

Tổng quan

Cập nhật những thay đổi trong Phân loại Khối u hệ tiêu hóa của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) - phiên bản lần thứ 6 (2026)

Bùi Huỳnh Quang Minh^{1*}, Nguyễn Việt Trung², Trần Duy Thanh²

¹Đơn nguyên Giải phẫu bệnh, Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đa Khoa Quốc tế Vinmec Central Park

²Viện Khoa học Sức khỏe, Trường Đại học VinUni

²Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Bùi Huỳnh Quang Minh; Email: quangminh@outlook.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-2.4

Tóm tắt

Phân loại Khối u hệ tiêu hóa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) - phiên bản lần thứ 6, đánh dấu một bước tiến quan trọng trong việc chuyển đổi mạnh mẽ từ chẩn đoán hình thái sang chẩn đoán tích hợp sinh học phân tử so với phiên bản lần thứ 5, hỗ trợ cho việc điều trị, báo cáo dịch tễ học và nghiên cứu. Những thay đổi cốt lõi bao gồm việc tái cấu trúc các chương sách, giới thiệu nhiều thực thể bệnh lý mới và điều chỉnh các hệ thống phân độ mô học để tăng cường độ chính xác trong chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên, WHO vẫn duy trì một triết lý thực hành mang tính thực tiễn và nhân văn: các xét nghiệm phân tử tiên tiến chỉ được coi là tiêu chuẩn bắt buộc khi chúng đóng vai trò quyết định trong việc phân loại thực thể bệnh. Cách tiếp cận này đảm bảo tính khả thi cao tại các quốc gia có nguồn lực y tế còn hạn chế, đồng thời định hướng cho việc ứng dụng trí tuệ nhân tạo (AI) và các nghiên cứu đa trung tâm trong tương lai. Bài viết này tổng hợp các cập nhật mang tính bước ngoặt tại từng cơ quan tiêu hóa, đồng thời phân tích sâu sắc những cơ hội và thách thức trong việc áp dụng các chuẩn mực quốc tế này vào thực tiễn thực hành Giải phẫu bệnh tại Việt Nam.

Từ khóa: cập nhật; phân loại; khối u hệ tiêu hoá; WHO.

Key changes and updates in the World Health Organization (WHO) Classification of Digestive System Tumours - 6th edition (2026)

Bui Huynh Quang Minh^{1*}, Nguyen Viet Trung², Tran Duy Thanh²

¹Division of Pathology, Department of Laboratory, Vinmec Central Park International Hospital

¹College of Health Sciences, VinUniversity

²Department of Pathology, Vinmec Times City International Hospital

Abstract

The 6th edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Digestive System Tumours marks a significant shift from purely morphological diagnosis toward integrated molecular diagnostics compared to the 5th edition, aiming to support clinical management, epidemiological reporting, and research. Core updates include the restructuring of chapters, the introduction of numerous new pathological entities, and the refinement of histological grading systems to enhance diagnostic and therapeutic accuracy. Notably, the WHO maintains a pragmatic and human-centered philosophy: advanced molecular testing is considered mandatory only when it is decisive for the classification of pathological entities. This approach ensures feasibility in resource-limited settings while paving the way for the integration of artificial intelligence (AI) and future multicenter studies. This article synthesizes groundbreaking updates across each digestive organ and provides an in-depth analysis of the opportunities and challenges in applying these international standards to the practice of pathology in Vietnam.

Keywords: Key changes; updates; Digestive system tumours; WHO.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nền y học chính xác đang đòi hỏi ngành Giải phẫu bệnh phải chuyển đổi mạnh mẽ từ vai trò mô tả đại thể và vi thể đơn thuần sang giải mã bản chất sinh học phân tử của mạng lưới khối u. Phiên bản lần thứ 6 của Phân loại Khối u Hệ tiêu hóa (WHO 2026) ra đời

nhằm thiết lập một ngôn ngữ chẩn đoán phổ quát, có tính nhất quán cao trên toàn cầu. Hệ thống mới củng cố sự giao thoa giữa hình thái học kinh điển và các bản đồ phân tử thông qua việc chuẩn hóa danh pháp, đồng bộ mã hóa danh mục bằng hệ thống ICD-O 4 với mã hình thái 5 chữ số. Từ đó, hệ thống

tạo điều kiện thuận lợi cho tính nhất quán trong các báo cáo dịch tễ học, thu thập dữ liệu và thúc đẩy các nghiên cứu y khoa đa trung tâm, tạo tiền đề cho các ứng dụng trí tuệ nhân tạo và các nghiên cứu phân tử sâu rộng.

Tuy nhiên, WHO vẫn duy trì một triết lý thực hành mang tính thực tiễn và nhân văn: các xét nghiệm

phân tử tiên tiến chỉ được coi là tiêu chuẩn bắt buộc khi chúng đóng vai trò quyết định trong việc phân loại thực thể bệnh. Cách tiếp cận này đảm bảo tính khả thi cao tại các quốc gia có nguồn lực y tế còn hạn chế, đồng thời định hướng cho việc ứng dụng trí tuệ nhân tạo (AI) và các nghiên cứu đa trung tâm trong tương lai.

Bảng 1. Các công cụ chẩn đoán trong giải phẫu bệnh

Công cụ chẩn đoán	Cách thức hoạt động	Giá trị mang lại cho bệnh nhân
Hình thái học	Quan sát đại thể và vi thể cấu trúc tế bào, mô và các đặc điểm như hoại tử hoặc mô đệm.	Là nền tảng cơ bản, nhanh chóng để định hướng chẩn đoán ban đầu và phân loại khối u.
Thông tin Phân tử	Phân tích các đột biến gen (<i>TP53</i> , <i>KRAS</i>), tái sắp xếp gen (<i>MAML2</i> , <i>NUTM1</i>) hoặc dung hợp gen (<i>GLI1</i>).	Nhận diện các phân nhóm có tiên lượng khác nhau, xác định các hội chứng di truyền và định hướng liệu pháp nhắm trúng đích.

2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Chuẩn hoá trong thực hành và báo cáo [4]:

2.1.1. Đơn vị định lượng phân bào mới (phân bào/mm²)

Đối với tất cả các tân sinh biểu mô và không biểu mô, WHO đưa ra khuyến nghị bắt buộc phải báo cáo mật độ phân bào dựa trên đơn vị diện tích chuẩn “phân bào/mm²” thay vì sử dụng số lượng phân bào trên mỗi quang trường độ phóng đại lớn (phân bào/HPF) như truyền thống. Sự thay đổi này giải quyết triệt để tình trạng sai lệch kết quả do sự khác biệt về đường kính vi trường của các dòng kính hiển vi khác nhau trong các phòng xét nghiệm.

2.1.2. Áp dụng tiêu chuẩn báo cáo cốt lõi của ICCR

Nhằm tối ưu hóa giá trị thông tin phục vụ điều trị lâm sàng, WHO đã phối hợp chặt chẽ với Tổ chức Hợp tác Quốc tế về Báo cáo Ung thư (ICCR) để xây dựng các bộ dữ liệu bệnh lý thiết yếu (disease-essential reporting criteria). Các tiêu chí này được tóm tắt rõ ràng trong các khung hướng dẫn, giúp chuẩn hóa cấu trúc của một bản báo cáo giải phẫu bệnh lý ung thư trên phạm vi toàn cầu.

2.1.3. Tương quan lâm sàng - nội soi [2]

Trong bối cảnh các kỹ thuật can thiệp nội soi ngày càng phổ biến đối với các tổn thương tân sinh giai đoạn sớm, phân loại Paris trên nội soi nhận được sự nhấn mạnh đặc biệt. Điều này đòi hỏi nhà giải phẫu bệnh phải có sự đối chiếu chặt chẽ giữa hình thái đại thể tổn thương qua nội soi và đánh giá vi thể về độ sâu xâm lấn mô học.

2.2. Phân tích chi tiết các thay đổi và cập nhật tại từng cơ quan giải phẫu [1, 3, 4]

2.2.1. Thực quản

a) **Hài hòa hóa nhóm u có hình thái hỗn hợp gai - tuyến:** Để nhận diện bối cảnh lâm sàng và đặc

điểm hình thái đan xen, phiên bản 6 đã thực hiện gom nhóm ba thực thể hiếm gặp (chiếm <1% tổng số ung thư thực quản nguyên phát, thường gặp ở nam giới lớn tuổi) bao gồm: ung thư biểu mô tuyến-gai (adenosquamous carcinoma), ung thư biểu mô nhầy bì (mucoepidermoid carcinoma), và ung thư biểu mô dạng nang tuyến (adenoid cystic carcinoma).

i) **Ung thư biểu mô nhầy bì và ung thư biểu mô dạng nang tuyến:** có thể phát sinh từ các tuyến dưới niêm mạc thực quản. Ung thư biểu mô nhầy bì có các tỷ lệ biến thiên của nang và các lớp tế bào biểu mô tiết nhầy, tế bào biểu bì và tế bào trung gian, và thường đặc trưng bởi sự sắp xếp lại gen *MAML2*. Ung thư biểu mô dạng nang tuyến bao gồm các tế bào biểu mô (lớp trong) và tế bào cơ biểu mô (lớp ngoài) tạo thành một lớp kép, được tổ chức thành nhiều kiểu như dạng sàng, dạng ống (tuyến) hoặc đặc và thường có các khoảng trống chứa hyaline; được xác nhận thông qua việc phát hiện sự sắp xếp lại gen *MYB* và/hoặc sự biểu hiện quá mức của protein MYB trên hóa mô miễn dịch.

ii) **Ung thư biểu mô tuyến gai:** có khả năng bắt nguồn từ ung thư biểu mô tế bào gai nguyên phát hoặc ung thư biểu mô tuyến nguyên phát liên quan đến bệnh thực quản Barrett, cho thấy sự biệt hóa dạng tuyến và gai phân kỳ từ một tiền thân chung (chia sẻ chung hồ sơ đột biến). WHO đưa ra tiêu chuẩn mang tính quy ước: có ít nhất 20% cho mỗi thành phần; nếu không đạt, khối u sẽ được phân loại theo thành phần chiếm ưu thế.

b) **Dị sản dạng biểu bì ở thực quản (Oesophageal epidermoid metaplasia):** Là một vùng tăng sản biểu mô có ranh giới rõ ràng với lớp tế bào hạt nổi bật và dày sừng á sừng, là tiền thân của ung thư biểu mô tế bào gai. Tổn thương này phát sinh từ quá trình

đáp ứng thích nghi tế bào trước các kích thích chấn thương và viêm mạn tính lặp đi lặp lại. Sự xuất hiện đồng thời của các đột biến gen *TP53* soma ở cả vùng dị sản và ung thư biểu mô tế bào gai kế cận đã minh chứng rõ ràng cho mối quan hệ tiền thân này.

2.2.2. Dạ dày

a) **Thống nhất khái niệm loạn sản dạ dày (Gastric Dysplasia):** Thay đổi căn bản trong chương này là việc bãi bỏ thuật ngữ “u tuyến” (adenomas) đối với các tổn thương dạng khối lồi niêm mạc dạ dày. Bản chất của các tổn thương này phát triển trên nền niêm mạc bị hủy hoại mạn tính (tương tự như loạn sản liên quan đến viêm đại tràng) chứ không phải phát sinh từ niêm mạc bình thường như u tuyến đại trực tràng lẻ tẻ. Do đó, các phân loại độc lập trước đây bao gồm loạn sản dạ dày, u tuyến kiểu ruột, và u tuyến kiểu dạ dày hiện được hợp nhất thành một phần duy nhất dưới danh pháp “Loạn sản dạ dày” nhằm bám sát hướng dẫn lâm sàng MAPS III [2].

b) **Tổn thương loạn sản ở dạ dày chưa nhiễm *Helicobacter pylori*:** Phân loại mới nhấn mạnh một thực thể loạn sản mới phát hiện ở những bệnh nhân chưa từng nhiễm *H. pylori*, thể hiện kiểu hình hố dạ dày (foveolar phenotype) đặc trưng với bề ngoài dạng quả mâm xôi. Đồng thời, các tổn thương sâu bên dưới lớp hố dạ dày bao gồm tân sinh tuyến oxyntic và u tuyến môn vị đã được tách biệt rõ ràng. Tách riêng các tổn thương sâu: Các tổn thương phát sinh bên dưới bề mặt hố dạ dày, bao gồm u tân sinh tuyến oxyntic (oxyntic gland neoplasms) và u tuyến môn vị (pyloric gland adenomas), hiện đã được tách thành các mục riêng biệt.

c) **U tuyến tuyến Oxyntic (Oxyntic gland adenoma**

- OGA): thực thể này được tinh chỉnh tiêu chuẩn chẩn đoán một cách nghiêm ngặt. OGA là một tổn thương nhỏ trong niêm mạc, bao gồm các tế bào có mức độ dị thường tế bào học nhẹ, biệt hóa chủ yếu thành tế bào chính (chief cells) và một phần nhỏ thành tế bào thành (parietal cells). Một mặt phân cách đẩy (pushing interface) với niêm mạc xung quanh và sự sai lệch vị trí kiểu sa trể (prolapse-type misplacement) là đặc trưng của OGA. Để tránh nhầm lẫn với ung thư biểu mô tuyến dạ dày kiểu tuyến đáy vị, việc sử dụng dấu ấn CyclinD1 (cho kết quả dương tính mạnh và lan tỏa trong OGA) được khuyến cáo như một công cụ phân biệt then chốt trên các mẫu sinh thiết nhỏ.

2.2.3. Ruột non và vùng bóng Vater:

a) **Phân tách cấu trúc giải phẫu học ruột non:** Do có sự khác biệt sâu sắc về đặc điểm dịch tễ, cấu trúc giải phẫu và hành vi sinh học, ruột non được chia dứt khoát thành hai phân đoạn độc lập: nhóm u vùng tá tràng - bóng Vater và nhóm u vùng hồi tràng - hồi tràng. á tràng (đặc biệt là bóng Vater) là vị trí có tần suất xuất hiện u tân sinh cao nhất và chia sẻ chung các phương pháp tiếp cận phẫu thuật. Ngược lại, các u ở hồi - hồi tràng có xu hướng chia sẻ đặc điểm với đại trực tràng nhưng ít gặp hơn và rất khó tiếp cận bằng nội soi chẩn đoán sớm. Các khối u ác tính có tỷ lệ lưu hành cao nhất ở ruột non trên thực tế là u di căn từ nơi khác đến, hiện được phân loại và trình bày chi tiết trong chương “Các khối u khác và di căn”.

b) **Bốn phân nhóm giải phẫu của ung thư biểu mô tuyến vùng bóng Vater:** Sự phức tạp về cấu trúc giải phẫu của vùng bóng Vater đã dẫn đến việc chia nhỏ các ung thư biểu mô tuyến tại đây thành 4 loại chính, có các kiểu biệt hóa và tiên lượng khác nhau.

STT	Phân nhóm	Đặc điểm Hình thái học & vị trí giải phẫu	Hồ sơ Tiên lượng
1	Ung thư biểu mô tuyến không thuộcbóngVater(Nonampullary adenocarcinoma)	Phát sinh từ niêm mạc tá tràng nằm cách xa lỗ bóng Vater, thường liên quan đến thành phần u tuyến	Tiên lượng tương đối tốt, tương đương nhóm 2 và 3
2	Ung thư biểu mô tuyến bóng Vater - tá tràng (Ampullary-duodenal adenocarcinoma)	Thường biểu hiện dưới dạng một khối sùi phát triển trên bề mặt tá tràng của bóng Vater, gây tắc nghẽn lỗ nhú	Tiên lượng tương đồng với nhóm ung thư tá tràng không thuộc bóng Vater
3	Ung thư biểu mô tuyến liên quan đến tân sinh nhú - ống trong bóng Vater (IAPN-associated adenocarcinoma)	Sự phát triển bên trong bóng Vater của một tổn thương tiền ung thư dạng nhú kết hợp với một ung thư biểu mô tuyến xâm lấn	Tiên lượng thuận lợi hơn rõ rệt so với nhóm xâm lấn sâu (nhóm 4)
4	Ung thư biểu mô ống bóng Vater (Ampullary ductal adenocarcinoma)	Phát triển trong bóng Vater và bắt nguồn từ các khối tân sinh trong biểu mô độ ác tính cao, thường phẳng và có kích thước vi thể, nằm ở các ống bóng Vater	Tiên lượng xấu nhất, có xu hướng xâm lấn sớm và hung hãn

2.2.4. Đại trực tràng và ống hậu môn:

a) **Các polyp răng cưa (Serrated polyps):** được giữ nguyên các tiêu chí chẩn đoán polyp răng cưa so với phiên bản trước và ghi nhận những khác biệt nhỏ về thuật ngữ được sử dụng trong thực hành lâm sàng và các tài liệu đã xuất bản: polyp tăng sản (hyperplastic polyps), tổn thương răng cưa không cuống (sessile serrated lesions - SSL) và u tuyến răng cưa truyền thống (traditional serrated adenomas - TSA). Các nhóm polyp răng cưa được thảo luận trong mỗi phần riêng, cho phép mở rộng về nội dung và minh họa tốt hơn, đồng thời vẫn làm nổi bật mối quan hệ và sự tiến hóa giữa các nhóm. Ngoài ra, bệnh đa polyp răng cưa (serrated polyposis) đã được chuyển từ chương các hội chứng di truyền về chương đại trực tràng do các nghiên cứu dài hạn chứng minh đột biến dòng mầm gen chỉ chiếm ~2% số ca, bản chất là hội chứng đột biến soma lẻ tẻ, chứ không phải do di truyền (non-germline).

b) **Polyp đại trực tràng kích thước lớn:** Đối với khái niệm “polyp hỗn hợp” trước đây, phiên bản 6 bổ sung thực thể TSA đi kèm loạn sản thông thường (độ thấp hoặc độ cao dựa trên đặc điểm nhân tế bào) song song với tổn thương SSL đi kèm loạn sản thông thường đã có. Bất kỳ polyp tuyến nào ghi nhận thành phần TSA, dù ở tỷ lệ nhỏ, đều phải được phân loại theo danh pháp mới này vì nó đại diện cho một con đường tiến triển sinh học riêng biệt.

c) Các thực thể mới:

i) **Ung thư biểu mô trong niêm mạc (Intramucosal carcinoma):** Được định nghĩa là tình trạng các tế bào u xâm lấn rõ ràng nhưng hoàn toàn giới hạn trong lớp đệm (lamina propria) của niêm mạc. WHO nhấn mạnh chẩn đoán này chỉ được đặt ra trên các mẫu bệnh phẩm cắt polyp hoặc phẫu thuật đại thể, tuyệt đối không chẩn đoán trên mẫu sinh thiết nhỏ. Thực thể này có tần suất rất thấp (< 0,1%), liên quan mạnh đến các hội chứng ung thư di truyền nhưng nguy cơ di căn hạch gần như bằng không.

ii) **Ung thư biểu mô tuyến dạng ống - tuyến độ thấp (Low-grade tubuloglandular adenocarcinoma):** Khối u xâm lấn bởi các tuyến biệt hóa tốt, sắp xếp lộn xộn mà không có phản ứng mô đệm, thường liên quan đến bệnh viêm ruột. Tổn thương có thể phát sinh từ chứng loạn sản thông thường hoặc loạn sản liên quan đến viêm đại tràng, thường có biểu hiện của CK7 và phổ biến các đột biến *IDH1* soma.

iii) **Ung thư biểu mô tuyến giống phức hợp tuyến lymphô (Lymphoglandular complex-like adenocarcinoma):** Đặc trưng bởi các phức hợp tuyến bạch huyết kèm phản ứng mô đệm và hoại tử, thường được phát hiện ở giai đoạn sớm qua các chương trình tầm soát. Trước đây được biết đến

trong các tài liệu cũ với tên gọi “ung thư biểu mô dạng vòm” (dome carcinoma) hoặc “ung thư biểu mô mô bạch huyết liên quan đến ruột”.

d) Cập nhật Phân độ Ung thư biểu mô Đại trực tràng

Hệ thống phân độ mô học đối với ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng được tinh chỉnh lại với độ phân giải và tính nhất quán cao hơn, dựa trên việc đánh giá sự hình thành tuyến ở thành phần khối u biệt hóa kém nhất, thay vì dựa vào các đặc điểm tế bào học. Khối u được phân loại là độ ác tính cao khi chứa ít nhất một ổ không có sự hình thành tuyến trên một vi trường ở độ phóng đại lớn. Bất kỳ khối u nào không có ổ này sẽ được báo cáo là độ ác tính thấp.

Lưu ý chẩn đoán: Không nên đánh giá phân độ tại vùng bờ xâm lấn. Ngoài ra, cấu trúc dạng sàng vẫn được xem là một dạng biệt hóa tuyến và không biểu thị hình thái độ ác tính cao.

e) **Hệ thống thuật ngữ tân sinh được đồng bộ hóa với hệ thống LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) dựa trên mối tương quan với virus gây u nhú ở người (HPV):** Đối với các tổn thương tiền ung thư không xâm lấn, thuật ngữ tổn thương trong biểu mô gai (squamous intraepithelial lesion - SIL) đã được áp dụng nhằm hài hòa với cách phân loại các tổn thương ở đường sinh dục. Theo đó, các tổn thương trong biểu mô gai (SIL) cũng áp dụng hệ thống phân độ hai cấp:

i) **Tổn thương trong biểu mô gai độ thấp (LSIL):** Bao gồm những tổn thương trước đây từng được phân loại là loạn sản nhẹ, tân sinh trong biểu mô hậu môn độ I (AIN I), ASIL và sùi mào gà (condyloma acuminatum). Các nốt sùi mào gà hậu môn cần được lấy mẫu lưỡng vì chúng có thể chứa đồng thời cả LSIL và HSIL do bệnh nhân nhiễm nhiều type HPV cùng lúc.

ii) **Tổn thương trong biểu mô gai độ cao (HSIL):** Bao gồm các tổn thương trước đây được phân loại là loạn sản vừa, loạn sản nặng, AIN II, AIN III, ung thư biểu mô tại chỗ (carcinoma in situ), bệnh Bowen và sẩn dạng Bowen (Bowenoid papulosis). Nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn p16 thường cho kết quả dương tính lan tỏa, giúp phân biệt hiệu quả HSIL với các thay đổi tế bào do phản ứng thông thường.

iii) **Tân sinh trong biểu mô hậu môn (AIN) không liên quan đến HPV:** mặc dù phần lớn các ca AIN có liên quan đến tình trạng nhiễm HPV, phiên bản thứ 6 đã chính thức ghi nhận thêm các nhóm phụ phát sinh hoàn toàn độc lập với HPV. Về mặt đặc điểm phân tử, những tổn thương này tương tự như tân sinh trong biểu mô ở âm hộ và hiện được phân loại phụ thành hai nhóm: loại mang đột biến gen *TP53*

(TP53-mutant) hoặc loại TP53 kiểu hoang dã (TP53-wild type).

2.2.5. Ruột thừa

a) Phân định rạch rời bản chất lành - ác của u biểu mô: Nhằm loại bỏ các vùng xám chẩn đoán trước đây, chương ruột thừa thiết lập một ranh giới rõ ràng dựa trên nguy cơ lan tràn khoang phúc mạc:

i) Nhóm lành tính: Bao gồm tổn thương răng cưa, u tuyến ruột thừa thông thường (giống u tuyến đại trực tràng) và sự khôi phục của thuật ngữ U tuyến nhầy (mucinous adenoma). U tuyến nhầy được định nghĩa là lớp biểu mô tân sinh tiết nhầy dạng vòng, khu trú hoàn toàn trong lớp niêm mạc và được bao bọc bởi lớp cơ niêm nguyên vẹn. Thực thể này được khẳng định là lành tính và khỏi hoàn toàn sau phẫu thuật cắt ruột thừa đơn thuần.

ii) Nhóm ác tính: Bao gồm tân sinh nhầy ruột thừa (appendiceal mucinous neoplasms - AMNs), ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinomas) và ung thư biểu mô tế bào đài (goblet cell adenocarcinomas). Việc xếp chúng vào nhóm ác tính phản ánh khả năng lan rộng và di căn của các khối u này trong một số trường hợp nhất định, gây ra hội chứng u nhầy giả phúc mạc (pseudomyxoma peritonei) và diễn tiến thành ung thư biểu mô nhầy phúc mạc (mucinous carcinoma peritonei). Mục di căn phúc mạc hiện nay cũng đã được chia nhỏ và có một phần riêng biệt dành cho các AMN di căn nhằm nhấn mạnh vai trò của chúng trong hội chứng lâm sàng này.

2.2.6. Gan - Mật - Tụy

a) U tuyến tế bào gan (HCA): hiện là một dạng tân sinh được phân loại phụ gần như hoàn toàn về mặt hình thái và phân tử. Phiên bản lần thứ 6 đã bổ sung thêm một phân nhóm mới mang tên “U tuyến tế bào gan liên quan đến Sonic Hedgehog (shh-HCA)”, bên cạnh các phân nhóm đã được phân loại trước đó (như H-HCA, IHCA, B-HCA và B-IHCA). Phân nhóm shh-HCA được cấu tạo từ các tế bào gan nhỏ, lành tính và chiếm khoảng 5 - 10% tổng số các ca mắc HCA. Khối u này đặc trưng bởi sự kích hoạt của con đường tín hiệu sonic hedgehog, nguyên nhân thường là do các mất đoạn nhỏ trên soma của gen *INHBE* dẫn đến sự dung hợp gen *INHBE-GLI1*. Phân nhóm này có đặc tính lâm sàng cực kỳ quan trọng là có nguy cơ xuất huyết cao dẫn đến biến chứng cấp tính, dù nguy cơ ác tính hóa không đáng kể.

b) Phân tách dứt khoát hai thực thể đường mật trong gan (Intrahepatic Cholangiocarcinoma - ICCA): được đề xuất từ phiên bản 5, nay đã được hiện thực hóa: Ung thư biểu mô đường mật trong gan được chia thành hai thực thể bệnh lý riêng biệt là ICCA ống nhỏ (SD-ICCA) và ICCA ống lớn (LD-ICCA). Hai thực

thể này hoàn toàn khác biệt từ căn nguyên, cơ chế bệnh sinh, hình thái đại vi thể cho đến hồ sơ phân tử và đích nhắm điều trị.

c) Tái cấu trúc danh pháp tổn thương tiền ung thư túi mật và đường mật ngoài gan: Các tổn thương trong biểu mô tạo khối, không xâm lấn ở túi mật được gọi chung là tân sinh trong túi mật (ICNs) và chia thành hai phân nhóm là tân sinh nhú trong túi mật (intracholecystic papillary neoplasm - ICPN) và tân sinh dạng ống trong túi mật (intracholecystic tubular neoplasm - ICTN) để đồng bộ với tuyến tụy. Đáng chú ý, “u tuyến ống môn vị” (pyloric gland adenoma) của túi mật trước đây nay đã được đổi tên thành kiểu dạ dày của tân sinh nhú trong túi mật (gastric subtype of ICPN). Tại đường mật ngoài gan, các tổn thương trong ống được định danh cụ thể thành ba thực thể riêng biệt: bao gồm: tân sinh nhú trong ống mật (IPNB), tân sinh ống-nhú trong ống (intraductal tubulopapillary neoplasms - ITPN; các cấu trúc ống nằm sát nhau, không tiết nhầy, độ ác tính cao; có nguy cơ cao tiến triển thành ung thư biểu mô, nhưng bệnh nhân có thời gian sống sót tương đối tốt), và tân sinh nhú tế bào ưa axit trong ống (intraductal oncocytic papillary neoplasm - IOPN; tương đối hiếm gặp và mang lại kết quả trung bình một khi đã tiến triển thành ung thư biểu mô).

d) Thay đổi căn bản trong bệnh lý tụy

i) Biến đổi nang tuyến nang (Acinar cystic transformation): Tổn thương này hiện được xác định là một tổn thương nang không tân sinh (non-neoplastic). Do đó, nó không còn được đưa vào bảng phân loại khối u của WHO nữa.

ii) Nang nhầy đơn giản (Simple mucinous cyst): một tổn thương nang tân sinh (neoplastic) mới. Đây là một tổn thương tạo khoang, không xâm lấn (kích thước > 1 cm), bao gồm lớp biểu mô kiểu dạ dày, không có cấu trúc nhú và không có chất đệm kiểu buồng trứng (ovarian-type stroma). Dù có tiềm lượng tốt khi chưa có loạn sản, việc phát hiện các đột biến soma (như *KRAS*, *BRAF*, *TP53*, *SMAD4*) chứng minh đây là một tổn thương tiền thân tiềm năng của ung thư biểu mô tuyến ống tụy.

e) Hệ thống phân độ hai cấp các tổn thương tiền ung thư ở mật - tụy: được phân thành độ ác tính thấp (low-grade) và độ ác tính cao (high-grade). Cụ thể, các tổn thương trước đây được phân loại là loạn sản độ thấp và độ trung bình nay đã được gộp chung lại thành độ ác tính thấp.

2.3. Các chương chuyên biệt tái cấu trúc [3, 4, 6, 7]

2.3.1. Khối u trung mô (Mesenchymal tumours)

Chương này được thiết kế đồng bộ với hệ thống

phân loại Phần mềm và Xương của WHO. Các khối u có đặc điểm sinh học giống nhau ở nhiều cơ quan (như u sợi đơn độc) được đưa vào phần tổng quan chung nhằm tránh lặp lại thông tin.

a) Định chính bản chất polyp sợi biểu mô thực quản: Một bước tiến lớn là việc WHO khẳng định các tổn thương trước đây được chẩn đoán là “polyp sợi biểu mô khổng lồ ở thực quản và hạ họng” bản chất thực sự là các sarcoma mỡ (liposarcomas).

b) Sarcoma có sắp xếp lại gen NUT (NUT-rearranged sarcoma): Chính thức được ghi nhận là một thực thể u nguyên phát hung hãn ở đường tiêu hóa, có đặc điểm hình thái đa dạng và được chẩn đoán xác định dựa trên sự tái sắp xếp.

c) U mô đệm đường tiêu hóa thiếu hụt SDH (SDH-deficient GIST): Được tách thành một mục riêng biệt và công nhận là thực thể độc lập. Khối u này đặc trưng bởi tình trạng mất hoạt tính của phức hợp ty thể II (enzyme succinate dehydrogenase), biểu hiện hình thái tế bào dạng biểu mô đặc thù, có xu hướng đa ổ và liên quan mật thiết đến các hội chứng di truyền.

d) Gộp nhóm tân sinh u biến đổi GLI1: Thực thể u nguyên bào dạ dày (gastroblastoma) - một u hai pha (spindle cell và epithelial cell) độ ác tính thấp mang đột biến dung hợp *GLI1* - hiện đã được chuyển từ chương biểu mô sang chương trung mô. Do các tổn thương mang biến đổi gen tương tự được tìm thấy ở ruột non, thực quản và gan, WHO đã gộp tất cả dưới thuật ngữ chung là “Tân sinh u biến đổi *GLI1*” (*GLI1*-altered neoplasms).

2.3.2. Các u hệ tạo máu và lympho (Hematolymphoid tumours)

Được biên soạn dựa trên sự phối hợp với tập WHO Hematopathology (phiên bản 5). Để tránh làm quá tải bản báo cáo tiêu hóa, các thực thể u tạo máu được lọc kỹ dựa trên 3 tiêu chí cốt lõi: (1) chỉ phát sinh đặc hiệu tại hệ tiêu hóa, (2) có tính hướng động (tropism) đặc biệt với ống tiêu hóa, và (3) có tần suất xâm lấn đường tiêu hóa cao trong thực tế lâm sàng.

2.3.3. Khối u thần kinh nội tiết (Neuroendocrine neoplasms - NENs)

Toàn bộ NENs của hệ tiêu hóa được tập hợp về một chương riêng biệt để đảm bảo tính nhất quán danh pháp xuyên suốt các hệ cơ quan.

a) Tiêu chuẩn xác nhận biệt hóa thần kinh nội tiết: Bắt buộc phải có sự biểu hiện dương tính của ít nhất hai dấu ấn thần kinh nội tiết (ưu tiên Chromogranin A, Synaptophysin, và INSM1). Dấu ấn CD56 chính thức bị loại bỏ khỏi tiêu chuẩn chẩn đoán do độ đặc hiệu quá thấp.

b) Ứng dụng kỹ thuật số và quy tắc phân độ (grading): WHO khuyến khích ứng dụng các phần mềm phân tích hình ảnh kỹ thuật số (Digital image analysis) để định lượng chính xác chỉ số tăng sinh tế bào Ki67 (đếm tối thiểu 500 tế bào u ở vùng hot spot). Trong trường hợp có sự mâu thuẫn giữa phân độ theo số lượng phân bào (tính trên diện tích vùng 2 mm²), khối u sẽ được gán cho phân độ cao hơn.

c) Bắt buộc báo cáo yếu tố hoại tử u: Sự hiện diện hay vắng mặt của tình trạng hoại tử u thực sự (loại trừ hoại tử do nhồi máu) bắt buộc phải được ghi nhận song song với phân độ mô học trong tất cả các NET (ví dụ: “NET G2 dương tính với hoại tử khối u”) nhằm tích lũy dữ liệu tiên lượng cho các phiên bản tiếp theo. Riêng đối với U thần kinh nội tiết tuyến tụy (PanNETs), phân độ G2 được chia nhỏ một cách thực tiễn thành G2A (Ki67 từ 3% đến < 10%) và G2B (Ki67 từ 10% đến ≤ 20%) do có sự khác biệt rõ rệt về hành vi lâm sàng.

d) Bổ sung thêm 2 phân nhóm mới cho khối u thần kinh nội tiết tế bào giống enterochromaffin (ECL-cell NETs) ở dạ dày, bên cạnh 3 loại đã biết:

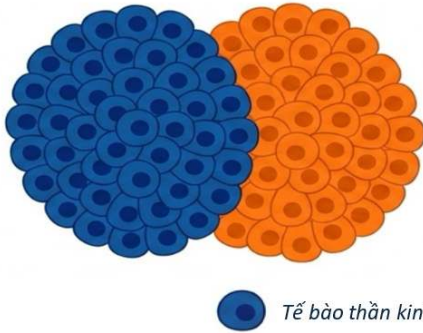
i) NET loại 4 (Type 4 ATP4A mutation-associated ECL-cell NET): Liên quan đến đột biến bất hoạt gen *ATP4A*, làm suy giảm sản xuất axit dạ dày và kéo theo sự gia tăng sản xuất gastrin. Bệnh nhân thường có tình trạng tăng gastrin máu nghiêm trọng, tăng sản tế bào thành rõ rệt và xuất hiện nhiều khối u NET ở dạ dày.

ii) NET loại 5 (Type 5 PPI-related ECL-cell NET): Khối u xuất hiện ở những bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) trong thời gian dài và có liên quan đến tình trạng tăng gastrin máu. Chúng có thể đa ổ, kèm theo tình trạng tăng sản tế bào thành và tế bào ECL.

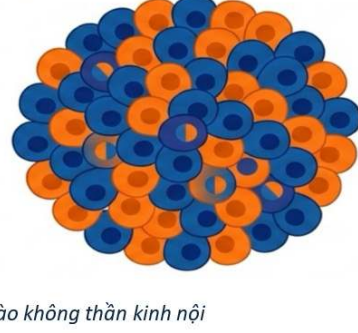
e) Thiết lập thực thể ung thư biểu mô dạng lưỡng tiết (Amphicrine-like carcinoma - ALC): một nhóm tân sinh có sự phân hóa kép (kết hợp giữa thần kinh nội tiết và không thần kinh nội tiết), các tế bào u mang hai đặc điểm biệt hóa này nằm đan xen chặt chẽ với nhau, hoặc thậm chí trên cùng một tế bào thể hiện cả hai kiểu biệt hóa. Hoàn toàn khác biệt với MiNENs (khối u hỗn hợp thần kinh nội tiết - không thần kinh nội tiết) có các vùng hoặc nốt tế bào cấu trúc tách biệt rõ ràng giữa hai thành phần (hình 1).

i) Tiêu chuẩn chẩn đoán: Để chẩn đoán ALC, cần có bằng chứng hình thái học của sự biệt hóa thần kinh nội tiết ở ≥ 30% tế bào khối u, và phải được xác nhận bằng hóa mô miễn dịch (dương tính ít nhất hai dấu ấn thần kinh nội tiết).

U hỗn hợp thần kinh nội tiết và không thần kinh nội tiết



Ung thư biểu mô dạng lưỡng tiết



Hình 1. Trong các khối u hỗn hợp thần kinh nội tiết và không thần kinh nội tiết (MiNEN, A), các vùng thần kinh nội tiết và không thần kinh nội tiết tạo thành các nốt hoặc vùng riêng biệt về mặt hình thái. Ngược lại, trong ung thư dạng lưỡng tiết (ALC, B), các tế bào thần kinh nội tiết và không thần kinh nội tiết được trộn lẫn mật thiết với nhau trong toàn bộ khối u

ii) Phân giai đoạn: do bản chất là ung thư biểu mô, chúng được phân giai đoạn theo các hệ thống TNM áp dụng cho ung thư biểu mô tương ứng chứ không phải áp dụng theo hệ thống của NET.

2.3.4. Khối u di căn và ung thư biểu mô chưa rõ nguyên phát (CUP)

a) Các khối u di căn đến hệ tiêu hóa: chia thành ba phần chính bao gồm: di căn gan (liver metastases), di căn phúc mạc (peritoneal metastases), di căn đến các vị trí khác của hệ tiêu hóa (metastases to other digestive system sites). Di căn phúc mạc (peritoneal metastases) được phân chia rõ ràng hơn thành hai nhóm: khối u di căn không từ ruột thừa (metastatic non-appendiceal tumours) và tân sinh nhầy ruột thừa di căn (metastatic appendiceal mucinous neoplasms - AMNs), nhấn mạnh rằng mặc dù khối u ruột thừa ít khi là nguyên nhân gây di căn phúc mạc nói chung, nhưng AMNs lại là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra hội chứng lâm sàng đặc trưng gọi là u giả nhầy phúc mạc (pseudomyxoma peritonei).

b) Ung thư biểu mô chưa rõ nguyên phát (Carcinoma of unknown primary - CUP) được định nghĩa là một bệnh lý ác tính biểu mô di căn mà vị trí khối u nguyên phát không thể xác định được dù bệnh nhân đã trải qua quá trình kiểm tra toàn diện về lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh (bao gồm cả các xét nghiệm hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử). Khối u CUP có thể được chia thành nhóm có nguồn gốc từ bên trong hoặc bên ngoài đường tiêu hóa. Thực thể này được chia thành hai nhóm chiến lược dựa trên hồ sơ hóa mô miễn dịch và phân tử:

i) Phân nhóm thuận lợi (favorable group): Điển hình là phân nhóm “giống đại trực tràng” (Colon-like subtype), được xác định bởi kiểu hình miễn dịch dương tính với CDX2 và CK20, âm tính với CK7 (hoặc thể hiện một hồ sơ phân tử tương tự như ung thư

đại trực tràng). Phân nhóm này sẽ được hưởng lợi rất lớn từ các phác đồ hóa trị liệu trúng đích đặc hiệu cơ quan.

ii) Nhóm không thuận lợi: hồ sơ phân tử hỗn hợp, hiện chưa có phác đồ điều trị chuẩn hóa.

2.3.5. Ung thư biểu mô không biệt hóa (Undifferentiated carcinoma)

Thuật ngữ cũ “Ung thư biểu mô có thành phần dạng sarcom” (carcinoma with sarcomatoid components) từ phiên bản thứ 5 nay đã được thay thế bằng thuật ngữ “Ung thư biểu mô có sự biệt hóa trung mô” (carcinoma with mesenchymal differentiation) để phản ánh đúng hơn bản chất chuyển đổi biểu mô-trung mô. Ung thư biểu mô không biệt hóa bao gồm các khối u ở bất kỳ vị trí nào trong đường tiêu hóa bị thiếu đi các đặc điểm rõ ràng về mặt vi thể hoặc hóa mô miễn dịch của sự biệt hóa dạng gai, dạng tuyến hay dạng thần kinh nội tiết.

Danh mục này cũng được mở rộng để bao gồm một nhóm riêng biệt đặc trưng bởi sự thiếu hụt phức hợp tái cấu trúc nhiễm sắc thể *SWI/SNF* (bao gồm các đột biến ở gen *ARID1A*, *SMARCA2*, *SMARCA4* và *SMARCB1*).

3. Ý NGHĨA THỰC HÀNH GIẢI PHẪU BỆNH TẠI VIỆT NAM

Phân loại Khối u hệ tiêu hóa Phiên bản lần thứ 6 mang lại những cơ hội chuẩn hóa to lớn, nhưng đồng thời cũng đặt ra những thách thức kỹ thuật và vận hành không nhỏ đối với hệ thống giải phẫu bệnh tại Việt Nam:

3.1. Thách thức về khoảng cách nguồn lực và công nghệ phân tử

Sự tích hợp sâu sắc của các dấu ấn phân tử (như dung hợp gen *GLI1*, mất biểu hiện phức hợp tái cấu trúc nhiễm sắc thể *SWI/SNF*, đột biến *INHBE-GLI1*

trong shh-HCA, hoặc hồ sơ phân tử trong chẩn đoán CUP) tạo ra một khoảng cách lớn về năng lực chẩn đoán giữa các trung tâm y tế. Tại Việt Nam, ngoại trừ một số ít hệ thống bệnh viện lớn và tuyến trung ương có năng lực thực hiện giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) và các kỹ thuật lai tại chỗ (FISH), phần lớn các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh tuyến tính và bệnh viện chuyên khoa vẫn phụ thuộc hoàn toàn vào nhuộm H&E kinh điển và các panel hóa mô miễn dịch cơ bản. Việc thiếu hụt các marker phân tử tiên tiến có thể làm gia tăng tỷ lệ các ca bị bỏ sót hoặc phải chấp nhận chẩn đoán ở mức độ hình thái học chung chung (như ung thư biểu mô không biệt hóa thay vì xác định phân nhóm thiếu hụt SWI/SNF).

3.2. Thách thức kỹ thuật trong việc chuẩn hóa đơn vị đếm phân bào:

Việc chuyển đổi bắt buộc từ đơn vị “phân bào/HPF” sang “phân bào/mm²” yêu cầu một sự thay đổi nghiêm túc trong quy trình vận hành tiêu chuẩn (SOP) tại các phòng xét nghiệm. Các bác sĩ giải phẫu bệnh Việt Nam cần phải thực hiện đo đạc, tính toán lại đường kính vi trường của thị kính (Field Number - FN) trên từng kính hiển vi cụ thể đang sử dụng để thiết lập bảng quy đổi số lượng phân bào sang diện tích 1 mm² hoặc 2 mm² chuẩn xác. Nếu vẫn duy trì thói quen đếm theo số quang trường (HPF) mà không hiệu chuẩn diện tích, nguy cơ phân độ sai lệch là rất cao, ảnh hưởng trực tiếp đến chiến lược điều trị của bác sĩ lâm sàng.

Nút thắt trong việc triển khai Trí tuệ nhân tạo (AI) đếm phân bào: Mặc dù việc chuyển đổi đơn vị đếm sang mm² mở ra cơ hội lý tưởng để ứng dụng bệnh học kỹ thuật số (Digital Pathology) và AI nhằm tự động hóa việc đếm phân bào, thực tiễn triển khai tại Việt Nam đang gặp 3 rào cản lớn:

a) Thứ nhất (hạ tầng thiết bị): Việc ứng dụng AI đòi hỏi đầu tư các hệ thống máy quét tiêu bản toàn bộ (Whole Slide Imaging - WSI) đắt đỏ cùng máy chủ lưu trữ dữ liệu khổng lồ, điều gần như bất khả thi đối với ngân sách của đa số bệnh viện hiện nay.

b) Thứ hai (khác biệt tiền phân tích): Quy trình cố định mô và kỹ thuật nhuộm H&E tại Việt Nam chưa được chuẩn hóa đồng bộ giữa các cơ sở. Các mô hình AI thương mại phần lớn được huấn luyện trên tập dữ liệu chuẩn của phương Tây. Khi áp dụng vào tiêu bản thực tế tại nước ta, AI rất dễ bị “đánh lừa”, thường xuyên nhận diện nhầm các mảnh vỡ tế bào chết (apoptotic bodies), nhân đông (pyknotic nuclei), hoại tử, hoặc xáo ảnh do ép dập mô (crush artifacts) thành các tế bào đang phân chia, dẫn đến kết quả đếm bị dương tính giả (overestimation).

c) Thứ ba (nhân quan lâm sàng): Thuật toán AI hiện tại vẫn gặp khó khăn trong việc tự động quét

và lựa chọn chính xác các vùng “hot spot” (vùng bờ u đang hoạt động mạnh nhất, có ý nghĩa đại diện nhất). Do đó, AI chỉ có thể đóng vai trò hỗ trợ (co-pilot) tại vùng vi trường đã được bác sĩ khoanh vùng trước, chứ chưa thể thay thế hoàn toàn nhãn quan của một nhà giải phẫu bệnh giàu kinh nghiệm.

3.3. Cơ hội tự động hóa và thiết kế hệ thống báo cáo kết quả (LIS)

Yêu cầu tích hợp bộ dữ liệu cốt lõi của ICCR vào báo cáo giải phẫu bệnh buộc các phòng xét nghiệm phải cải tổ hệ thống nhập liệu. Đây là cơ hội lớn để thúc đẩy chuyển đổi số trong y khoa. Việc phát triển và ứng dụng các cơ sở dữ liệu linh hoạt, có khả năng cá nhân hóa cao và hỗ trợ danh pháp song ngữ (Anh - Việt) sẽ là chìa khóa giải bài toán quản lý dữ liệu. Một hệ thống phần mềm LIS được thiết kế thông minh, tự động hóa quy trình kết xuất báo cáo theo khung chuẩn của ICCR không chỉ giúp các bác sĩ giải phẫu bệnh tiết kiệm thời gian, giảm thiểu các sai sót sao chép thủ công mà còn chuẩn bị sẵn sàng cấu trúc dữ liệu sạch để tích hợp các thuật toán trí tuệ nhân tạo (AI) trong phân tích hình ảnh và thống kê dịch tễ học.

3.4. Tầm ảnh hưởng đến chiến lược điều trị lâm sàng tại Việt Nam

Sự thay đổi điều chỉnh danh pháp có tác động trực tiếp đến việc tối ưu hóa phác đồ điều trị, giúp giảm gánh nặng chi phí và biến chứng cho bệnh nhân:

a) **Tránh điều trị quá mức:** Việc khẳng định u sùi khổng lồ ống hậu môn (giant condyloma) hoàn toàn lành tính và độc lập với ung thư dạng nhú, hoặc xác lập tiêu chuẩn lành tính tuyệt đối của u tuyến nhầy ruột thừa (mucinous adenoma) giới hạn trong niêm mạc sẽ giúp các bác sĩ ngoại khoa tự tin thực hiện phẫu thuật bảo tồn (như cắt ruột thừa đơn thuần), tránh các cuộc đại phẫu cắt đại tràng hoặc cắt bỏ rộng vùng hậu môn trực tràng không cần thiết cho bệnh nhân.

b) **Định hướng y học chính xác:** Việc phân loại dứt khoát ung thư đường mật trong gan thành hai thực thể ống lớn và ống nhỏ, hoặc nhận diện phân nhóm CUP “giống đại trực tràng” thuận lợi thông qua panel IHC cơ bản (CDX2, CK20, CK7) giúp các bác sĩ ung bướu tại Việt Nam nhanh chóng đưa ra phác đồ hóa trị và liệu pháp nhắm trúng đích tối ưu, mở ra cơ hội sống sót cao hơn cho người bệnh ngay tại các cơ sở y tế trong nước.

4. KẾT LUẬN

Bảng phân loại khối u hệ tiêu hóa WHO lần thứ 6 đánh dấu sự chuyển dịch tư duy mang tính bước ngoặt: từ “quan sát hình thái” đơn thuần sang “phân tích hệ thống”. Việc tích hợp sâu sắc dữ liệu phân tử và chuẩn hóa thuật ngữ không chỉ giúp giải mã

các giới hạn chẩn đoán cũ, mà còn tạo tiền đề vững chắc cho kỷ nguyên trí tuệ nhân tạo (AI) và y học chính xác. Mặc dù việc ứng dụng toàn diện tại Việt Nam còn gặp nhiều rào cản về nguồn lực công nghệ cao, việc chủ động cập nhật các thay đổi cốt lõi, hiệu chuẩn tốt các công cụ hình thái học kinh điển, số hóa hệ thống trả kết quả và tối ưu hóa nguồn lực sẽ giúp ngành Giải phẫu bệnh Việt Nam theo kịp chuẩn mực quốc tế, nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân ung thư hệ tiêu hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arends MJ, Esposito I, Gill AJ, Hruban RH, Khoury JD, Kojima M, et al. Changes in the 6th edition of the World Health Organization classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2026. doi:10.1111/his.70116.
2. Dinis-Ribeiro M, Libânio D, Uchima H, Spaander MCW, Bornschein J, Matysiak-Budnik T, et al. Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) and European Society of Pathology (ESP) Guideline update 2025. *Endoscopy*. 2025 May;57(5):504-554. doi: 10.1055/a-2529-5025.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO Classification of Tumours; Vol. 1). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/31>.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. 6th ed. [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2025. (WHO Classification of Tumours; Vol. 1). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/72>.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Genetic tumour syndromes. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/67>.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. 5th ed. [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO Classification of Tumours; Vol. 11). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>.
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. 5th ed. [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO Classification of Tumours; Vol. 3). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/33>.