

# Phát hiện sớm carcinôm tuyến cổ tử cung bằng PapSmear: Những thách thức và giải pháp

Mai Thị Kim Hạnh\*, Đỗ Thị Thương Thương

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Carcinôm tuyến cổ tử cung (EAC) đang gia tăng tỷ trọng và độ phức tạp trong chẩn đoán, đặt ra những thách thức lớn cho các chương trình tầm soát quốc gia. **Mục tiêu nghiên cứu:** Phân tích các thách thức khách quan về giải phẫu, hạn chế của xét nghiệm HPV và đề xuất giải pháp qua quy trình quản lý chất lượng 3 giai đoạn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tổng quan hệ thống dữ liệu dịch tễ toàn cầu (GLOBOCAN 2022), các yêu cầu về chất lượng và năng lực đánh giá phòng xét nghiệm theo tiêu chí ISO 15189:2022, đồng thời phân tích y văn về sai số chẩn đoán tế bào học giai đoạn 2011 - 2025. **Kết quả:** EAC chiếm tới 29.1% tổng số ung thư cổ tử cung. Xét nghiệm HPV sơ cấp bộc lộ khoảng trống lớn khi 20 - 25% ca EAC không liên quan HPV. Âm tính giả do sai số lấy mẫu chiếm 45% vì vị trí tổn thương nằm sâu, sai số diễn giải chiếm 45%, và sai số do sàng lọc chiếm 10%. **Kết luận:** Việc chuẩn hóa tiêu chuẩn mẫu đạt và nâng cao kỹ năng chẩn đoán hình thái tế bào học carcinôm tuyến cùng với chuẩn hóa nghiêm ngặt quy trình quản lý chất lượng xét nghiệm là giải pháp then chốt để giảm tỷ lệ tử vong do EAC tại Việt Nam.

**Từ khóa:** tế bào học, carcinôm tuyến, HPV sơ cấp, Bethesda 2014, quản lý chất lượng

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) gây ra gánh nặng y tế toàn cầu với hơn 660,000 ca mắc mới và 300,000 ca tử vong năm 2022. Tại Việt Nam, dự báo đến năm 2050, số ca mắc mới tích lũy sẽ đạt gần 400,000 ca và số ca tử vong tăng 75.9% nếu không có chiến lược can thiệp hiệu quả [1].

Sự thành công của tầm soát truyền thống chủ yếu ghi nhận ở việc giảm tỷ lệ ung thư cổ tử cung loại tế bào gai (SCC) [2]. Ngược lại, carcinôm tuyến cổ tử cung (EAC) có xu hướng tăng nhanh, chiếm từ 14.2% đến 29.1% tổng số ca mắc mới [2 - 5]. Đặc biệt, tổn thương carcinôm tuyến tại chỗ (AIS) gia tăng rõ rệt ở nhóm phụ nữ trẻ từ 25 - 39 tuổi [6]. Việc phát hiện sớm EAC vẫn là một bài toán khó do đặc điểm giải phẫu và những hạn chế của các phương pháp sàng lọc hiện hành, đòi hỏi một sự thay đổi toàn diện trong quy trình quản lý chất lượng xét nghiệm.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các báo cáo dịch tễ học toàn cầu (GLOBOCAN 2022), các chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung của 12 quốc gia (Mỹ, Anh, Canada, Pháp, Đức, Ý, Tây Ban Nha, Thụy Điển, Úc, Nhật Bản, Trung Quốc và Việt Nam), các yêu cầu về chất lượng và năng lực đánh giá phòng xét nghiệm theo tiêu chí

ISO 15189:2022, và dữ liệu y văn chuyên sâu về âm tính giả của xét nghiệm tế bào học trong phát hiện carcinôm tuyến giai đoạn 2011 - 2025 [1, 3, 5, 7].

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu tổng quan hệ thống. Dữ liệu được thu thập từ PubMed, Google Scholar; Phân tích dựa trên tiêu chuẩn Bethesda 2014, hướng dẫn Hiệp hội Soi cổ tử cung và Bệnh học cổ tử cung Hoa Kỳ (ASCCP) năm 2019 (và các cập nhật hiện hành) và Tiêu chí đánh giá năng lực phòng xét nghiệm theo tiêu chuẩn ISO 15189:2022 [4, 7].

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Xu hướng dịch tễ học và sự gia tăng của carcinôm tuyến cổ tử cung (EAC)

Dữ liệu tổng hợp từ GLOBOCAN 2022, và các báo cáo dịch tễ học trong giai đoạn 2011 - 2025 cho thấy một sự chuyển dịch rõ rệt trong mô hình bệnh học của ung thư cổ tử cung toàn cầu [1, 2]. Tại các quốc gia có chương trình tầm soát phát triển như Mỹ, Úc và Anh, tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gai (SCC) đã giảm đáng kể với mức giảm trung bình từ 2% đến 3% mỗi năm. Xu hướng này được ghi nhận rõ nét thông qua các báo cáo tử SEER (Chương trình Giám sát, Dịch tễ học và Kết quả cuối cùng của Viện Ung thư Quốc gia Hoa

Tác giả liên hệ: Mai Thị Kim Hạnh

Email: [hanhmtk@hiu.vn](mailto:hanhmtk@hiu.vn)

Kỳ) và AIHW (Viện Y tế và Phúc lợi Úc) [2]. Kết quả sụt giảm ấn tượng của ung thư biểu mô tế bào gai phản ánh hiệu quả của các chiến lược tầm soát dựa trên tế bào học và virus HPV trong việc phát hiện, xử trí sớm các tổn thương tiền ung thư.

Tuy nhiên, trái ngược với xu hướng đó, tỷ lệ carcinôm tuyến (EAC) không có sự sụt giảm tương ứng, thậm chí có xu hướng đi ngang hoặc tăng nhẹ về tỷ lệ tương đối [2, 4]. Sự khác biệt này đặt ra một thách thức lớn cho các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh, bởi carcinôm tuyến thường nằm sâu trong ống cổ tử cung, với hình thái tế bào học phức tạp và dễ bị bỏ sót trong các quy trình tầm soát truyền thống vốn tập trung nhận diện các tổn thương biểu mô gai. Thậm chí trong một số báo cáo ghi nhận tỷ lệ EAC lại tăng ổn định hoặc gia tăng tỷ trọng tương đối, chiếm từ 20% đến 29.1% tổng số các ca UTCTC mắc mới [2 - 5].

**3.2. Hiệu suất chẩn đoán của tế bào học đối với tổn thương tuyến**

Phân tích dữ liệu từ các nghiên cứu đối chiếu Tế

bào học - Mô bệnh học cho thấy hiệu suất chẩn đoán tế bào tuyến không điển hình (AGC) và carcinôm tuyến cổ tử cung tại chỗ/xâm nhập (AIS/EAC) có sự biến thiên rất lớn:

**Tỷ lệ phát hiện tế bào tuyến không điển hình (AGC):** Dao động từ 0.1% đến 2.1% (trung bình 0.29% trên tổng số mẫu tầm soát) [8].

**Độ nhạy:** Đối với các tổn thương tuyến, độ nhạy của Pap smear truyền thống chỉ dao động trong khoảng 15.3 - 40% ở giai đoạn carcinôm tuyến tại chỗ (AIS). Độ nhạy này chỉ tăng lên mức 82% khi bệnh nhân đã có các triệu chứng lâm sàng rõ rệt hoặc khối u đã xâm lấn rộng [4].

**Tỷ lệ dương tính giả:** Khoảng 79% các trường hợp được chẩn đoán là tế bào tuyến không điển hình (AGC) không tìm thấy tổn thương ác tính tương ứng trên mô học. Nguyên nhân chủ yếu là do sự hiện diện của các tế bào tuyến phản ứng, chuyển sản ống dẫn trứng hoặc thay đổi do dụng cụ tử cung (IUD) [4].

**Bảng 1.** Hiệu suất chẩn đoán tế bào học trong các nghiên cứu tiêu biểu [9 - 11]

Nghiên cứu	Số tiêu bản tế bào được đưa vào nghiên cứu	Số ca có đối chiếu chiếu mô học	Hiệu suất chẩn đoán tổn thương ung thư/tiền ung thư gốc tuyến
L. H. Lin và cộng sự (2022)	287 (tiêu bản có chẩn đoán AGC)	236	<b>19.1% (PPV)</b>
M. K. Kim (2017)	741 (tiêu bản có chẩn đoán AGC)	508	<b>32.5% (PPV)</b>
Michelle Lin (2022)	79 (tiêu bản từ bệnh nhân đã chẩn đoán EAC/AIS)	79	<b>27.8% (Độ nhạy)</b> <i>(Chỉ 22/79 ca được phân loại đúng tổn thương tuyến)</i>

Nhận xét Bảng 1: Dữ liệu y văn cho thấy xét nghiệm tế bào học đối mặt với nguy cơ bỏ sót cao đối với các tổn thương tuyến, với độ nhạy gọi tên đúng gốc tuyến chỉ đạt 27.8% ở những bệnh nhân đã mắc ung thư thực sự. Tuy nhiên, một khi phết tế bào đã ghi nhận tế bào tuyến không điển hình (AGC), giá trị tiên đoán dương tính (PPV) để xác định tổn thương ung thư/tiền ung thư tuyến trên mô học ở mức đáng kể, dao động từ 19.1% đến 32.5%. Các chỉ số này minh chứng rõ ràng cho việc tế bào học có độ nhạy thấp nhưng lại là một chỉ điểm quan trọng, đòi hỏi phải tiến hành soi cổ tử cung và nạo kênh cổ tử cung triệt để cho mọi trường hợp có kết quả AGC nhằm tránh bỏ sót bệnh ở giai đoạn sớm.

**3.3. Phân tích nguyên nhân sai số và âm tính giả**

Qua hồi cứu y văn cho thấy tỉ lệ âm tính giả trong chẩn đoán carcinôm tuyến tại chỗ và xâm nhập,

đều cao hơn so với âm tính giả trong chẩn đoán tổn thương biểu mô gai độ cao (HSIL). Các yếu tố là nguyên nhân chẩn đoán âm tính giả được phân loại thành 3 nhóm: Do lấy mẫu (tế bào tân sinh không hiện diện trong mẫu), do tầm soát (tế bào tân sinh không được nhận diện khi sàng lọc mẫu), và do chẩn đoán/điển giải (tế bào tân sinh bị điển giải nhầm và phân loại nhầm bởi bác sĩ giải phẫu bệnh) [9, 12]. Trong đó những nguyên nhân được ghi nhận gây điển giải nhầm hình ảnh tế bào bao gồm: Nhầm lẫn với tế bào tuyến phản ứng, tế bào tuyến nội mạc, mẫu lấy trực tiếp ở đoạn dưới tử cung, chuyển sản ống dẫn trứng, viêm teo âm đạo [12].

Theo M. Lin và cộng sự (2022), âm tính giả trong chẩn đoán carcinôm tuyến chủ yếu phân bố theo ba nhóm nguyên nhân [9]:

- Sai số lấy mẫu (chiếm 45%): Là nguyên nhân hàng

đầu do tổn thương AIS/EAC thường khu trú sâu trong kênh cổ hoặc các khe tuyến, khó tiếp cận bằng dụng cụ thông thường.

- Sai số diễn giải (chiếm 45%): Tế bào carcinôm tuyến giai đoạn sớm có nhân không quá lớn, dễ bị nhầm lẫn với tế bào tuyến phản ứng hoặc nội mạc tử cung bong. Đồng thời, đặc điểm "lông vũ" kinh điển chỉ xuất hiện ở 50 - 60% số ca AIS thực sự.

- Sai số sàng lọc (chiếm 10%): Do mật độ tế bào bất thường trên tiêu bản quá thưa hoặc bị che lấp bởi các yếu tố nền như máu, tế bào viêm và chất nhầy đậm đặc.

Mặc dù hiện nay, trí tuệ nhân tạo (AI) như là một điểm sáng trong việc sàng lọc tự động giúp giảm bỏ sót và các sai số do con người; Tuy nhiên, các hệ thống máy sàng lọc tự động này ghi nhận tỷ lệ bỏ sót tổn thương tuyến cao hơn so với tổn thương tế bào gai. Điều này cũng được lý giải vì bản thân các hệ thống máy sàng lọc vừa cần dữ liệu đầu vào đủ nhiều và đủ chính xác thì mới đảm bảo hiệu suất chẩn đoán carcinôm tuyến [9]. Trong khi đó, việc chẩn đoán carcinôm tuyến trên tế bào học gặp nhiều thách thức và các nghiên cứu hình thái tế bào tuyến ung thư vẫn còn nhiều khoảng trống, ở Việt Nam thì chưa có một nghiên cứu nào tập trung vào hình thái này. Điều này dẫn đến một khoảng trống dữ liệu đầu vào để đào tạo cho các hệ thống sàng lọc cũng như tạo ra một sự quan ngại đáng kể khi hiện nay hệ thống máy sàng lọc tự động đang lan rộng, trong khi thuật toán của chúng chỉ tối ưu cho chẩn đoán tổn thương gai [9]. Do đó, để tối ưu hóa hiệu suất, cần kết hợp các thuật toán AI tiên tiến với việc xây dựng kho dữ liệu hình thái học đặc thù của phụ nữ Việt Nam nhằm nâng cao độ nhạy trong phát hiện tổn thương tuyến.

### 3.4. Vai trò của HPV trong chẩn đoán tổn thương tuyến

Dữ liệu từ các quốc gia áp dụng xét nghiệm HPV sơ cấp đã bộc lộ những đặc thù riêng biệt của loại virus này đối với bệnh lý biểu mô tuyến. Về tỷ lệ nhiễm, ghi nhận có từ 20% đến 25% các trường hợp Carcinôm tuyến (EAC) độc lập với HPV nguy cơ cao [13]; Đặc biệt là ở các phân týp dạ dày và carcinôm tuyến tế bào sáng. Điều này cho thấy xét nghiệm HPV đơn thuần có lẽ hổng đáng kể trong việc tầm soát các thể carcinôm tuyến cổ tử cung (EAC) độc lập với HPV [13].

Về giá trị phân tầng nguy cơ, đối với ca phết thuộc nhóm tế bào tuyến không điển hình (AGC), sự hiện diện của HPV nguy cơ cao giúp tăng giá trị tiên đoán dương tính đối với tổn thương Carcinôm

tuyến tại chỗ (AIS) lên gấp 3 - 4 lần [11]. Tuy nhiên, kết quả HPV nguy cơ cao âm tính không đủ độ tin cậy để loại trừ hoàn toàn khả năng ác tính, đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ với chẩn đoán hình thái học. Nghiên cứu liên quan đã đưa ra những nhận định quan trọng sau:

- Nếu kết quả tế bào học (TBH) là tế bào tuyến không điển hình (AGC) thì xét nghiệm HPV nguy cơ cao không có ý nghĩa đối với việc xác định tổn thương tuyến; Tuy nhiên, đối với bệnh nhân dưới 50 tuổi, xét nghiệm này lại có giá trị sàng lọc nhất định trên các phết TBH AGC [11].

- Đáng chú ý, việc phân loại dựa trên xét nghiệm HPV nguy cơ cao đơn thuần cho nhóm AGC không được khuyến cáo do tồn tại khả năng nguy cơ cao trong việc bỏ sót các tổn thương tuyến thực sự [11].

Bên cạnh đó, dù việc đào tạo chuyên sâu và tăng độ lặp lại có thể giúp khắc phục sai sót âm tính giả, quy trình này vẫn rất cần nhiều đầu tư, khó khăn. Do đó, việc kết hợp xét nghiệm HPV nguy cơ cao với kết quả phân loại NILM (âm tính với tổn thương trong biểu mô hoặc ác tính) trên các phết tế bào trước đó tỏ ra hữu ích trong việc cải thiện chẩn đoán các trường hợp tân sinh tuyến có biểu hiện tinh tế, đặc biệt khi mẫu bệnh phẩm có các cụm tế bào đông đúc, tăng sắc hoặc bị nhiễu bởi các yếu tố che lấp [11].

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Thách thức khách quan từ đặc điểm giải phẫu học

Một khó khăn cố hữu trong tầm soát EAC là vị trí giải phẫu. Khác với biểu mô gai nằm ở bề mặt cổ ngoài, biểu mô tuyến nằm sâu bên trong kênh cổ tử cung và các khe tuyến. Các tổn thương tiền ung thư sớm (AIS) thường khu trú tinh tế, nằm sâu trong các hốc tuyến, khiến xác suất tế bào bất thường bong tróc ra ngoài để bám vào dụng cụ lấy mẫu là rất thấp. Điều này dẫn đến tỷ lệ âm tính giả do sai sót lấy mẫu luôn ở mức cao, chiếm khoảng 45% tổng số ca âm tính giả như đã đề cập [9].

### 4.2. Hạn chế của xét nghiệm HR - HPV trong bối cảnh các chương trình sàng lọc (CTSL) ung thư cổ tử cung (UTCT) trên thế giới được cải tiến liên tục, cũng như cập nhật CTSL UTCT ở Việt Nam theo Quyết định 3792/QĐ-BYT (12/2024)

Việc Bộ Y tế ban hành Quyết định 3792/QĐ-BYT (12/2024) đưa xét nghiệm HPV thành phương pháp sàng lọc sơ cấp là một bước tiến giúp Việt Nam bắt kịp xu hướng toàn cầu [5]. Tuy nhiên, dữ liệu thống kê từ các nước phát triển cho thấy, chiến

lược chỉ dựa vào HPV sơ cấp bộc lộ nhiều lỗ hổng lớn và làm gia tăng tỷ trọng bỏ sót carcinôm tuyến (EAC) [2]. Do đó, xu hướng quốc tế hiện nay đang dần quay lại việc kết hợp xét nghiệm bộ đôi (xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV phân tử) hoặc duy trì tế bào học song hành [5].

Dù Quyết định 3792/QĐ-BYT bước đầu được triển khai tại các tuyến đầu, việc đồng bộ xét nghiệm HPV sơ cấp trên toàn hệ thống vẫn gặp thách thức lớn về trang thiết bị. Quan trọng hơn, đội ngũ lâm sàng cần nhận thức rõ giới hạn của phương pháp này trước nguy cơ bỏ sót các tổn thương tuyến độc lập với HPV, từ đó khẳng định chẩn đoán tế bào học vẫn là một mắt xích không thể thay thế.

#### **4.2.1. Thách thức từ nhóm carcinôm tuyến độc lập với HPV**

Một thực tế lâm sàng đáng lo ngại là có khoảng 20-25% các trường hợp carcinôm tuyến cổ tử cung hoàn toàn không liên quan đến nhiễm HPV nguy cơ cao (HR-HPV), đặc biệt là carcinôm tuyến phân tuỷ dạ dày - một thực thể ác tính cao, di căn sớm và tiên lượng rất xấu [13]. Nhóm này thường âm tính với xét nghiệm HPV, dẫn đến việc bệnh nhân bị loại khỏi quy trình giám sát chặt chẽ ngay từ bước sàng lọc đầu tiên. Tình trạng này được lý giải qua học thuyết "Đến và chạy" (Hit and run): Virus HPV khởi phát đột biến ở giai đoạn sớm, nhưng sau đó "biến mất" khỏi bộ gen vật chủ khi tế bào ung thư đã tích lũy đủ đột biến [13]. Điều này khiến xét nghiệm phân tử cho kết quả âm tính giả, loại bệnh nhân khỏi quy trình giám sát chặt chẽ. Tuy nhiên, dù virus không còn hiện diện, các biến đổi hình thái tế bào vẫn có thể nhận diện được qua Pap Smear, từ đó khẳng định vai trò không thể thay thế của chẩn đoán tế bào học.

#### **4.2.2. Hạn chế của phương pháp phụ nữ tự lấy mẫu tại nhà và rào cản tiếp cận vùng chuyển tiếp**

Quyết định 3792/QĐ-BYT cũng mở đường cho việc triển khai phương pháp phụ nữ tự lấy mẫu để tăng độ bao phủ tầm soát. Tuy nhiên, đối với tổn thương tuyến, đây là một rào cản kỹ thuật cực kỳ lớn [5]. Hạn chế về vị trí giải phẫu, tổn thương AIS/EAC thường khu trú sâu trong kênh cổ tử cung, là một thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng dù tuân thủ và lấy đúng kỹ thuật với chổi chuyên biệt nhưng tỉ lệ mẫu âm tính giả do không lấy được qua vùng tuyến lên đến 45% [9]. Điều này đặt ra quan ngại, vậy việc người dân (không là nhân viên y tế) tự lấy mẫu bằng tăm bông tại nhà thì chủ yếu thu thập được các tế bào bong tróc ở âm đạo và cổ ngoài. Xác suất

để các tế bào bất thường từ các khe tuyến sâu bám được vào dụng cụ tự lấy mẫu là cực kỳ thấp.

#### **4.2.3. Sự mâu thuẫn giữa tiến bộ kỹ thuật xét nghiệm và kết cục lâm sàng**

Mặc dù xét nghiệm HPV có độ nhạy rất cao với các tổn thương gai, nhưng giá trị tiên đoán của nó đối với tổn thương tuyến là một dấu hỏi lớn. Việc quá chú trọng vào xét nghiệm HPV sơ cấp mà lơ là vai trò của tế bào học hình thái vùng chuyển tiếp sẽ khiến hệ thống y tế đối mặt với nguy cơ bỏ sót các tổn thương tuyến đang trong giai đoạn có thể cứu chữa. Thực tế ghi nhận, từ dữ liệu quốc tế chứng minh rằng sau một chu kỳ áp dụng HPV sơ cấp, tỷ lệ SCC giảm rõ rệt nhưng tỷ lệ EAC vẫn duy trì ở mức ổn định hoặc gia tăng tỷ trọng tương đối [2]. Điều này khẳng định xét nghiệm phân tử không thể thay thế việc quan sát hình thái học trực tiếp từ vùng kênh cổ.

Nhìn vào bức tranh toàn cầu, chúng ta thấy một sự vận động không ngừng. Mỹ (theo ASCCP - Hiệp hội Soi cổ tử cung và Bệnh lý cổ tử cung Hoa Kỳ) từ lâu đã duy trì chiến lược xét nghiệm bộ đôi (Co-testing) cho phụ nữ trên 30 tuổi để bảo vệ nhóm nguy cơ cao với bệnh lý tuyến [4]. Trong khi đó, các quốc gia như Anh và Úc sau khi chuyển sang HPV sơ cấp đã phải đối mặt với bài toán tăng đột biến số ca soi cổ tử cung và sự lúng túng khi quản lý các trường hợp HPV dương tính nhưng tế bào học tuyến không điển hình (AGC) [2]. Kinh nghiệm từ các nước này cho thấy, việc thay đổi xét nghiệm ban đầu chỉ có ý nghĩa khi nó được đặt trong một quy trình quản lý chất lượng nghiêm ngặt, nơi tế bào học vẫn giữ vai trò là "chốt chặn" cuối cùng trong việc nhận diện các biến đổi hình thái tinh tế của biểu mô tuyến.

#### **4.3. Thách thức từ hình thái học chong lấp và kỹ năng diễn giải tế bào học**

Việc đối mặt với các hình thái tế bào chong lấp giữa carcinôm tuyến thực sự và các biến đổi lành tính đòi hỏi một kỹ năng diễn giải tế bào học nhạy bén. Các bác sĩ giải phẫu bệnh không chỉ dựa trên các tiêu chuẩn kinh điển mà còn phải phân tích tỉ mỉ sự sắp xếp cấu trúc cụm và các biến đổi hạt nhân rất tinh tế, kết hợp với các yếu tố lâm sàng để đưa ra diễn giải phù hợp, nhằm giảm âm tính giả tối đa, đặc biệt các tổn thương ung thư sớm. Việc diễn giải các bất thường tế bào tuyến trên Pap Smear là một quá trình đòi hỏi kinh nghiệm dày dặn, bởi ranh giới giữa một biến đổi lành tính và một tân sinh thực sự (đặc biệt giai đoạn sớm) thường không rõ.

Bác sĩ Giải phẫu bệnh cần một cái nhìn thấu đáo để nhận diện những hình thái “cạm bẫy” này trong chẩn đoán. Dưới đây là các thực thể bệnh lý dễ gây nhầm lẫn trong chẩn đoán, cùng với các đặc điểm hình thái học quan trọng giúp tối ưu hóa quá trình diễn giải tế bào học.

**4.3.1. Chuyển sản ống dẫn trứng có hình thái mô phỏng cấu trúc giả tầng giống với carcinôm tuyến tại chỗ (AIS)**

Để chẩn đoán phân biệt chuyển sản ống dẫn trứng và carcinôm tuyến tại chỗ (AIS), cần lưu ý các đặc điểm cấu trúc: Tế bào chuyển sản có thể đứng đơn lẻ, tạo dải giả tầng hoặc mảng dẹt, nhưng các tế bào ở rìa cụm thường giữ nguyên bào tương trơn láng, hiếm khi có hiện tượng "lông vũ" đặc trưng của AIS [9]. Tiêu chuẩn vàng để xác định tính chất lành tính là sự hiện diện của lông chuyển hoặc thể đáy, đi kèm bào tương mảnh. Dù nhân có thể xếp chồng lấp hoặc đông đúc, nền tiêu bản tuyệt đối không có hoại tử u. Tuy nhiên, do lông chuyển dễ bị thoái hóa, bác sĩ cần quan sát tỉ mỉ dưới độ phóng đại lớn (400x) và lưu ý rằng chuyển sản ống dẫn trứng hoàn toàn có thể tồn tại song song với một tân sinh thực sự [9].

**4.3.2. Thách thức trong chẩn đoán phân biệt Carcinôm tuyến nội mạc và các biến đổi do dụng cụ tử cung (IUD)**

Việc chẩn đoán phân biệt Carcinôm tuyến nội mạc tử cung đối với các biến đổi phản ứng do dụng cụ tử cung (IUD) là một thách thức lớn do sự chồng lấp hình thái đáng kể, đặc biệt khi các biểu hiện như tế bào đứng đơn lẻ, cụm nhỏ hoặc cấu trúc dạng nhú xuất hiện trong cả hai trường hợp. Thách thức này đòi hỏi một sự tổng hợp nhiều dữ liệu, bởi dấu hiệu li giải u - điển hình của carcinôm tuyến chỉ hiện diện trong khoảng 1/3 số ca và thường ít nổi bật trên các mẫu bệnh phẩm tế bào học nhúng dịch [9].

Để chẩn đoán phân biệt carcinôm tuyến nội mạc và các biến đổi do IUD, cần tiếp cận hệ thống theo ba nhóm dữ liệu: (1) Lâm sàng: Khai thác kỹ tiền sử đặt IUD, độ tuổi, tình trạng chảy máu bất thường và kết quả siêu âm; (2) Xét nghiệm HPV: Hỗ trợ phân tầng nguy cơ; (3) Hình thái học: Các biến đổi do IUD thường có tế bào đồng dạng, ít không điển hình, kèm theo *Actinomyces* hoặc viêm khu trú. Sự phối hợp này giúp định hướng phân loại chính xác giữa ASC-US, AGC-NOS và biến đổi lành tính. Trong những trường hợp hình thái nhiều không rõ ràng, giải pháp tối ưu là đề nghị tháo IUD và lấy lại mẫu sau 6 đến 12 tháng để đánh giá bản chất biểu mô một cách khách quan nhất [4, 9].

**4.3.3. Tổn thương biểu mô gai độ cao (HSIL) lan lên tuyến: Thách thức trong chẩn đoán phân biệt với carcinôm tuyến cổ tử cung tại chỗ (AIS)**

Hiện tượng HSIL lan lên tuyến tạo ra "cạm bẫy" hình thái giả tầng hoặc hàng rào dễ gây nhầm lẫn với AIS [9]. Để chẩn đoán phân biệt, bác sĩ giải phẫu bệnh cần tập trung vào các tiêu chuẩn cốt lõi:

- Về cấu trúc và nhân tế bào: HSIL đặc trưng bởi cụm tế bào có ranh giới sắc nét, trung tâm xếp hình thoi hoặc "lốc xoáy", với nhân tròn, màng nhân và nhiễm sắc chất mịn. Ngược lại, AIS điển hình bởi nhân thon dài, cấu trúc hình hoa hồng, dải giả tầng và hiện tượng "lông vũ" rõ rệt ở rìa cụm [9].
- Dấu hiệu quyết định: Việc tìm thấy sự chuyển tiếp giữa tế bào gai bất thường và tế bào trụ lành tính ngay trong cùng một cụm tế bào là chìa khóa để xác định nguồn gốc HSIL [9].
- Kỹ thuật bổ trợ: Trong các ca khó, do cả HSIL và AIS đều dương tính với p16, việc đúc khối tế bào và nhuộm thêm các dấu ấn biểu mô gai (p63 hoặc p40) là giải pháp bắt buộc để xác định chính xác bản chất tổn thương [9].

Theo nghiên cứu của D. Novotny và cộng sự, việc tuân thủ nghiêm ngặt bộ tiêu chuẩn tế bào học này giúp đạt tỷ lệ chẩn đoán chính xác lên đến 93%, ngăn ngừa tối đa các can thiệp sai lệch trên lâm sàng [14].

**4.4. Định hướng cải tiến giảm tối đa âm tính giả thông qua tối ưu hóa toàn diện quy trình quản lý chất lượng (trước - trong - sau xét nghiệm)**

**4.4.1. Giai đoạn trước xét nghiệm**

Giai đoạn này quyết định tỷ lệ âm tính giả do sai sót lấy mẫu. Giải pháp chúng tôi đề xuất là tập trung vào:

- Nâng cao tiêu chuẩn mẫu đạt: Đề xuất nâng chuẩn sự hiện diện tế bào tuyến cổ trong thành yêu cầu bắt buộc. Một mẫu tế bào học âm tính với tổn thương tân sinh hay ác tính (NILM) mà thiếu thành phần tuyến cần được thông báo là "chưa hoàn thành tầm soát tuyến".
- Đào tạo kỹ thuật lấy mẫu: Bác sĩ lâm sàng cần được huấn luyện sử dụng chổi quét đúng kỹ thuật và luôn ý thức để tiếp cận vùng chuyển tiếp, vùng kênh nằm sâu.
- Dữ liệu lâm sàng: Thiết lập quy trình bắt buộc cung cấp các thông tin: Triệu chứng ra máu, tình trạng mãn kinh, tiền sử đặt dụng cụ tử cung (IUD).

**4.4.2. Giai đoạn trong xét nghiệm**

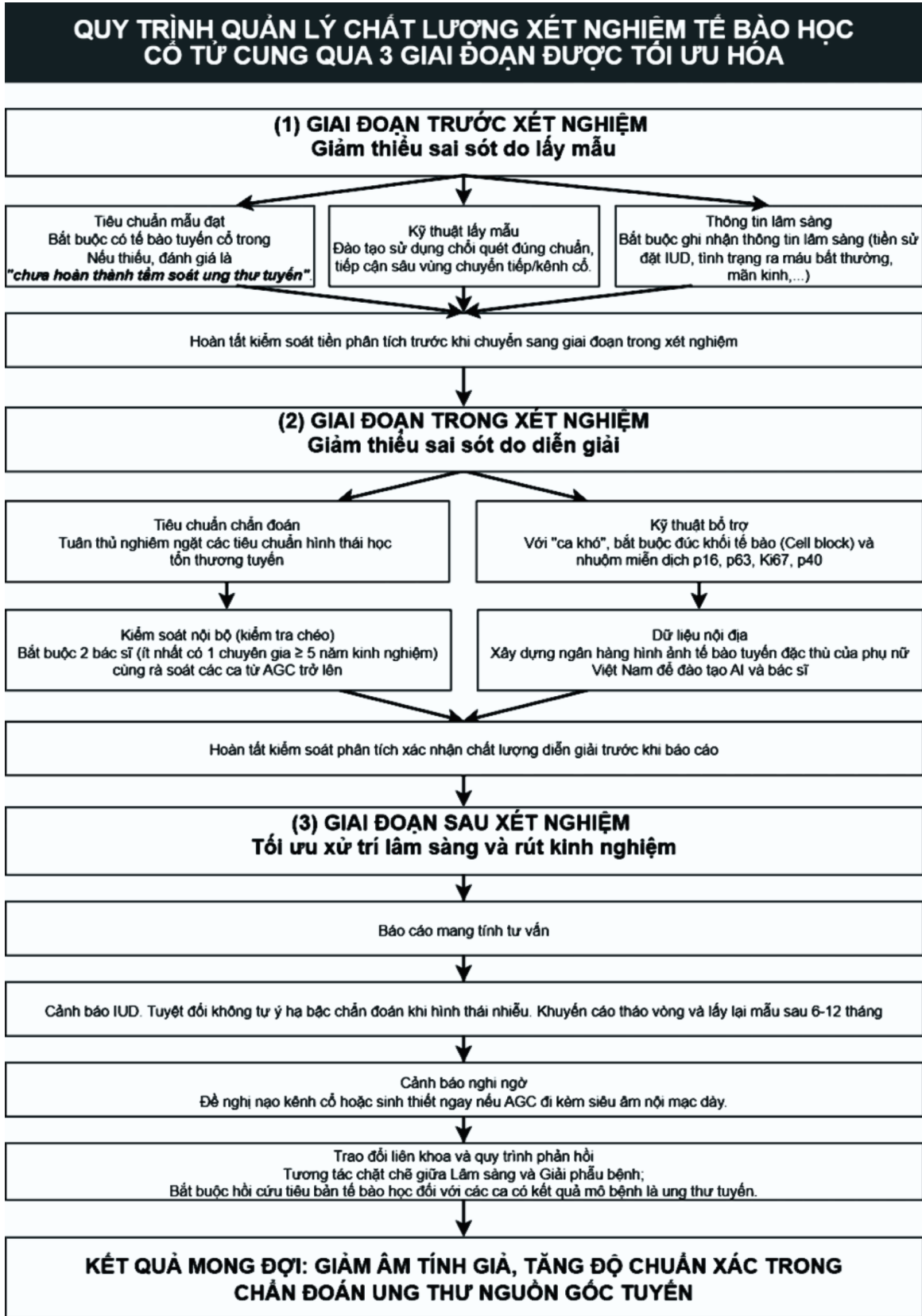
Để khắc phục sai sót diễn giải hình thái (chiếm đến 45% âm tính giả), chúng tôi đề xuất cần thực hiện quy trình phân tích hệ thống:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán: Tuân thủ nghiêm ngặt các

tiêu chuẩn hình thái có thể nâng độ chính xác chẩn đoán lên đến 93% dựa trên các nghiên cứu hồi cứu [13, 14].

- Kỹ thuật bổ trợ: Trong những 'ca khó' phân biệt giữa HSIL và AIS, việc thực hiện khối tế bào và

nhuộm miễn dịch (p16, p63, p40, Ki67) là giải pháp tối ưu nhằm xác nhận nguồn gốc tổn thương, đảm bảo tính kinh tế và hiệu quả cao nhất trong bối cảnh nguồn lực y tế còn hạn chế [9, 14].



Hình 1. Định hướng quy trình quản lý chất lượng 3 giai đoạn (Trước - Trong - Sau xét nghiệm)

- Xây dựng dữ liệu hình thái nội địa: Việt Nam thiếu các nghiên cứu đa trung tâm về hình thái tế bào carcinôm tuyến. Việc xây dựng ngân hàng hình ảnh đối chiếu Tế bào - Mô bệnh là cấp thiết để đào tạo đội ngũ kế cận.
- Quy trình kiểm soát nội bộ: Thực hiện rà soát lại (kiểm tra chéo) bởi hai bác sĩ cho tất cả các ca được phân loại là AGC trở lên nhằm tăng độ lặp lại và tính tin cậy cho chẩn đoán. Ít nhất một trong 2 bác sĩ là chuyên gia có kinh nghiệm trong lĩnh vực sản phụ khoa từ 5 năm trở lên.

#### 4.4.3. Giai đoạn sau xét nghiệm

Để nâng cao chất lượng chẩn đoán và đảm bảo an toàn cho người bệnh, chúng tôi đề xuất quy trình phối hợp và quản lý dựa trên các nguyên tắc sau:

- Quy trình phản hồi: Thực hiện hồi cứu tiêu bản tế bào học đối với tất cả các ca có kết quả mô bệnh học AIS/EAC nhằm đúc kết kinh nghiệm hình thái và chuẩn hóa tiêu chuẩn nhận diện.
- Tăng cường trao đổi liên chuyên khoa: Duy trì tương tác trực tiếp giữa bác sĩ Giải phẫu bệnh và Lâm sàng để đối chiếu triệu chứng với hình thái tế bào, giúp loại trừ các trường hợp dương tính giả và ngăn ngừa bỏ sót tổn thương.

Bản báo cáo giải phẫu bệnh phải mang tính chất tư vấn chuyên môn, định hướng trực tiếp cho xử trí lâm sàng:

- Tính thận trọng trong chẩn đoán: Đối với tế bào tuyến không điển hình trên bệnh nhân có IUD, tuyệt đối không hạ bậc chẩn đoán về NILM khi các tiêu chuẩn hình thái học chưa được giải quyết triệt để.
- Định hướng can thiệp: Khi hình thái không điển hình đi kèm siêu âm nội mạc dày, báo cáo cần nhấn mạnh mức độ nghi ngờ để lâm sàng chỉ định nạo kênh cổ tử cung hoặc sinh thiết nội mạc kịp thời.
- Loại bỏ yếu tố nhiễu: Trường hợp nghi ngờ biến đổi do IUD nhưng hình thái không rõ ràng, khuyến cáo tháo dụng cụ và lấy lại mẫu sau 6 - 12 tháng để đánh giá bản chất biểu mô một cách

khách quan nhất [4, 9].

#### 5. KẾT LUẬN

Việc tầm soát và chẩn đoán carcinôm tuyến trên Pap Smear hiện nay không đơn thuần là một kỹ thuật cận lâm sàng, mà là một thách thức đòi hỏi sự phối hợp chặt chẽ giữa hiểu biết sâu sắc về giải phẫu bệnh học, tư duy lâm sàng nhạy bén và sự hỗ trợ của công nghệ hiện đại. Từ những cạm bẫy hình thái học dễ nhầm lẫn như chuyển sản ống dẫn trứng, biến đổi do đặt dụng cụ tử cung hay hiện tượng tổn thương biểu mô gai độ cao lan lên tuyến, kỹ năng của bác sĩ giải phẫu bệnh chính là "chìa khóa" để phân định ranh giới giữa bảo tồn và can thiệp quá mức. Để nâng cao hiệu quả tầm soát carcinôm tuyến trong điều kiện thực tiễn, chúng tôi nhấn mạnh hai nhóm giải pháp trọng tâm. Một là, quản lý chất lượng 3 giai đoạn toàn diện, không chỉ dừng lại ở kỹ thuật nhuộm hay đọc lam (giai đoạn trong xét nghiệm), mà phải chú trọng từ khâu lấy mẫu, bảo quản (trước xét nghiệm) cho đến việc báo cáo và tư vấn lâm sàng (sau xét nghiệm). Đặc biệt,

việc áp dụng các công cụ hỗ trợ như đúc khối tế bào và nhuộm miễn dịch p16/Ki67/p63/p40 cần phải được xem như là tiêu chuẩn cần thiết trong các trường hợp thách thức để đảm bảo độ chính xác chẩn đoán tối ưu. Hai là, Đẩy mạnh nghiên cứu và chuẩn hóa hình thái học tại Việt Nam. Mỗi quốc gia có đặc điểm dịch tễ và các yếu tố nhiễu khác nhau (như tỉ lệ sử dụng dụng cụ tử cung cao). Việc xây dựng dữ liệu hình thái học carcinôm tuyến dựa trên đặc điểm quần thể phụ nữ Việt Nam là nền tảng bền vững để xây dựng các hướng dẫn thực hành lâm sàng phù hợp, giúp rút ngắn khoảng cách giữa y văn quốc tế và thực tiễn điều trị tại địa phương.

Tóm lại, sự kết hợp giữa tinh thần trách nhiệm trong quản lý chất lượng và sự đầu tư nghiêm túc cho nghiên cứu khoa học chính là giải pháp bền vững nhất để bảo vệ sức khỏe và nâng cao chất lượng cuộc sống cho phụ nữ Việt Nam trước gánh nặng bệnh tật từ carcinôm tuyến cổ tử cung.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] International Agency for Research on Cancer (IARC), "Global Cancer Observatory," Cancer TODAY: Globocan 2022 (version 1.1). Accessed: Mar. 04, 2026. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/en>
- [2] Australian Institute of Health and Welfare (AIHW), "Cervical screening in Australia 2012-2013," 2015.
- [3] W. Wang, E. Arcà, A. Sinha, K. Hartl, N. Houwing,

and S. Kothari, "Cervical cancer screening guidelines and screening practices in 11 countries: A systematic literature review," *Prev. Med. Rep.*, vol. 28, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.pmedr.2022.101813.

[4] J. Pulkkinen, "Atypical Endocervical Cells in Pap Smears Diagnostic Challenges and the Role of HPV Primary Screening," 2023.

[5] Bộ Y tế, "Quyết định 3792/QĐ-BYT. Hướng dẫn

dự phòng và kiểm soát ung thư cổ tử cung,” 2024.

[6] S. Mancini *et al.*, “Incidence and survival trends of cervical adenocarcinoma in Italy: Cytology screening has become more effective in downstaging the disease but not in detecting its precursors,” *Int. J. Cancer*, vol. 140, no. 1, pp. 247-248, Jan. 2017, doi: 10.1002/ijc.30435.

[7] International Organization for Standardization, “ISO 15189:2022 - ISO 15189 - Medical laboratories - Requirements for quality and competence.” Accessed: Mar. 04, 2026. [Online]. Available: <https://www.iso.org/standard/76677.html>

[8] P. F. Schnatz, M. Guile, D. M. O’Sullivan, and J. I. Sorosky, “Clinical Significance of Atypical Glandular Cells on Cervical Cytology,” *Obstetrics & Gynecology*, vol. 107, no. 3, pp. 701-708, Mar. 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68.

[9] M. Lin *et al.*, “False-negative Papanicolaou tests in women with biopsy-proven invasive endocervical adenocarcinoma/adenocarcinoma in situ: a retrospective analysis with assessment of interobserver agreement,” *J. Am. Soc. Cytopathol.*, vol. 11, no. 1, pp. 3-12, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.JASC.2021.08.001.

[10] M. K. Kim, Y. K. Lee, S. R. Hong, and K. T. Lim, “Clinicopathological significance of atypical glandular cells on cervicovaginal Pap smears,” *Diagn. Cytopathol.*, vol. 45, no. 10, pp. 867-872, Oct. 2017, doi: 10.1002/DC.23777.

[11] L. H. Lin, M. N. Koori, T. C. Brandler, and A. Sinsir, “Role of High-Risk HPV Testing in Papanicolaou Tests With Atypical Glandular Cells With and Without Concurrent Squamous Cell Abnormalities,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 158, no. 5, pp. 626-631, Nov. 2022, doi: 10.1093/ajcp/aqac097.

[12] K. R. Lee, L. J. Minter, and S. R. Granter, “Papanicolaou smear sensitivity for adenocarcinoma in situ of the cervix: A study of 34 cases,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 107, no. 1, pp. 30-35, 1997, doi: 10.1093/AJCP/107.1.30.

[13] A. Fernandes, D. Viveros-Carreño, J. Hoegl, M. Ávila, and R. Pareja, “Human papillomavirus-independent cervical cancer,” Jan. 01, 2022, *NLM (Medline)*. doi: 10.1136/ijgc-2021-003014.

[14] D. B. Novotny, S. J. Maygarden, D. E. Johnson, and W. J. Frable, “Tubal metaplasia: A frequent potential pitfall in the cytologic diagnosis of endocervical glandular dysplasia on cervical smears,” *Acta Cytol.*, vol. 36, no. 1, pp. 1-10, 1992

## Early detection of cervical adenocarcinoma via PapSmear: Challenges and solutions

Mai Thi Kim Hanh, Do Thi Thuong Thuong

### ABSTRACT

*Background: Cervical adenocarcinoma (EAC) is increasing in both proportion and diagnostic complexity, posing significant challenges to national screening programs. Objectives: To analyze objective anatomical challenges and the limitations of HPV testing, and to propose solutions through a three-stage quality management process. Materials and Methods: A systematic review of global epidemiological data (GLOBOCAN 2022), laboratory quality management requirements according to ISO 15189:2022, and an analysis of medical literature regarding cytological diagnostic errors between 2011 and 2025. Results: EAC accounts for up to 29.1% of all cervical cancer cases. Primary HPV testing reveals a significant gap, as 20 - 25% of EAC cases are HPV-independent. False-negative results due to sampling errors account for 45% because of deep-seated lesions; interpretation errors contribute 45%, and screening errors account for 10%. Conclusion: Standardizing specimen adequacy criteria, enhancing cytomorphological diagnostic skills for glandular malignancy, and strictly implementing laboratory quality management protocols are key solutions to reducing EAC mortality in Vietnam.*

**Keywords:** cytopathology, adenocarcinoma, Primary HPV, Bethesda 2014, quality management

Received: 04/3/2026

Revised: 10/4/2026

Accepted for publication: 22/4/2026