

Tổng quan

NIFTP: Từ tế bào học đến mô bệnh học - chúng ta đã học được những gì?

Nguyễn Thị Hằng^{1,6*}, Nguyễn Ngọc Quang², Lê Hồng Chiến³, Bùi Thị Mỹ Hạnh⁴, Lê Thị Linh¹,
Kiều Thị Huyền Trang⁵, Yamada Homi⁶, Dương Ngọc Đan Thanh⁶

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City, Hệ thống Y tế Vinmec, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City, Hệ thống Y tế Vinmec, Hà Nội, Việt Nam

³Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City, Hệ thống Y tế Vinmec, Hà Nội, Việt Nam

⁴Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam

⁵Trung tâm Nghiên cứu Sức khỏe thông minh, Trường Đại học VinUni, Hà Nội, Việt Nam

⁶Viện Khoa học Sức khỏe, Trường Đại học VinUni, Hà Nội, Việt Nam

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Thị Hằng; Email: hangnguyen.patho@gmail.com

Ngày nhận bài (Received): 03/05/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 18/06/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.3

Tóm tắt

Những tiến bộ gần đây trong hiểu biết về các u tuyến giáp có diễn tiến chậm đã dẫn đến việc tái phân loại một nhóm biến thể nang có vỏ (bao) u không xâm nhập của ung thư biểu mô (UTBM) tuyến giáp thể nhú (non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma - NI-EFVPTC). Do đặc tính sinh học lành tính, thực thể này được tái phân loại vào năm 2016 thành “non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)” và không còn được xem là UTBM.

Định nghĩa của NIFTP đã được tinh chỉnh qua nhiều giai đoạn, đặc biệt trong cập nhật năm 2018 với các tiêu chí nghiêm ngặt hơn, bao gồm yêu cầu không có nhú thật sự nhằm giảm nguy cơ chẩn đoán sai. Trong phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO) năm 2022, ngưỡng < 1% cấu trúc nhú được xem xét lại và chấp nhận trở lại dựa trên các bằng chứng gần đây, đồng thời củng cố vị trí của NIFTP trong nhóm tân sản nguy cơ thấp.

Các đặc điểm mô bệnh học chủ yếu, bao gồm đặc điểm nhân và việc đánh giá toàn diện vỏ u để loại trừ xâm nhập, vẫn đóng vai trò then chốt. Tuy nhiên, chẩn đoán tế bào học trước mổ vẫn còn hạn chế do thiếu các đặc điểm đặc hiệu. Bài tổng quan này nhằm tổng hợp các bằng chứng từ các nghiên cứu gần đây và cập nhật tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học của NIFTP qua các giai đoạn, đồng thời trình bày những thay đổi liên quan đến nguy cơ ác tính trong hệ thống Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology – TBSRTC).

Từ khóa: NIFTP; UTBM tuyến giáp; hệ thống Bethesda; u tân sản tuyến giáp; tế bào học.

NIFTP: From cytology to histopathology - What have we learned?

Nguyen Thi Hang^{1,6*}, Nguyen Ngoc Quang², Le Hong Chien³, Bui Thi My Hanh⁴, Le Thi Linh¹,
Kieu Thi Huyen Trang⁵, Yamada Homi⁶, Duong Ngoc Dan Thanh⁶

¹Pathology Department, Vinmec Times City International Hospital, Vinmec Healthcare System, Hanoi, Vietnam

²Vinmec Times City International Hospital, Vinmec Healthcare System, Hanoi, Vietnam

³Radiology Department, Vinmec Times City International Hospital, Vinmec Healthcare System, Hanoi, Vietnam

⁴Pathology Department, Hanoi Medical University, Hanoi, Vietnam

⁵Smart Health Center, VinUniversity, Hanoi, Vietnam

⁶College of Health Sciences, VinUniversity, Hanoi, Vietnam

Abstract

Recent progress in understanding indolent thyroid tumors has prompted the reclassification of a subset of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma (NI-EFVPTC). Given its indolent clinical course, this entity is now reclassified in 2016 as “non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)” and is no longer considered a carcinoma.

The definition of NIFTP has undergone several refinements, particularly with the 2018 update, which introduced more stringent requirements, requiring complete absence of well-formed papillae to reduce diagnostic errors. In the 2022 classification of the World Health Organization (WHO), the threshold of < 1% papillae was reconsidered and accepted again based on recent evidence, further reinforcing the position of NIFTP within the low-risk neoplasm category.

Key histopathological features-such as nuclear characteristics and complete histologic examination of the

capsule to exclude invasive growth-remain essential for diagnosis. However, preoperative cytologic diagnosis continues to be limited due to the lack of specific features. This review summarizes evidence from recent studies and updates the cytologic and histopathologic diagnostic criteria of NIFTP across different periods, while also presenting changes related to the risk of malignancy within the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC).

Keyword: NIFTP; thyroid carcinoma; Bethesda system; thyroid neoplasm; cytology.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc nhận diện ngày càng rõ các đặc điểm nhân của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma - PTC) đã góp phần làm tăng đáng kể số lượng trường hợp được chẩn đoán là biến thể nang của PTC (follicular variant of papillary thyroid carcinoma - FVPTC), đặc biệt ở nhóm tổn thương có vỏ, trong những năm gần đây tại châu Âu và Bắc Mỹ [1]. Trong số này, một nhóm các tổn thương dạng nang có vỏ (bao) u nhưng không có dấu hiệu xâm nhập (non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma - NI-EFVPTC) được ghi nhận có diễn tiến lâm sàng rất thuận lợi.

Dựa trên những bằng chứng này, năm 2016, nhóm chuyên gia của Hội Bệnh học Nội tiết (Endocrine Pathology Society - EPS) đã đề xuất tái phân loại nhóm tổn thương này dưới tên gọi “u tân sản tuyến giáp thể nang không xâm nhập với đặc điểm nhân giống nhú” (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features - NIFTP), nhằm hạn chế việc gán nhãn ác tính không cần thiết và tránh các can thiệp điều trị quá mức cho

người bệnh [2].

Việc áp dụng thuật ngữ NIFTP đã đặt ra nhiều vấn đề cần được làm rõ, bao gồm tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học, khả năng nhận diện trước mổ bằng tế bào học chọc hút kim nhỏ (fine-needle aspiration cytology - FNAC), cũng như ý nghĩa lâm sàng và dịch tễ học của thực thể này. Trong bối cảnh đó, bài tổng quan này nhằm tổng hợp các bằng chứng hiện có, cập nhật những thay đổi trong tiêu chuẩn chẩn đoán NIFTP qua các giai đoạn, đồng thời trình bày đặc điểm tế bào học và đánh giá ảnh hưởng của NIFTP đến nguy cơ ác tính trong hệ thống Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology - TBSRTC).

2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

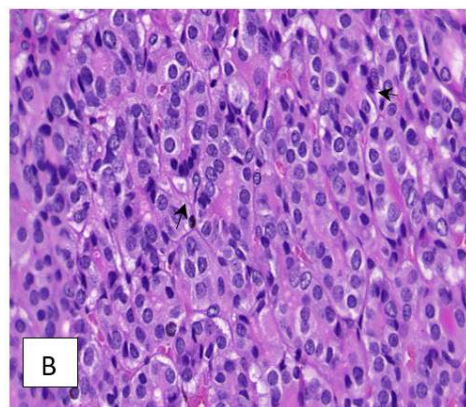
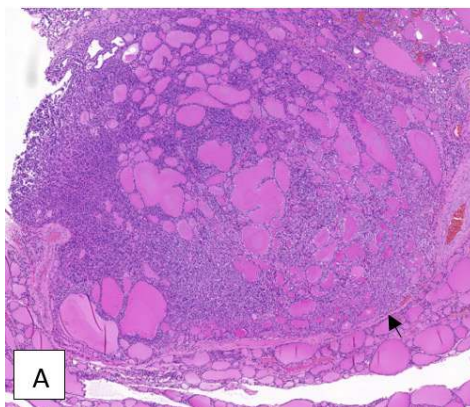
2.1. Sự tiến hóa trong tiêu chuẩn chẩn đoán NIFTP

Các tiêu chuẩn chẩn đoán ban đầu do Nikiforov và cộng sự đề xuất năm 2016 [2], tiêu chuẩn sửa đổi năm 2018 [3], và tiêu chuẩn mới nhất trong phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO) năm 2022 [4] được tóm tắt trong Bảng 1 [5].

Bảng 1. So sánh tiêu chuẩn chẩn đoán NIFTP qua các giai đoạn (2016 - 2022)

Tiêu chuẩn	Ban đầu (2016) [2]	Sửa đổi (2018) [3]	WHO 2022 [4]
Vỏ u/ranh giới	Có vỏ hoặc rõ	Có vỏ hoặc rõ	Có vỏ hoặc rõ
Cấu trúc	Dạng nang, < 1% nhú	Dạng nang, 0% nhú	Dạng nang, < 1% nhú thật
Thể cát	Không	Không	Không
Cấu trúc đặc/dải/bè	< 30%	< 30%	< 30%
Điểm nhân	2 - 3	2 - 3	2 - 3
Xâm nhập mạch máu, vỏ bao u	Không	Không	Không
Hoại tử	Không	Không	Không
Nhân chia	Không cao	Không cao	< 3 nhân chia/2 mm ²
Đột biến (phụ)	—	Không <i>BRAF V600E</i> , <i>TERT</i> , <i>TP53</i>	Không bắt buộc
Khác	—	—	Không có đặc điểm cấu trúc tế bào học của các biến thể ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú khác ngoài biến thể nang
Hỗ trợ	—	—	Xét nghiệm <i>BRAF/NRAS</i>

Theo bộ tiêu chuẩn được đề xuất năm 2016, các tổn thương dạng nang có vỏ (bao) u, không xâm nhập của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (NI-EFVPTC) được phân loại là NIFTP khi đáp ứng các tiêu chí:



Hình 1. Đặc điểm mô bệnh học của NIFTP trên nhuộm Hematoxylin-Eosin (H&E): (A) U có ranh giới rõ (↑) (10x); (B) điểm nhân 2 - 3 với nhân kích thước lớn, nhân khía, màng nhân méo mó (↑) (40x).

Điểm nhân là một tiêu chí quan trọng trong chẩn đoán NIFTP và được đánh giá dựa trên ba nhóm đặc điểm: (1) kích thước và hình dạng nhân (nhân to, kéo dài hoặc chông chắt), (2) bất thường màng nhân (khía nhân, rãnh nhân hoặc màng nhân không đều), và (3) đặc điểm nhiễm sắc (nhân sáng màu hoặc làm sạch nhiễm sắc). Mỗi nhóm được cho 0 hoặc 1 điểm, tạo thành tổng điểm từ 0 đến 3. Điểm 0 - 1 không đủ tiêu chuẩn nhân kiểu PTC, điểm 2 được xem là nghi ngờ, trong khi điểm 3 biểu hiện đầy đủ đặc điểm nhân của PTC. Để chẩn đoán NIFTP, tổn thương phải đạt điểm nhân từ 2 đến 3 kết hợp với các tiêu chí mô học bắt buộc khác [6].

Trong các tiêu chí mô học, tỷ lệ cấu trúc nhú là yếu tố gây nhiều tranh luận nhất. Cần lưu ý rằng chỉ các “nhú thật sự” mới được tính, trong khi các cấu trúc nhú không rõ ràng hoặc mang tính tăng sản không được xem xét. Dù nghiên cứu ban đầu không ghi nhận biến cố bất lợi ở các trường hợp NIFTP, một số báo cáo sau đó đã ghi nhận tình trạng di căn hạch, thậm chí di căn xa [7]. Đáng chú ý, một số trường hợp này mang đột biến *BRAF V600E*, vốn thường gặp trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú điển hình [7]. Những dữ liệu này đã dẫn đến việc điều chỉnh tiêu chuẩn năm 2018, trong đó yêu cầu không được có bất kỳ nhú thật sự nào để chẩn đoán NIFTP [3]. Đồng thời, sự hiện diện của đột biến *BRAF V600E* hoặc các đột biến nguy cơ cao như *TP53* và promoter *TERT* được xem là không phù hợp với chẩn đoán NIFTP và được sử dụng như các tiêu chí hỗ trợ [3]. Trong phân loại WHO 2022, xét nghiệm phân tử không còn là yêu cầu bắt buộc trong thực hành thường quy; tuy nhiên, khi phát hiện các đột biến này, cần xem xét lại chẩn

đoán và loại trừ các tổn thương có tiềm năng ác tính cao hơn [4].

Ngược lại, nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn cho thấy các trường hợp có < 1% cấu trúc nhú vẫn không ghi nhận di căn hoặc tái phát [8-10]. Trong nghiên cứu của Xu và cộng sự [9, 11], trên 235 trường hợp EFVPTC và NIFTP, di căn hạch chỉ xuất hiện khi tỷ lệ nhú > 10%. Tuy nhiên, khi phân tích toàn bộ quần thể (bao gồm cả tổn thương xâm nhập và không xâm nhập), di căn hạch có thể gặp ở các khối u có ≥ 1% cấu trúc nhú. Trên cơ sở đó, phân loại WHO năm 2022 đã chấp nhận lại ngưỡng < 1% nhú [4]. Dẫu vậy, vẫn có những báo cáo ghi nhận di căn hạch hoặc di căn xa ở các trường hợp NIFTP không có nhú, cho thấy đây là nhóm tổn thương có nguy cơ ác tính thấp nhưng không hoàn toàn lành tính [5, 7, 12]. Trong phân loại WHO lần thứ 5, nhóm “u tân sản nguy cơ thấp” (low-risk neoplasms) được bổ sung, bao gồm NIFTP, u tuyến giáp tiềm năng ác tính chưa chắc chắn (thyroid tumours of uncertain malignant potential) và u thể bê kính hóa (hyalinizing trabecular tumor) [13], phản ánh bản chất sinh học của nhóm tổn thương này.

2.2. Mở rộng khái niệm NIFTP

2.2.1. Các tổn thương dưới 1 cm

Các nghiên cứu trong hội nghị đồng thuận về NIFTP [2] và các báo cáo trước đó [11] chưa xem xét đầy đủ các tổn thương ≤ 1 cm, tức vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (micro papillary thyroid carcinoma - mPTC) mang hình thái biến thể nang có vỏ (bao) u không xâm nhập (non-invasive encapsulated follicular variant- NI-EFV). Vì vậy, cách phân loại nhóm này chưa được thống nhất. Mặc dù có vẻ không hợp lý khi một tổn thương dạng nang có

vỏ (bao) u không xâm nhập, kích thước < 1 cm với điểm nhân 2 - 3 lại được chẩn đoán là ung thư, trong khi tổn thương tương tự > 1 cm được phân loại là NIFTP, một số tác giả vẫn xếp chúng vào nhóm mPTC.

Các dữ liệu gần đây cho thấy diễn tiến của nhóm tổn thương này rất lành tính. Trong một nghiên cứu đa trung tâm gồm 52 trường hợp (kích thước trung vị 0,44 cm), không ghi nhận di căn hạch hoặc di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, cũng như không có tái phát trong thời gian theo dõi (trung vị 6,3 năm; trong đó 25 bệnh nhân được theo dõi ≥ 5 năm). Ngược lại, nhóm đối chứng gồm mPTC biến thể nang xâm nhập ghi nhận 9% di căn hạch và 2% tái phát [14]. Một nghiên cứu khác với 8 trường hợp, thời gian theo dõi trung bình 12,1 năm, cũng không phát hiện di căn hay tái phát [14]. Những bằng chứng này ủng hộ nhận định rằng mPTC dạng NI-EFVPTC có hành vi sinh học lành tính, và các trường hợp đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn có thể được cân nhắc xếp vào NIFTP nhằm hạn chế điều trị quá mức [15].

2.2.2. Các khối u kích thước lớn (≥ 4 cm)

Các trường hợp NIFTP kích thước lớn (≥ 4 cm) cũng đã được ghi nhận. Trước khi khái niệm NIFTP được đưa vào thực hành, những tổn thương này được xếp giai đoạn pT3a theo hệ thống của Ủy ban Liên hợp Hoa Kỳ về Ung thư (American Joint Committee on Cancer - AJCC) [16] và theo hướng dẫn của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ (American Thyroid Association - ATA), có thể được cân nhắc điều trị iod phóng xạ sau mổ [17]. Việc tái phân loại thành NIFTP đã dẫn đến thay đổi cách tiếp cận điều trị, theo hướng giảm mức độ can thiệp: từ cắt toàn bộ tuyến giáp (có hoặc không kèm iod phóng xạ) sang cắt thùy đơn thuần.

Dữ liệu từ một nghiên cứu hợp tác quốc tế gần đây trên 79 bệnh nhân NIFTP kích thước ≥ 4 cm cho thấy diễn tiến rất thuận lợi: không phát hiện di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán và không ghi nhận tái phát trong quá trình theo dõi (trung vị 6,7 năm; một số trường hợp > 11 năm), kể cả ở nhóm không sử dụng iod phóng xạ. Một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân được điều trị bằng cắt thùy đơn thuần. Những kết quả này gợi ý rằng NIFTP kích thước lớn có thể được quản lý an toàn bằng phẫu thuật bảo tồn, với điều kiện vỏ u được đánh giá đầy đủ để loại trừ xâm nhập [10, 11].

2.2.3. Các khối u dạng tế bào ưa acid và ở trẻ em

Các tổn thương dạng nang không xâm nhập với biến đổi nhân kiểu ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, kèm đặc điểm tế bào ưa acid (noninvasive encapsulated oncocytic follicular variant of papillary thyroid carcinoma), cho thấy diễn tiến lâm sàng thuận lợi. Trong một nghiên cứu đa trung tâm quốc tế trên 61 bệnh nhân, không ghi nhận di căn hay tái phát sau thời gian theo dõi trung vị 10,2 năm [11,

18]. Về mặt phân tử, nhóm này thường mang đột biến RAS với tần suất cao (khoảng 33%) và không phát hiện đột biến *BRAF V600E*, tương đồng với đặc điểm của NIFTP [18].

NIFTP cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhi, với các trường hợp được báo cáo cho thấy chưa có tái phát [11,19]. Tuy nhiên, do số lượng bệnh còn hạn chế, đặc biệt ở nhóm bệnh nhi và các trường hợp đa ổ, hiện vẫn chưa đủ bằng chứng để đánh giá toàn diện diễn tiến lâm sàng của nhóm này.

Mặc dù phạm vi áp dụng của khái niệm NIFTP đã được mở rộng cho một số nhóm đặc biệt như các tổn thương kích thước nhỏ, khối u kích thước lớn, dạng tế bào ưa acid và ở trẻ em, các tiêu chí loại trừ cơ bản vẫn không thay đổi. Theo phân loại WHO 2022, sự hiện diện của hoại tử u hoặc hoạt động phân bào tăng (≥ 5 phân bào/2 mm²) không phù hợp với chẩn đoán NIFTP. Trong những trường hợp hiếm gặp có hình thái dạng nang có vỏ và đặc điểm nhân kiểu PTC nhưng xuất hiện các đặc điểm độ cao này, tổn thương nên được xếp vào nhóm ung thư tuyến giáp biệt hóa độ cao (differentiated high-grade thyroid carcinoma) thay vì NIFTP [4].

2.3. Đặc điểm sinh học phân tử

Về mặt phân tử, NIFTP thường thuộc nhóm kiểu *RAS*, với các đột biến *RAS* (*NRAS*, *HRAS* và hiếm hơn *KRAS*) xuất hiện ở khoảng 30–54% trường hợp. Ngoài ra, một tỷ lệ nhỏ có các tái sắp xếp gen như *PPARG* hoặc *THADA*, và đôi khi ghi nhận biến thể *BRAF* không phải *V600E* (ví dụ *K601E*). Kiểu biến đổi này gợi ý NIFTP có liên quan gần hơn với các u tuyến giáp dạng nang, thay vì ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú điển hình [20].

2.4. Tỷ lệ mắc

Các phân tích gần đây cho thấy tỷ lệ NIFTP không đồng nhất giữa các khu vực địa lý [12]. Cụ thể, tỷ lệ này được báo cáo dao động từ 1,3 - 23,4% ở Bắc Mỹ [21-23], 0,7 - 34,9% ở châu Âu [5,24] và 0,4 - 29,4% ở châu Á [25,26]. Khi tổng hợp số liệu, Bắc Mỹ và châu Âu có tỷ lệ cao hơn (khoảng 9,3 - 9,6%) so với châu Á (2,1%), gợi ý sự khác biệt theo yếu tố địa lý hoặc chủng tộc [23].

Ở cấp độ quốc gia, một nghiên cứu đa trung tâm tại Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ chỉ 0,8%, thấp hơn mức trung bình của khu vực [27]. Trên phạm vi toàn cầu, tỷ lệ NIFTP ước tính khoảng 6,0%, cho thấy mức độ ảnh hưởng của thực thể này có thể thấp hơn so với dự đoán ban đầu [23]. Đáng chú ý, ngay trong cùng một khu vực, các cơ sở khác nhau vẫn ghi nhận tỷ lệ rất khác biệt, phản ánh tính chủ quan trong đánh giá bất thường nhân.

2.5. Đặc điểm tế bào học

Do NIFTP thường được xử trí theo hướng bảo

tồn hơn so với ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú điển hình (conventional papillary thyroid carcinoma - cPTC), khả năng nhận diện trước mổ bằng tế bào học chọc hút kim nhỏ (FNAC) được quan tâm đáng kể.

Trên tế bào chọc hút kim nhỏ (FNAC), thường cho thấy ưu thế cấu trúc vi nang trong các đám tế bào hai chiều, đôi khi kèm các mảnh dạng hợp bào, trong khi cấu trúc nhú hiếm gặp hoặc vắng mặt (Hình 2A). So với cPTC, các dấu hiệu đặc trưng như giả thể vùi trong nhân, thể cát, tế bào đa nhân và bất thường màng nhân lan tỏa ít gặp hơn; các thay đổi nhân kiểu PTC (tăng kích thước, sáng nhiễm sắc, nhân khía) thường nhẹ và khu trú (Hình 2B). Về nền, NIFTP thường có chất keo đặc, đậm, trái ngược với keo dạng sợi hay gặp ở cPTC.

Tuy nhiên, các đặc điểm tế bào học của NIFTP có thể chồng lấp với nhiều tổn thương tuyến giáp khác. So với các tổn thương lành tính hoặc u tuyến thể nang (follicular thyroid adenoma - FTA), NIFTP thường biểu hiện một số đặc điểm nhân kiểu PTC

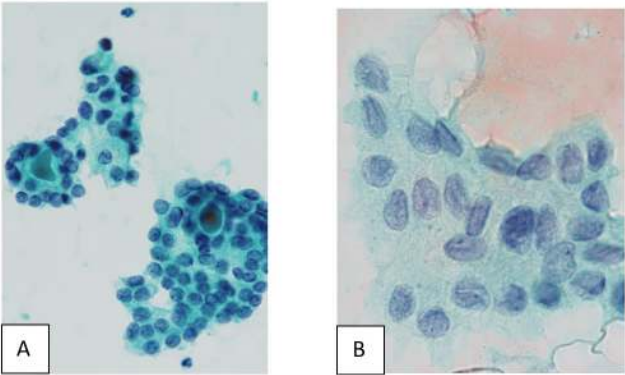
như nhân tăng kích thước, chất nhiễm sắc sáng màu, nhân khía và bất thường màng nhân, mặc dù mức độ thường nhẹ hơn so với cPTC. So với biến thể nang của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (follicular variant of papillary thyroid carcinoma - FVPTC), NIFTP có xu hướng ít gặp giả thể vùi trong nhân, kéo dài nhân và các cấu trúc ba chiều phức tạp hơn, đồng thời nổi bật với ưu thế cấu trúc vi nang. Trong khi đó, so với cPTC, NIFTP thường thiếu hoặc rất ít cấu trúc nhú thật, giả thể vùi trong nhân, thể cát, tế bào đa nhân và các bất thường màng nhân lan tỏa [5].

Trong thực hành, sự kết hợp giữa ưu thế vi nang và thiếu các dấu hiệu như nhú, giả thể vùi hoặc thể cát có thể gợi ý phân biệt NIFTP/FVPTC với cPTC. Tuy nhiên, các đặc điểm này không hoàn toàn đặc hiệu và có thể chồng lấp, đặc biệt với FVPTC xâm nhập. Vì vậy, dù FNAC có giá trị định hướng, chẩn đoán xác định NIFTP vẫn cần dựa vào đánh giá mô bệnh học toàn diện, bao gồm khảo sát đầy đủ vỏ u sau phẫu thuật [5].

Bảng 2. Đặc điểm tế bào học chính của NIFTP so với các tổn thương tuyến giáp khác [5]

So sánh	Đặc điểm tế bào học chính của NIFTP
NIFTP vs. lành tính/FTA	Tăng nhẹ đặc điểm nhân kiểu PTC: nhân tăng kích thước, chất nhiễm sắc sáng màu, nhân khía, bất thường màng nhân; bào tương hẹp
NIFTP vs. FVPTC	Ít gặp nhân khía, ít gặp giả thể vùi, kéo dài nhân; ưu thế cấu trúc vi nang; ít cấu trúc 3D
NIFTP vs. cPTC	Ít cấu trúc nhú thật, không thấy giả thể vùi, tế bào đa nhân, vôi hóa; ít bất thường màng nhân và đặc điểm nhân lan tỏa
NIFTP/FVPTC vs. cPTC	Ưu thế cấu trúc vi nang; ít nhú thật, thể cát và nền dạng nang; ít cấu trúc tế bào điển hình của PTC điển hình

vs (versus): so với; NIFTP (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features): u tân sản tuyến giáp thể nang không xâm nhập với đặc điểm nhân giống nhú; FTA (follicular thyroid adenoma): u tuyến nang tuyến giáp; FVPTC (follicular variant of papillary thyroid carcinoma): biến thể nang của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú; cPTC (conventional papillary thyroid carcinoma): ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú điển hình; PTC (papillary thyroid carcinoma): ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.



Hình 2. Đặc điểm tế bào học của NIFTP trên chọc hút kim nhỏ (fine-needle aspiration cytology – FNAC), nhuộm Papanicolaou: (A) ưu thế cấu trúc vi nang (*) (20x) [28]; (B) tăng nhẹ các đặc điểm nhân kiểu ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma – PTC), bao gồm nhân tăng kích thước, nhiễm sắc sáng màu, nhân khía và bất thường màng nhân; bào tương hẹp (↑) (100x) [28]

2.6. Ảnh hưởng của NIFTP đến nguy cơ ác tính trong hệ thống Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology - TBSRTC)

Mức độ tác động của NIFTP lên nguy cơ ác tính (risk of malignancy - ROM) trong TBSRTC phụ thuộc chủ yếu vào cách phân bố các trường hợp NIFTP giữa các nhóm chẩn đoán. Sự giảm ROM thường thấy rõ hơn ở các nhóm không điển hình ý nghĩa chưa xác định (Atypia of Undetermined Significance - AUS/FLUS), u tân sản thể nang (Follicular Neoplasm/Suspicious of Follicular Neoplasm - FN/SFN) và nghi ngờ ác tính (Suspicious of malignancy - SM). Trong báo cáo, mức thay đổi ROM dao động rộng: 0 - 20% ở nhóm không chẩn đoán, 0 - 27,6% ở nhóm lành

tính, 0 - 20% ở nhóm không điển hình ý nghĩa chưa xác định, 0,2 - 30,8% ở nhóm u thể nang, 0 - 41,5% ở nghi ngờ ác tính và 0 - 12,8% ở nhóm ác tính [5].

Dữ liệu phân tích gộp cho thấy mức giảm ROM tuyệt đối nhìn chung không lớn, lần lượt khoảng 2,4%, 2,7%, 8,2%, 8,2%, 7,3% và 1,1% cho các nhóm tương ứng. Hiệu ứng này nổi bật hơn tại Bắc Mỹ và châu Âu, trong khi ở châu Á - nơi tỷ lệ NIFTP thấp hơn - mức giảm thường nhỏ và đôi khi không có ý nghĩa thống kê.

So sánh theo khu vực cho thấy chênh lệch rõ nhất ở nhóm SM (khoảng 18% ở phương Tây so với 5% ở châu Á), tiếp theo là nhóm AUS/FLUS (10% so với 8%) [5].

Bảng 3. Phân bố NIFTP theo các nhóm chẩn đoán Hệ thống Bethesda (TBSRTC) và mức thay đổi nguy cơ ác tính (ROM) từ phân tích gộp [5, 28]

Nhóm chẩn đoán (TBSRTC)	Tỷ lệ NIFTP (%)	Thay đổi ROM (%)
I. Không chẩn đoán	1,3	-2,4
II. Lành tính	8,9	-2,7
III. Không điển hình ý nghĩa chưa xác định	29,2	-8,2
IV. U thể nang/nghi ngờ u thể nang	24,2	-8,2
V. Nghi ngờ ác tính	19,5	-7,3
VI. Ác tính	6,9	-1,1

3. KẾT LUẬN

Sự ra đời của u tân sản tuyến giáp thể nang không xâm nhập với đặc điểm nhân giống nhú (NIFTP) năm 2016 đã thay đổi cách tiếp cận trong bệnh học tuyến giáp, khi tái phân loại các trường hợp Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú có vỏ (EFVPTC) không xâm nhập thành tân sản nguy cơ rất thấp, qua đó giảm chẩn đoán quá mức và điều trị không cần thiết.

Tiêu chuẩn chẩn đoán được siết chặt trong năm 2018 với yêu cầu loại trừ hoàn toàn nhú thật, trong khi phân loại WHO 2022 chấp nhận lại ngưỡng < 1% nhú dựa trên bằng chứng mới, củng cố vị trí của NIFTP trong nhóm tân sản nguy cơ thấp.

Hiện nay, chẩn đoán NIFTP vẫn dựa trên mô bệnh học sau phẫu thuật. Mặc dù tế bào học có thể gợi ý, khả năng chẩn đoán trước mổ còn hạn chế. Nhìn chung, NIFTP giúp tối ưu hóa quản lý người bệnh, nhưng việc tuân thủ chặt chẽ tiêu chuẩn chẩn đoán vẫn là yếu tố then chốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):E276-285. doi:10.1210/jc.2013-2503
- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW,

Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386

3. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd RV, Seethala RR, et al. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1125-6. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1446

4. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar 1;33(1):27-63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3

5. Na HY, Park SY. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: its updated diagnostic criteria, preoperative cytologic diagnoses and impact on the risk of malignancy. *J Pathol Transl Med.* 2022 Nov;56(6):319-25. doi:10.4132/jptm.2022.09.29

6. Thompson LDR, Poller DN, Kakudo K, Burchette R, Nikiforov YE, Seethala RR. An International Interobserver Variability Reporting of the Nuclear Scoring Criteria to Diagnose Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: a Validation Study. *Endocr Pathol.* 2018 Sep;29(3):242-9. doi:10.1007/s12022-018-9520-0

7. Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish

non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol*. 2017 Jun;30(6):810–25. doi:10.1038/modpathol.2017.9

8. Rosario PW, Mourão GF. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a review for clinicians. *Endocr Relat Cancer*. 2019 May;26(5):R259–66. doi:10.1530/ERC-19-0048

9. Xu B, Serrette R, Tuttle RM, Alzmaili B, Ganly I, Katabi N, et al. How Many Papillae in Conventional Papillary Carcinoma? A Clinical Evidence-Based Pathology Study of 235 Unifocal Encapsulated Papillary Thyroid Carcinomas, with Emphasis on the Diagnosis of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2019 Dec;29(12):1792–803. doi:10.1089/thy.2019.0328

10. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle RM, Ghossein RA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017 Apr 1;27(4):512–7. doi:10.1089/thy.2016.0649

11. Xu B, Ghossein RA. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): An Update. *Head Neck Pathol*. 2020 Jun;14(2):303–10. doi:10.1007/s12105-019-01124-z

12. Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ, Verzijl R, Devon KM, Rotstein LE, et al. Clinical Safety of Renaming Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Is NIFTP Truly Benign? *World J Surg*. 2018;42(2):1. doi:10.1007/s00268-017-4182-5

13. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2025 [cited 2026 Apr 30]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>

14. Xu B, Farhat N, Barletta JA, Hung YP, de Biase D, Casadei GP, et al. Should subcentimeter non-invasive encapsulated, follicular variant of papillary thyroid carcinoma be included in the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features category? *Endocrine*. 2018 Jan;59(1):143–50. doi:10.1007/s12020-017-1484-1

15. Shafique K, LiVolsi VA, Montone K, Baloch ZW. Papillary Thyroid Microcarcinoma: Reclassification to Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): a Retrospective Clinicopathologic Study. *Endocr Pathol*. 2018 Dec 1;29(4):339–45. doi:10.1007/s12022-018-9546-3

16. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9. doi:10.3322/caac.21388

17. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma

Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017 Apr;27(4):481–3. doi:10.1089/thy.2016.0628

18. Xu B, Reznik E, Tuttle RM, Knauf JA, Fagin JA, Katabi N, et al. Outcome and molecular characteristics of noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with oncocytic features. *Endocrine*. 2019 Apr;64(1):97–108. doi: 10.1007/s12020-019-01848-6

19. Mariani RA, Kadakia R, Arva NC. Noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Should it also be reclassified in children? *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(6):e26966. doi:10.1002/pbc.26966

20. Hung YP, Barletta JA. A user’s guide to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Histopathology*. 2018;72(1):53–69. doi:10.1111/his.13363

21. Cubero RD, Lee H, Boguniewicz A, Jennings TA. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) is rare, benign lesion using modified stringent diagnostic criteria: Reclassification and outcome study. *Ann Diagn Pathol*. 2020 Feb;44:151439. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151439.22

22. Legesse T, Parker L, Heath J, Staats PN. Distinguishing non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) from classic and invasive follicular variant papillary thyroid carcinomas based on cytologic features. *J Am Soc Cytopathol*. 2019 Jan-Feb;8(1):11–17. doi: 10.1016/j.jasc.2018.07.004

23. Rana C, Vuong HG, Nguyen TQ, Nguyen HC, Jung CK, Kakudo K, et al. The Incidence of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: A Meta-Analysis Assessing Worldwide Impact of the Reclassification. *Thyroid*. 2021 Oct;31(10):1502–1513. doi: 10.1089/thy.2021.0158

24. Reinke RH, Larsen SR, Mathiesen JS, Godballe C, Londero SC. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features is Rare: A Population Based Study of Incidence. *Head Neck Pathol*. 2019 Mar 21;14(1):144–9. doi:10.1007/s12105-019-01032-2

25. Ke J, Jianyong L, Ying L, Genpeng L, Linlin S, Zhihui L, et al. The use of The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology in a Chinese population: An analysis of 13 351 specimens. *Diagn Cytopathol*. 2019 Sep;47(9):876–880. doi: 10.1002/dc.24207

26. Rana C, Manjunath S, Ramakant P, Singh K, Babu S, Mishra A. Noninvasive follicular neoplasm with papillary like nuclear features: A comprehensive analysis with a diagnostic algorithm. *Diagn Cytopathol*. 2020 Apr;48(4):330–341. doi: 10.1002/dc.24375.

27. Seo JY, Park JH, Pyo JY, Cha YJ, Jung CK, Song DE, et al. A Multi-institutional Study of Prevalence and Clinicopathologic Features of Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features (NIFTP) in Korea. *J Pathol Transl Med*. 2019 Nov;53(6):378–85. doi:10.4132/jptm.2019.09.18

28. Hirokawa M, Higuchi M, Suzuki A, Hayashi T, Kuma S, Miyauchi A. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a single-institutional experience in Japan. *Endocr J*. 2017;64(12):1149–55. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0214