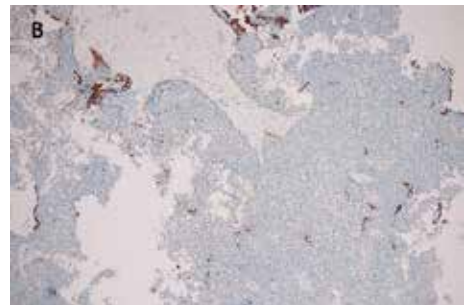
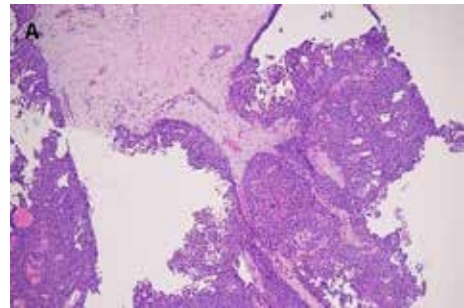


Ảnh 1: Cấu trúc dạng núm có trục liên kết xơ mạch trong u núm nội ống (Nguồn: Tác giả)

## 2.2. U núm với quá sản không điển hình

Khi trong lòng IDP xuất hiện vùng tế bào đơn dạng, nhân tròn đều, sắp xếp theo kiểu sàng hoặc vi núm, tổn thương được gọi là IDP với quá sản ống không điển hình (ADH). Tiêu chuẩn chẩn đoán ADH khi vùng tổn thương không điển hình kích thước  $< 3 \text{ mm}$  [6]. Vượt quá giới hạn này, chẩn đoán ung thư biểu mô ống tại chỗ (DCIS) núm độ thấp phải được đặt ra. Đây là ranh giới quan trọng nhưng cũng là nguồn gốc của sự không đồng thuận giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh vì việc đo đạc và áp dụng tiêu chuẩn này trong thực tế còn mang tính chủ quan cao [2,4].

Về HMMD, MEC giảm hoặc bị gián đoạn tại vùng ADH nhưng vẫn còn ở vùng IDP lành tính liền kề. CK5/6 và CK14 thường giảm hoặc mất tại vùng không điển hình so với vùng lành tính. Giảm biểu hiện MEC đơn thuần không đủ để chẩn đoán ác tính nếu thiếu tiêu chuẩn hình thái [2,4].

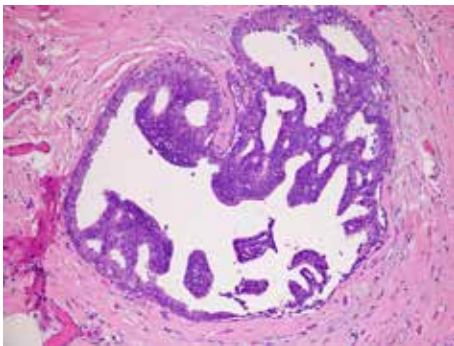


Ảnh 2: IDP với ADH, vùng ADH kích thước lớn nhất 2,6 mm (hạn chế đánh giá trên sinh thiết nhỏ, chưa loại trừ DCIS) (A) (HE, x 100). CK5/6 mất biểu hiện tại vùng ADH (B). p63 dương tính với MEC phía ngoại vi (C) (HMMD, x 100). (Nguồn: Tác giả)

## 2.3. Ung thư biểu mô núm tại chỗ (Papillary DCIS)

Ung thư biểu mô núm tại chỗ là DCIS có cấu trúc núm chủ đạo, chiếm khoảng 1–2% trong tổng số DCIS. Đặc điểm vi thể bao gồm các núm mảnh, dài, lót bởi tế bào ác tính đơn dạng không có MEC tại trục núm nhưng vẫn còn liên tục ở chu vi ống tuyến – đây

là tiêu chuẩn quan trọng phân biệt với IDP lành tính. Theo WHO 2022, độ mô học của ung thư biểu mô nhú tại chỗ được phân loại theo hệ thống 3 độ dựa trên hình thái nhân: độ 1 (nhân nhỏ, đều, hạt nhân không rõ), độ 2 (nhân trung bình, bất thường vừa), độ 3 (nhân lớn, đa hình thái, hạt nhân nổi bật). Độ mô học ảnh hưởng đến quyết định điều trị bổ sung sau cắt bỏ [6].



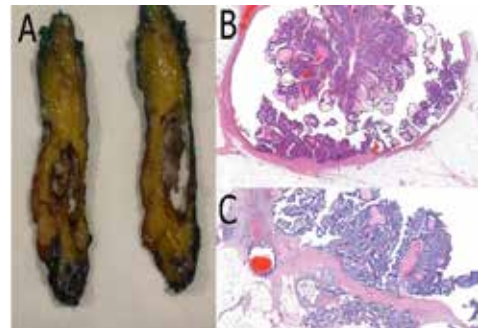
*Ảnh 3: DCIS nhú - hình ảnh tăng sinh biểu mô trong ống tuyến với bất thường nhân mức độ trung gian. (Nguồn: Tác giả)*

#### **2.4. Ung thư biểu mô nhú có vỏ (Encapsulated Papillary Carcinoma – EPC)**

EPC được định nghĩa là tổn thương nhú ác tính được bao quanh bởi một vỏ xơ dày, thường không có MEC quanh vỏ và trong các trục nhú. Sự vắng mặt MEC quanh vỏ – điều vốn được xem là bằng chứng của xâm lấn – hiện được WHO 2022 giải thích là phản ánh bản chất sinh học đặc biệt của tổn thương này hơn là bằng chứng xâm lấn thực sự [6].

WHO 2022 phân biệt EPC đơn thuần – không có bằng chứng xâm lấn mô đệm bên ngoài vỏ và EPC xâm nhập – có tế bào ung thư xâm lấn mô đệm bên ngoài vỏ kèm phản ứng xơ hóa mô đệm hoặc xâm nhập mạch. Trường hợp thứ hai được coi là ung thư xâm lấn nhưng có tiên lượng tốt hơn ung thư xâm

nhập tít không đặc biệt, với tỷ lệ di căn hạch và tái phát thấp khi không có thành phần xâm nhập đáng kể. EPC thường đi kèm với thành phần DCIS thông thường ở vùng liền kề (~25–30% ca), điều này không thay đổi chẩn đoán EPC nhưng phải được ghi nhận trong báo cáo giải phẫu bệnh [4].



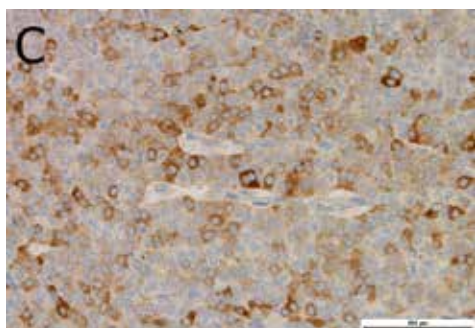
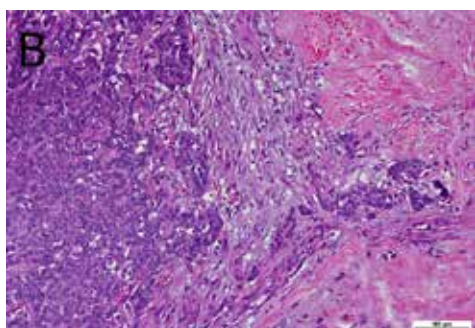
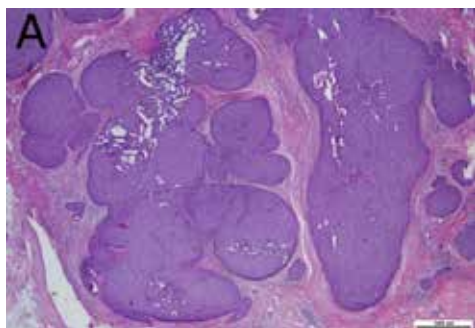
*Ảnh 4: EPC với hình ảnh đại thể điển hình (A). Vi thể cho thấy cấu trúc nhú phân nhánh dạng cây được lót bởi biểu mô không điển hình độ thấp, nằm trong một khoang nang giãn rộng được bao quanh bởi vỏ xơ (B), và có thể đi kèm thành phần xâm nhập rõ (C). Nguồn: Kulka và cs. (2022), CC BY 4.0.*

#### **2.5. Ung thư biểu mô nhú đặc (Solid Papillary Carcinoma – SPC)**

SPC là thực thể đặc trưng bởi cấu trúc nốt đặc tế bào ung thư, trong đó các nhú thường không rõ ràng về mặt hình thái nhưng có thể nhận ra dưới sự hỗ trợ của nhuộm reticulin (bộc lộ khung xơ đan xen). Đặc điểm nổi bật là biệt hóa thần kinh nội tiết gặp trong 60–90% ca, được xác nhận bằng HMMD (synaptophysin, chromogranin A hoặc CD56) [4,6].

Theo WHO 2022, SPC tại chỗ được định nghĩa khi không có bằng chứng xâm lấn mô đệm; SPC xâm nhập khi có xâm nhập rõ ràng với phản ứng xơ hóa mô đệm. Hình thái mô bệnh học và không có hình ảnh xâm nhập với

phản ứng mô đệm rõ là yếu tố chính để phân biệt SPC tại chỗ với SPC xâm lấn. HMMD không thể thay thế đánh giá hình thái trong xác định xâm nhập [6].



*Ảnh 5: SPC đặc trưng bởi sự tăng sinh biểu mô không điển hình độ thấp với kiểu phát triển dạng đặc lấp đầy các ống tuyến giãn rộng (A). Thành phần xâm nhập được đặc trưng bởi các ống nhỏ và các đám tế bào xâm nhập mô đệm (B). Biệt hóa thần kinh nội tiết thường gặp và được xác nhận bằng sự bộc lộ Synaptophysin (C). Nguồn: Kulka và cs. (2022), CC BY 4.0.*

## 2.6. Ung thư biểu mô nhú xâm nhập

Ung thư biểu mô nhú xâm nhập được định nghĩa là ung thư biểu mô tuyến xâm lấn có hình thái chủ yếu là cấu trúc nhú (chiếm > 90% diện tích trong thành phần xâm nhập). Đây là thực thể hiếm, chiếm < 2% ung thư vú xâm nhập, gặp chủ yếu ở phụ nữ lớn tuổi. Chẩn đoán đòi hỏi xác định rõ ràng xâm nhập mô đệm và loại trừ EPC hay SPC có thành phần xâm lấn khu trú. Tiên lượng nhìn chung tốt hơn ung thư tip NST, với tỷ lệ sống thêm 5 năm > 80% ở giai đoạn I–II [4,6].

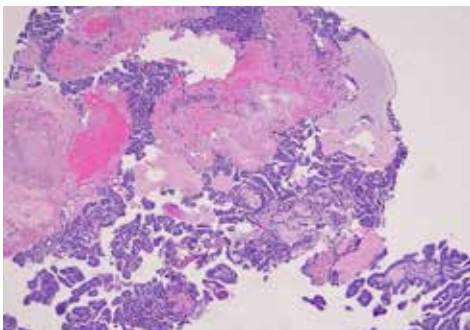
## III. THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH

### 3.1. Thách thức trên sinh thiết kim lõi (Core Needle Biopsy)

Sinh thiết kim lõi (core needle biopsy – CNB) là phương pháp được ưu tiên trong chẩn đoán ban đầu các tổn thương vú nghi ngờ. Tuy nhiên, do chỉ lấy được một phần của tổn thương nên CNB có những hạn chế nhất định trong đánh giá các tổn thương nhú. Vấn đề quan trọng nhất là tỷ lệ nâng bậc chẩn đoán (upgrade rate), tức là chẩn đoán trên CNB thấp hơn chẩn đoán cuối cùng trên bệnh phẩm phẫu thuật. Các tổng quan gần đây cho thấy, ở các trường hợp IDP không kèm ADH có sự tương hợp giữa hình ảnh học và mô bệnh học, tỷ lệ nâng bậc lên ung thư sau phẫu thuật nhìn chung thấp, dao động khoảng 0–6,6%, trong đó đa số là ung thư biểu mô ống tại chỗ (DCIS), còn ung thư xâm nhập chiếm tỷ lệ rất thấp. Trong khi đó, IDP có kèm ADH có tỷ lệ nâng bậc cao hơn đáng kể trong các nghiên cứu đã công bố [1,3].

Đối với IDP không kèm ADH, quyết định theo dõi hay phẫu thuật cần được cá thể hóa dựa trên sự phối hợp giữa lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và mô bệnh học. Phẫu thuật được ưu tiên khi có ADH hoặc tổn thương ác tính trên CNB, hình ảnh học nghi ngờ, không tương hợp giữa hình ảnh học và mô bệnh học hoặc các yếu tố làm tăng nguy cơ nâng bậc chẩn đoán như tổn thương kích thước lớn, vị trí ngoại vi, đa ổ hoặc mẫu sinh thiết không đại diện đầy đủ cho tổn thương [1,3,5].

Ngoài sai số lấy mẫu, CNB còn gặp một số khó khăn kỹ thuật đặc thù khi đánh giá tổn thương nhú. Nhàu nát mô (crush artifact) có thể làm biến dạng tế bào và che lấp các đặc điểm nhân, gây khó khăn trong đánh giá mức độ không điển hình. Hiện tượng tách lớp cơ học (mechanical dissection artifact) có thể làm các đám tế bào biểu mô tách khỏi trực liên kết xơ mạch và nằm rải rác trong mô đệm, dễ bị nhầm với các ổ xâm nhập nhỏ. Đây là một trong những bẫy hình thái quan trọng nhất khi đánh giá tổn thương nhú trên CNB [2,4].



*Ảnh 6: Các nhú tách khỏi lòng ống trong quá trình lấy mẫu tạo ra các đám tế bào nổi trong mô đệm gây khó khăn cho chẩn đoán (HE, x 100) (Nguồn: Tác giả)*

### 3.2. Phân biệt IDP với ADH và DCIS nhú độ thấp

Đây là thách thức được nhắc đến nhiều nhất trong y văn về tổn thương nhú ở vú. Về mặt khái niệm, phân biệt ADH trong IDP với DCIS nhú độ thấp phụ thuộc vào hai tiêu chuẩn chính: (1) hình thái tế bào không điển hình (đơn dạng, nhân tròn đều, hạt nhân rõ, mất phân cực) và (2) kích thước/phạm vi vùng không điển hình (ngưỡng 3 mm). Vấn đề là cả hai tiêu chuẩn này đều mang tính bán định lượng và phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm chủ quan của người đọc tiêu bản [2,4].

Về phương diện thực hành, khi đối mặt với tổn thương nhú có vùng tế bào đơn dạng không điển hình mà không đủ tiêu chuẩn DCIS, sử dụng thuật ngữ mô tả “u nhú với quá sản biểu mô không điển hình, không đủ tiêu chuẩn ung thư biểu mô ống tại chỗ” kèm ghi chú về mức độ không điển hình và đề nghị cắt bỏ hoàn toàn là tiếp cận thận trọng và phù hợp hơn là áp đặt chẩn đoán chắc chắn trong bối cảnh không rõ ràng [3,5].

### 3.3. Vai trò và giới hạn của hóa mô miễn dịch

HMMD đóng vai trò không thể thiếu trong chẩn đoán tổn thương nhú ở vú. Nguyên tắc trung tâm là đánh giá sự hiện diện, phân bố và tính liên tục của lớp MEC – yếu tố phân biệt cơ bản giữa lành tính và ác tính.

*Bảng 1: Vai trò, diễn giải và lưu ý thực hành của các dấu ấn HMMD trong chẩn đoán tổn thương nhũ ở vú (MEC: myoepithelial cells; IDP: intraductal papilloma; UDH: usual ductal hyperplasia; ADH: atypical ductal hyperplasia; EPC: encapsulated papillary carcinoma; SPC: solid papillary carcinoma)*

| Marker          | Biểu hiện                                           | Diễn giải trong tổn thương nhũ                                                                  | Lưu ý thực hành / Bẫy                                                                                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| p63             | MEC (nhân)                                          | (+) liên tục = lành tính;<br>(-) hoặc thưa = ác tính                                            | Dương tính dạng nội ống (ductal) có thể giả dương; mất biểu hiện cục bộ trong IDP lành tính do xơ hóa không phải bằng chứng ác tính |
| Calponin        | MEC (bào tương)                                     | (+) liên tục = lành tính;<br>(-) = ác tính                                                      | Nhuộm cơ trơn mạch máu dễ gây nhầm; cần nhận biết pattern bất màu đặc trưng của MEC so với cơ trơn mạch                             |
| SMA (alpha-SMA) | MEC + cơ trơn mạch                                  | Tương tự calponin; ít đặc hiệu hơn do bất màu mạch mạnh                                         | Không dùng đơn độc; phải phối hợp với p63 hoặc CK5/6 để xác nhận MEC                                                                |
| CK5/6           | Tế bào đáy / MEC; tế bào luminal tầng sản lành tính | (+) mạnh, rải rác = tăng sản lành tính; (-) hoặc rất thưa = ác tính; MEC (+) bào tương          | Trong ADH: CK5/6 giảm tại vùng ADH nhưng còn ở vùng IDP lành tính; không phải marker MEC thuần túy                                  |
| ER              | Thụ thể estrogen (nhân)                             | (+) mạnh lan tỏa trong ADH/DCIS                                                                 | Hữu ích phân biệt UDH (ER+, không đồng đều) với ADH/DCIS (ER+, mạnh, lan tỏa)                                                       |
| Ki-67           | Tăng sinh tế bào (nhân)                             | Thường thấp trong IDP lành tính và EPC; tăng khi có thành phần xâm nhập hoặc độ mô học cao hơn. | Không đặc hiệu cho tổn thương nhũ; hỗ trợ đánh giá độ ác tính nhưng không phân biệt lành/ác tính                                    |

Một số nguyên tắc quan trọng khi sử dụng HMMD cho tổn thương nhũ: (1) không bao giờ dùng một dấu ấn MEC đơn lẻ để kết luận; tối thiểu cần hai dấu ấn (ví dụ p63 + SMA, hoặc p63 + CK5/6); (2) đánh giá tính liên tục của MEC quanh toàn bộ trục nhũ, không chỉ một vùng nhỏ; (3) cắt nhiều lớp trên cùng khối mô để đảm bảo đánh giá đồng đều; (4) diễn giải kết quả HMMD luôn phải đặt trong bối cảnh hình thái HE [2,4].

Một bẫy HMMD thực tiễn quan trọng là hiện tượng mất MEC khu trú lành tính: trong IDP lành tính, đặc biệt ở vùng xơ hóa hoặc nhồi

máu, MEC có thể vắng mặt cục bộ mà không phản ánh ác tính. Chẩn đoán phụ thuộc vào việc nhận ra kiểu hình vắng mặt – trong lành tính thường chỉ cục bộ và xen kẽ vùng MEC dương tính bình thường, trong khi ác tính thường vắng mặt lan rộng và hệ thống hơn [2,4].

### 3.4. Các bẫy mô bệnh học thường gặp

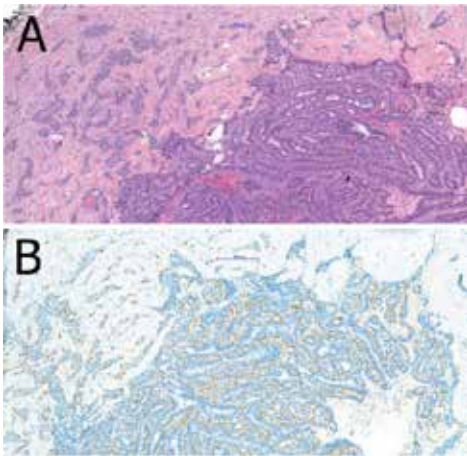
#### 3.4.1. Tái tạo không điển hình sau nhồi máu (Post-infarction reactive atypia)

Nhồi máu trong IDP xảy ra do rối loạn tuần hoàn, đặc biệt ở trường hợp IDP lớn hoặc sau sinh thiết. Mô tái tạo sau nhồi máu có thể biểu hiện nhân lớn, hạt nhân rõ và mất cực tính, dễ

bị nhầm với ung thư. Các đặc điểm gợi ý tái tạo lành tính bao gồm: (a) nền viêm và xuất huyết rõ; (b) tế bào biểu mô phân bố không đồng đều, không đơn dạng; (c) nhân biến đổi dạng thoái hóa hơn là nhân đa hình thái ác tính; (d) MEC vẫn còn dương tính (dù giảm) ở vùng mô sống liền kề. Nhuộm HMMD đặc biệt hữu ích trong tình huống này [4].

### 3.4.2. IDP xơ hóa (Sclerosing papilloma)

Trong IDP xơ hóa, mô đệm xơ phát triển mạnh có thể phá vỡ cấu trúc nhú, đè ép các tuyến vào mô đệm và tạo hình ảnh giống ung thư xâm lấn trên nhuộm HE. Đặc điểm phân biệt là: (a) giữ nguyên cấu trúc tiểu thùy cơ bản; (b) MEC dương tính liên tục quanh các tuyến; (c) không có phản ứng xơ hóa thực sự; (d) tế bào biểu mô không có hình ảnh không điển hình ác tính [2,4]. Nhuộm p63 và/hoặc CK5/6 là yếu tố quan trọng trong chẩn đoán.



Ảnh 7: (A) IDP xơ hóa tạo hình ảnh giả xâm nhập. (B) Các dấu ấn cơ biểu mô như p63 giúp chứng minh sự hiện diện của tế bào cơ biểu mô và loại trừ xâm nhập. Nguồn: Kulka và cs. (2022), CC BY 4.0.

### 3.4.3. Phân biệt EPC với ung thư xâm nhập

Để chẩn đoán cần tập trung vào vùng giữa EPC và mô xung quanh. Sự vắng mặt MEC quanh vỏ nang trong EPC không phải bằng chứng xâm lấn theo WHO 2022. Xâm lấn thực sự chỉ được xác nhận khi có: (a) tế bào ung thư vượt qua ranh giới vỏ vào mô đệm xơ xung quanh; (b) phản ứng xơ hóa quanh tế bào ung thư; (c) và/hoặc bằng chứng xâm lấn mạch bạch huyết [2,4]. Artifact tách lớp cơ học là phổ biến nhất có thể tạo ra ổ tế bào ung thư giả ngoài vỏ nang [4].

### 3.4.4. Bẫy kỹ thuật

Ngoài artifact mô học, chất lượng cố định mô ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả HMMD. Mô cố định không đủ (under-fixation, thường < 6 giờ) hoặc quá cố định (over-fixation, > 72 giờ trong formalin) đều gây giảm biểu lộ kháng nguyên, dẫn đến âm giả của các dấu ấn MEC. Kết quả âm tính HMMD trong bối cảnh cố định mô kém không đủ cơ sở để chẩn đoán ác tính [2,4].

### 3.5. Tiếp cận chẩn đoán thực hành

Sau đây là một số hướng dẫn tiếp cận chẩn đoán có hệ thống cho tổn thương nhú ở vú, tích hợp đánh giá hình thái HE và kết quả HMMD theo mức độ phức tạp của tổn thương.

*Bảng 2: Cách tiếp cận chẩn đoán thực hành tổn thương nhũ ở vú theo tình huống lâm sàng (IDP: intraductal papilloma; ADH: atypical ductal hyperplasia; EPC: encapsulated papillary carcinoma; SPC: solid papillary carcinoma; CNB: core needle biopsy; NE: neuroendocrine – thần kinh nội tiết)*

| Tình huống lâm sàng                             | Đánh giá HE ưu tiên                                                             | Panel HMMD đề xuất                                           | Kết quả / Khuyến cáo                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tổn thương nhũ điển hình, rõ ràng lành tính     | Hai lớp tế bào rõ; không có không điển hình; trục xơ-mạch rõ                    | Không cần thiết (nếu kinh nghiệm đủ); tùy chọn: p63 xác nhận | IDP lành tính. Chẩn đoán HE là đủ khi kinh nghiệm đủ và mẫu đại diện                                                                                                                       |
| Tổn thương nhũ có vùng đơn dạng không điển hình | Xác định vị trí, kích thước vùng không điển hình; phân loại độ không điển hình  | p63 + CK5/6 + ER (panel tối thiểu)                           | Nếu < 3 mm: IDP + ADH. Nếu ≥ 3 mm và MEC (-): Papillary DCIS. Cắt bỏ phẫu thuật bắt buộc                                                                                                   |
| Khối nhũ lớn có vỏ xơ, không rõ bản chất        | Đánh giá vỏ nang, hình thái tế bào ác tính, ranh giới khối u – mô lành          | p63 + SMA (trong lòng và quanh vỏ) + CK5/6 + Ki-67 + ER      | EPC khi: tế bào ác tính + không có MEC cả trong và quanh vỏ + không có xâm nhập bên ngoài vỏ                                                                                               |
| Nốt đặc tế bào ác tính, không rõ cấu trúc nhũ   | Đánh giá nhũ ẩn bằng reticulin; tìm dấu hiệu xâm lấn; đánh giá hình thái tế bào | p63 + SMA + Synaptophysin + Chromogranin + CK5/6 + ER        | SPC nếu: tế bào ác tính + nhũ ẩn (reticulin) + dấu ấn NE (+) + không có xâm nhập = SPC tại chỗ                                                                                             |
| Tổn thương nhũ trên CNB, mẫu nhỏ                | Đánh giá tối đa khả năng từ mẫu có; ghi nhận artifact; không chẩn đoán quá mức  | p63 + CK5/6 (bắt buộc); mở rộng nếu nghi ác tính             | Ghi nhận rõ hạn chế mẫu; khuyến cáo lấy bỏ hoàn toàn tổn thương khi có yếu tố nguy cơ hoặc không tương hợp hình ảnh học-mô bệnh học; tránh chẩn đoán “loại trừ ác tính” trên CNB đơn thuần |

#### IV. KẾT LUẬN

Tổn thương nhũ ở vú là một nhóm bệnh lý phức tạp đòi hỏi bác sĩ giải phẫu bệnh phải nắm vững cả phân loại cập nhật lẫn các thách thức thực tiễn. Phân loại WHO 2022 đã cập nhật và làm rõ hơn tiêu chuẩn chẩn đoán của một số thực thể, góp phần thống nhất cách tiếp cận đối với nhóm tổn thương nhũ ở vú. Các thách thức chẩn đoán cốt lõi bao gồm: phân biệt IDP với ADH rộng với DCIS độ thấp; hạn chế của sinh thiết kim lõi với nguy cơ nâng bậc chẩn đoán ở một số trường hợp, đặc biệt

khi có ADH hoặc không tương hợp giữa hình ảnh học và mô bệnh học; đánh giá đúng lớp tế bào cơ biểu mô bằng hóa mô miễn dịch và tránh các kỹ thuật; phân biệt EPC đơn thuần với EPC có xâm lấn; nhận diện tái tạo không điển hình sau nhồi máu. Việc áp dụng nhất quán các tiêu chuẩn của WHO 2022, kết hợp với đánh giá hình thái trên HE và sử dụng hợp lý hóa mô miễn dịch sẽ góp phần nâng cao độ chính xác chẩn đoán, hạn chế các bất mô bệnh học và hỗ trợ lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brogi E, Krystel-Whittemore M.** Papillary neoplasms of the breast including upgrade rates and management of intraductal papilloma without atypia diagnosed at core needle biopsy. *Mod Pathol.* 2021;34(Suppl 1):78-93. doi:10.1038/s41379-020-00706-5.
2. **Kulka J, Madaras L, Floris G, et al.** Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch.* 2022;480(1):65-84. doi:10.1007/s00428-021-03182-7. PMID:34734332.
3. **Marin C, Weiss A, Gooch J.** Updates in the Surgical Management of Benign and High-Risk Breast Lesions. *Clin Breast Cancer.* 2024;24(4):278-285. doi:10.1016/j.clbc.2023.12.008.
4. **Ni Y, Tse GM.** Papillary lesions of the breast: review and practical issues. *Semin Diagn Pathol.* 2022;39(5):344-354. doi:10.1053/j.semdp.2022.06.001.
5. **Rubio IT, Wyld L, Marotti L, et al.** European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. *Eur J Surg Oncol.* 2024;50(1):107292. doi:10.1016/j.ejso.2023.107292. PMID:38061151.
6. **WHO Classification of Tumours Editorial Board.** *Breast tumours* [Internet]. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2026 May]. (WHO classification of tumours series; vol 2). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int>