

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN VĂN TÌNH

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ ỨNG DỤNG PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ
TUYẾN PHẾ QUẢN THEO HIỆP HỘI NGHIÊN CỨU
UNG THƯ PHỔI QUỐC TẾ 2011**

Chuyên ngành: Nội Hô hấp

Mã số : 62720144

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Ngô Quý Châu
2. PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng

HÀ NỘI – 2018

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi vô cùng biết ơn sự quan tâm, giúp đỡ của các thầy cô, gia đình, bạn bè, đồng nghiệp và tập thể cơ quan – những người đã luôn sát cánh cùng tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành đề tài:

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

Ban giám hiệu, phòng đào tạo sau đại học, bộ môn Nội tổng hợp Trường đại học Y Hà Nội.

Ban Giám đốc, Bệnh viện Bạch Mai

Ban Giám đốc và tập thể cán bộ nhân viên Trung tâm Hô hấp, Trung tâm Giải phẫu bệnh, Trung Tâm Y học hạt nhân và ung bướu – Bệnh viện Bạch Mai.

Đảng ủy, ban Giám đốc, lãnh đạo các khoa phòng cùng tập thể đồng nghiệp công tác tại Bệnh viện 74 Trung ương.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin được gửi tới các Thầy Cô:

- GS.TS. Ngô Quý Châu, Phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Giám đốc Trung Tâm Hô hấp, Trưởng Bộ môn Nội Tổng hợp – Trường Đại học Y Hà Nội, Chủ tịch Hội Hô hấp Việt Nam, người Thầy đã tận tình giúp đỡ và trực tiếp hướng dẫn tôi hoàn thành luận án này.

- PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng, Nguyên Giám đốc trung tâm Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai, nguyên Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh – Trường Đại học Y Hà Nội, người Thầy đã tận tình giúp đỡ và hướng dẫn trực tiếp để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Thầy, Cô trong quá trình học tập đã tận tình dạy dỗ, truyền đạt y thuật và y đức, Các Thầy, Cô trong các Hội đồng đánh giá luận án đã tận tình đóng góp những ý kiến quý báu để tôi sửa chữa và hoàn thành tốt hơn luận án.

Xin được gửi lời cảm ơn tới những bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã tin tưởng chúng tôi trong quá trình khám, chẩn đoán và điều trị.

Cuối cùng tôi xin cảm ơn gia đình, nguồn động viên tinh thần lớn nhất để giúp tôi vượt qua mọi khó khăn để vững tâm học tập và nghiên cứu.

Một lần nữa xin được trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 22 tháng 08 năm 2018

Học viên

Nguyễn Văn Tình

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Văn Tình, nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội hô hấp, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Ngô Quý Châu và Thầy PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng.
 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.
- Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 22 tháng 08 năm 2018

Người viết cam đoan

Nguyễn Văn Tình

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

ATS	American thoracic society (Hội lồng ngực Mỹ)
BN	Bệnh nhân
CLVT	Cắt lớp vi tính
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Yếu tố tăng trưởng biểu bì)
ERS	European respiratory society Hội Hô hấp Châu Âu
HMMD	Hóa mô miễn dịch
MBH	Mô bệnh học
IASLC	International association for the study of lung cancer (Hiệp hội nghiên cứu ung thư phổi Quốc Tế)
TKNT	Thần kinh nội tiết
UTBM	Ung thư biểu mô
UTBMTBN	Ung thư biểu mô tế bào nhỏ
UTBMTBV	Ung thư biểu mô tế bào vảy
UTBMTKBN	Ung thư biểu mô không tế bào nhỏ
UTMBT	Ung thư biểu mô tuyến
WHO	World Health Organization (Tổ chức y tế Thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ PHỔI.....	3
1.1.1. Tình hình ung thư phổi trên thế giới.....	3
1.1.2. Tình hình ung thư phổi tại Việt Nam.....	3
1.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI.....	4
1.2.1. Triệu chứng phế quản.....	4
1.2.2. Hội chứng nhiễm trùng phế quản - phổi.....	5
1.2.3. Các dấu hiệu liên quan với sự lan toả tại chỗ và vùng của khối u..	5
1.2.4. Dấu hiệu toàn thân.....	7
1.2.5. Triệu chứng di căn của ung thư.....	7
1.2.6. Các hội chứng cận ung thư.....	8
1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CẬN LÂM SÀNG TRONG CHẨN ĐOÁN UTP..	9
1.3.1. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh.....	9
1.3.2. Nội soi phế quản.....	19
1.3.3. Phương pháp sinh thiết phổi xuyên thành ngực.....	20
1.3.4. Các phương pháp khác.....	20
1.4. UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHẾ QUẢN.....	21
1.4.1. Tần suất của UTBMTPQ.....	21
1.4.2. Lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh của UTBMTPQ.....	21
1.4.3. Một số đột biến gen trong UTBMT liên quan đến điều trị đích...	23
1.5. PHÂN LOẠI UTBMT THEO IASLC/ATS/ERS NĂM 2011.....	26
1.5.1. Cơ sở của sự phân loại.....	26
1.5.2. Các kỹ thuật giải phẫu bệnh trong chẩn đoán MBH UTBMT.....	27

1.5.3. Phân loại mô bệnh học UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011, WHO 2015 cho sinh thiết nhỏ và ý nghĩa lâm sàng	32
1.5.4. Tương quan lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, sinh học phân tử và phân tít MBH của UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011	34
1.5.5. Khuyến nghị của IASLC/ATS/ERS 2011 cho chẩn đoán trên sinh thiết nhỏ	36
1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ PHÂN LOẠI UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN THEO PHÂN LOẠI IASLC/ATS/ERS NĂM 2011	36
1.6.1. Trên Thế giới.....	36
1.6.2. Tại Việt Nam.....	37
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	39
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	39
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	39
2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu	40
2.2.3. Các chỉ số và biến số nghiên cứu	40
2.2.4. Tiến trình nghiên cứu.....	42
2.2.5. Xử lý số liệu	57
2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	57
2.4. SƠ ĐỒ MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	59
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	59
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới.....	59
3.1.2. Tiền sử và mức độ hút thuốc.....	60
3.1.3. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh	61

3.1.4. Triệu chứng lâm sàng	62
3.1.5. Công thức máu.....	63
3.1.6. Đánh giá rối loạn thông khí trên chức năng hô hấp	63
3.1.7. Vị trí khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực	64
3.1.8. Kích thước khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực	66
3.1.9. Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT lồng ngực	66
3.1.10. Đặc điểm tổn thương khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực .	67
3.1.11. Các tổn thương phối hợp trên phim chụp CLVT lồng ngực	68
3.1.12. Liên quan giữa vị trí khối u với tiền sử hút thuốc và sự di căn ..	69
3.1.13. Phân chia giai đoạn theo TNM.....	70
3.3.14. Tổn thương trên nội soi phế quản.....	72
3.2. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN <i>EGFR</i>.....	75
3.2.1. Các bệnh phẩm định típ mô bệnh học	75
3.2.2. Các phương pháp định típ MBH UTBMTPQ.....	75
3.2.3. Phân típ MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011 và mối số mối liên quan	76
3.2.4. Hóa mô miễn dịch của UTBMT phế quản theo phân loại IASLC/ATS/ERS 2011.....	88
3.2.5. Đột biến <i>EGFR</i> của ung thư biểu mô tuyến và mối số mối liên quan..	88
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	93
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	93
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới	93
4.1.2. Tiền sử và mức độ hút thuốc lá, thuốc lào.....	95
4.1.3. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh	96
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng	97
4.1.5. Công thức máu.....	99
4.1.6. Đánh giá rối loạn thông khí trên chức năng hô hấp	99

4.1.7. Vị trí khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực	99
4.1.8. Kích thước khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực	102
4.1.9. Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT lồng ngực	103
4.1.10. Đặc điểm tổn thương khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực ..	104
4.1.11. Các tổn thương phối hợp trên phim chụp CLVT lồng ngực	105
4.1.12. Mối liên quan giữa vị trí khối u với tiền sử hút thuốc và sự di căn .	106
4.1.13. Phân chia giai đoạn TNM	107
4.1.14. Tổn thương trên nội soi phế quản.....	109
4.2. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN <i>EGFR</i>.....	111
4.2.1. Các bệnh phẩm định típ mô bệnh học	111
4.2.2. Các phương pháp định típ MBH UTBMTPQ.....	112
4.2.3. Phân típ MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011 và mối số mối liên quan	113
4.2.4. Hóa mô miễn dịch của UTBMT phế quản theo phân loại IASLC/ATS/ERS 2011.....	122
4.2.5. Đột biến <i>EGFR</i> của UTBMT phế quản và mối số mối liên quan...	124
KẾT LUẬN.....	130
KHUYẾN NGHỊ.....	132
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các hội chứng cận ung thư liên quan đến ung thư phổi.....	8
Bảng 1.2.	Phân típ mô bệnh học Ung thư biểu mô tuyến	33
Bảng 2.1.	Các chỉ số cơ bản khi đo chức năng hô hấp	45
Bảng 2.2.	Phân nhóm giai đoạn theo ký hiệu TNM và dưới nhóm.....	47
Bảng 2.3.	Phân típ MBH UTBMT phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011..	50
Bảng 3.1.	Phân bố tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu	59
Bảng 3.2.	Mức độ hút thuốc lá, thuốc lào	61
Bảng 3.3.	Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân.....	62
Bảng 3.4.	Kết quả công thức máu	63
Bảng 3.5.	Đánh giá rối loạn thông khí trên CNHH	63
Bảng 3.6.	Vị trí khối u trên cắt lớp vi tính theo thùy phổi	64
Bảng 3.7.	Phân loại vị trí u theo giới.....	65
Bảng 3.8.	Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT.....	66
Bảng 3.9.	Các tổn thương phổi hợp trên phim CLVT	68
Bảng 3.10.	Liên quan giữa vị trí khối u với tiền sử hút thuốc.....	69
Bảng 3.11.	Liên quan giữa vị trí khối u với sự di căn xa	69
Bảng 3.12.	Phân loại giai đoạn T	70
Bảng 3.13.	Phân loại giai đoạn N	70
Bảng 3.14.	Phân loại giai đoạn M	71
Bảng 3.15.	Liên quan giữa vị trí khối u và tổn thương qua nội soi phế quản..	72
Bảng 3.16.	Vị trí tổn thương qua nội soi phế quản.....	73
Bảng 3.17.	Dạng tổn thương qua nội soi phế quản.....	73
Bảng 3.18.	Dạng tổn thương qua nội soi phế quản của khối u ở ngoại vi...	74
Bảng 3.19.	Phân típ MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011 ...	76
Bảng 3.20.	Độ biệt hóa mô bệnh học của UTBMT	76

Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với giới	77
Bảng 3.22.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với phân nhóm tuổi.....	78
Bảng 3.23.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với tiền sử hút thuốc	79
Bảng 3.24.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với vị trí khối u.....	80
Bảng 3.25.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với hình thái khối u	81
Bảng 3.26.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với kích thước khối u trên CLVT	82
Bảng 3.27.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với mật độ khối u trên CLVT ..	83
Bảng 3.28.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với sự di căn xa.....	86
Bảng 3.29.	Mối liên quan giữa phân típ MBH với ổn thương qua NSPQ..	87
Bảng 3.30.	Tần suất bộc lộ các dấu ấn HMMD.....	88
Bảng 3.31.	Các vị trí đột biến EGFR	89
Bảng 3.32.	Các loại đột biến EGFR.....	89
Bảng 3.33.	Mối liên quan giữa đột biến EGFR với giới, nhóm tuổi, tiền sử hút thuốc, vị trí, kích thước, hình dạng, sự di căn của khối u ..	90
Bảng 3.34.	Mối liên quan giữa đột biến EGFR và giai đoạn bệnh.....	91
Bảng 3.35.	Mối liên quan giữa đột biến EGFR với phân típ MBH của UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011	92
Bảng 4.1.	So sánh một số nghiên cứu về vị trí u của UTBMT	100
Bảng 4.2.	So sánh một số nghiên cứu về phân típ MBH của UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011.....	114

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố nhóm tuổi theo giới	60
Biểu đồ 3.2.	Tiền sử hút thuốc lá, lao.....	60
Biểu đồ 3.3.	Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh.....	61
Biểu đồ 3.4.	Vị trí khối u trên phim CLVT lồng ngực.....	64
Biểu đồ 3.5.	Kích thước khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực	66
Biểu đồ 3.6.	Đặc điểm dạng tổn thương trên phim chụp CLVT lồng ngực....	67
Biểu đồ 3.7.	Phân chia giai đoạn TNM	71
Biểu đồ 3.8.	Tổn thương trên nội soi phế quản	72
Biểu đồ 3.9.	Các bệnh phẩm định típ mô bệnh học	75
Biểu đồ 3.10.	Các phương pháp định típ MBH UTBMTPQ	75
Biểu đồ 3.11.	Tỷ lệ đột biến gen của UTBMT	88

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hình ảnh nốt thùy trên phổi trái (A), nốt phổi phải (B)	12
Hình 1.2.	Hình ảnh u phổi trái, phải bờ tua gai	13
Hình 1.3.	Hình ảnh mật độ khối u	14
Hình 1.4.	Hình ảnh S Golden của u phổi và hình ảnh NSPQ	16
Hình 1.5.	Hình ảnh khối u trong lòng phế quản	19
Hình 1.6.	Hình ảnh STXTN dưới CLVT chẩn đoán u phổi	20
Hình 1.7.	Hình ảnh nốt đơn độc phổi phải, trái của UTBMT	22
Hình 1.8.	Nguyên lý chung của kỹ thuật HMMD	29
Hình 2.1.	Đo kích thước u trên cửa sổ nhu mô	43
Hình 2.2.	Cách đo kích thước khối u theo tiêu chuẩn của WHO và RECIST ..	43
Hình 2.3.	Mô hình vị trí khối u trung tâm và ngoại vi trên CLVT lồng ngực ..	45
Hình 2.4.	Sinh thiết xuyên thành ngực dưới CLVT và lọ đựng bệnh phẩm sau sinh thiết tại Trung tâm Hồ hấp – Bệnh viện Bạch Mai	48
Hình 2.5.	Tổn thương MBH Lapedic HE x 200	51
Hình 2.6.	UTBMT dạng chùm nang HE x 100	52
Hình 2.7.	UTBMT nhú HE x 200	52
Hình 2.8.	UTBMT vi nhú HE x 400	53
Hình 2.9.	Hình UTBMT nhày xâm lấn HE x 400	53
Hình 2.10.	UTBMT đặc HE, DPAS x 400	54
Hình 2.11.	UTBMT dạng bào thai	54
Hình 2.12.	UTBMT nhày dạng keo HE x 400	55
Hình 2.13.	UTBMT típ ruột HE x 200	55
Hình 3.1:	UTBMT dạng chùm nang (Mã GPB: SJ5449) HE 200 và CLVT lồng ngực	84
Hình 3.2:	UTBMT thể vi nhú (Mã GPB SJ5054) HE 200 và CLVT lồng ngực ..	84

Hình 3.3:	UTBMT thể đặc (Mã GPB SJ3998) HE 200 và CLVT lồng ngực ..	84
Hình 3.4:	UTBMT nhú (Mã GPB SJ3711) HE 200 và CLVT lồng ngực..	85
Hình 3.5:	UTBMT nhày (Mã GPB SJ9827) và CLVT lồng ngực	85
Hình 3.6:	UTBMT dạng Lepidic (Mã GPB SH5911)HE 200 và CLVT lồng ngực	85

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) hay ung thư phế quản là thuật ngữ để chỉ bệnh ác tính của phổi xuất phát từ biểu mô niêm mạc phế quản, tiểu phế quản, phế nang, các tuyến của phế quản, hoặc các thành phần khác của phổi [1].

Trong những năm gần đây, tỷ lệ UTP đã gia tăng không ngừng ở nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (ACS), trong năm 2015 có khoảng 221.200 trường hợp UTP mới được phát hiện và khoảng 158.040 ca tử vong do UTP, chiếm 28% tổng số tử vong do ung thư [2]. Thống kê tại Châu Âu năm 2012, có 268.000 trường hợp tử vong do ung thư phổi chiếm hơn 20% các trường hợp tử vong do ung thư [3]. Ở Việt Nam, theo Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2006), ung thư phế quản - phổi chiếm 20% trong tổng số các ung thư, là ung thư phổ biến nhất ở nam giới và đứng hàng thứ ba trong số các ung thư ở nữ giới sau ung thư vú và ung thư dạ dày [4].

Chẩn đoán UTP, mô bệnh học (MBH) là tiêu chuẩn vàng, định tính MBH hết sức quan trọng và cần thiết bởi ngoài ý nghĩa chẩn đoán xác định, tính MBH còn là một trong những tiêu chí quan trọng giúp nhà lâm sàng chọn lựa phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh [1]. Ngày nay, theo Hiệp Hội nghiên cứu ung thư Mỹ (2016), ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) chiếm khoảng 85% ung thư biểu mô không tế bào nhỏ ở phổi, là loại hay gặp nhất ở cả hai giới, đặc biệt gia tăng ở khu vực Châu Á [5].

Trong những năm gần đây, với sự hiểu biết về sinh học phân tử, nhất là đột biến gen của yếu tố tăng trưởng biểu bì (*EGFR*) gắn liền với phương pháp điều trị nhắm trúng đích đã tạo ra một cuộc cách mạng đối với UTP, kèm theo xu hướng điều trị cá thể hóa dựa trên phân tích mô bệnh và đột biến gen *EGFR* [6]. Phân loại MBH ung thư phổi của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2004, chỉ dựa trên bệnh phẩm phẫu thuật, đã trở nên ít hữu ích hơn, ít có sự tương quan với lâm sàng và điều trị [7]. Do đó, bảng phân loại

UTBMT mới đã được giới thiệu vào năm 2011 bởi các chuyên gia thuộc Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư phổi Quốc tế (IASLC), Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) và Hiệp hội Hô hấp châu Âu (ERS). Trọng tâm của phân loại này là phân biệt rõ UTBMT với UTBMTBV, đồng thời xác định chi tiết chính xác các phân tít của UTBMT ngay từ bệnh phẩm sinh thiết nhỏ, vì trên 70% các trường hợp UTP được chẩn đoán theo các phương pháp này khi vào viện, bệnh ở giai đoạn muộn không có khả năng phẫu thuật. Bên cạnh đó, liệu pháp điều trị đích ức chế tyrosin kinase áp dụng cho những bệnh nhân UTBMT giai đoạn tiến triển, có đột biến *EGFR* đáp ứng tốt hơn UTBMTBV. Mặt khác, điều trị bevacizumab cho bệnh nhân UTBMTBV có thể dẫn tới xuất huyết, đe dọa tính mạng, là một chống chỉ định cho loại mô bệnh học này. Đồng thời, phân loại này nhấn mạnh tít mô bệnh học với tương quan chẩn đoán hình ảnh và sinh học phân tử [8]. Năm 2015, phân loại UTBMT này tiếp tục được Tổ chức Y tế Thế giới sử dụng trong lần xuất bản thứ 4, cho các tít của UTBMT đối với các bệnh phẩm sinh thiết phổi nhằm mục đích điều trị sớm và cá thể hóa cho UTP [9]. Ở Việt Nam, nghiên cứu về lâm sàng và ứng dụng phân loại MBH của UTBMT dựa trên bệnh phẩm sinh thiết nhỏ theo phân loại IASLC/ATS/ERS năm 2011 còn khá mới mẻ. Bởi vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo Hiệp hội ung thư phổi quốc tế năm 2011”** với mục tiêu:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cắt lớp vi tính, nội soi phế quản ống mềm của ung thư biểu mô tuyến phế quản.*
- 2. Xác định tỷ lệ các tít mô bệnh học và một số mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính, đột biến EGFR của ung thư biểu mô tuyến phế quản theo bản phân loại của “Hiệp hội ung thư phổi Quốc tế năm 2011”.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ PHÔI

1.1.1. Tình hình ung thư phôi trên thế giới

Những nghiên cứu dịch tễ học ghi nhận, UTP vẫn là loại ung thư thường gặp nhất và có tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư. Năm 2012, ước tính trên toàn thế giới có khoảng 1,82 triệu ca UTP mới mắc và khoảng 1,59 triệu ca tử vong. Tại Hoa Kỳ, UTP là loại ung thư có tỷ lệ tử vong cao nhất và tỷ lệ mới mắc đứng thứ hai ở cả hai giới. Năm 2015, ở Hoa kỳ có khoảng 221.200 trường hợp UTP mới được phát hiện và khoảng 158.040 ca tử vong do UTP, chiếm 28% tổng số tử vong do ung thư [2]. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2015, trên thế giới hàng năm có khoảng 1,37 triệu người tử vong do UTP chiếm 18% trong các trường hợp tử vong do các loại ung thư [10].

Cũng theo số liệu thống kê tại Hoa Kỳ, ước tính trong năm 2016, số ca mới mắc của UTP khoảng 224390 trường hợp, vươn lên vị trí thứ 2 ở cả hai giới, với 117920 ca mới mắc chiếm (14,0%) ở nam và 106470 ca mới mắc ở nữ chiếm (13,0%) trong các loại ung thư. Tỷ lệ tử vong do UTP vươn lên vị trí đầu tiên, ở nam là 85920 người chiếm (27,0%), ở nữ 72160 người chiếm (26,0%) trong tất cả các trường hợp tử vong do UTP [5].

1.1.2. Tình hình ung thư phôi tại Việt Nam

Ở Việt Nam, theo Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2006), ung thư phế quản - phổi chiếm 20% trong tổng số các ung thư, là ung thư phổ biến nhất ở nam giới và đứng hàng thứ ba trong số các ung thư ở nữ giới sau ung thư vú và ung thư dạ dày [4]. Theo thống kê của Bộ Y Tế (2009), UTP đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong của các loại ung thư hàng năm ở cả hai giới. Mỗi năm cả nước có

trên 20.000 bệnh nhân UTP mới được phát hiện và có tới 17.000 trường hợp tử vong. Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, tính đến năm 2012, số người mắc bệnh này đến khám và điều trị lên tới 16.677 người [11]. Theo số liệu ghi nhận ung thư tại Hà Nội giai đoạn 2001- 2004, ước tính hàng năm có 17.073 trường hợp mới mắc UTP, trong đó 12.958 nam và 4.115 nữ và là loại ung thư đứng hàng đầu ở nam giới. Tỷ lệ mắc theo tuổi là 40,2/ 100.000 dân ở nam và 10,6/100.000 ở nữ [12].

Tóm lại, UTP là bệnh phổ biến nhất trong tất cả các loại ung thư trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

1.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI

1.2.1. Triệu chứng phế quản

- **Ho:** là dấu hiệu thường gặp nhất, ho kéo dài, ho khan tiếng một hoặc ho thành cơn. Người bệnh thường cho là do hút thuốc lá hoặc do viêm phế quản mạn gây nên.

- **Khạc đờm:** khạc đờm trong, ít một hoặc đờm mủ, có thể kèm theo sốt trong những trường hợp UTP có viêm mủ phế quản, viêm phổi do tắc phế quản. Số lượng đờm nhầy nhiều ở những BN có ung thư tiểu phế quản phế nang.

- **Ho máu:** thường số lượng ít, lẫn với đờm thành dạng dây máu màu đỏ hoặc hơi đen hoặc đôi khi chỉ khạc đơn thuần máu. Đây là dấu hiệu báo động, phải soi phế quản và làm các thăm dò khác để tìm ung thư phổi kể cả khi phim chụp phổi chuẩn hoặc chụp CLVT phổi bình thường. Tỷ lệ gặp từ 20 đến 41% số trường hợp [13].

- **Khó thở:** thường tăng dần. Các nguyên nhân gây khó thở ở BN UTP bao gồm: khối u gây tắc nghẽn khí quản, phế quản gốc, do tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim hoặc có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kèm theo....

1.2.2. Hội chứng nhiễm trùng phế quản - phổi

- Viêm phổi, áp xe phổi có thể xuất hiện sau chỗ hẹp phế quản do khối u: khối u chèn ép khí phế quản gây ứ đọng đờm, làm tăng khả năng nhiễm trùng.

- Những BN bị nhiễm trùng phế quản phổi cấp, sau điều trị mà tổn thương mờ trên phim còn tồn tại kéo dài trên 1 tháng hoặc tổn thương có xu hướng phát triển, hoặc tái phát ở cùng một vị trí cần quan tâm tới chẩn đoán UTP để làm các thăm dò chẩn đoán như soi phế quản. Xẹp phổi do tắc nghẽn xuất hiện khi bít tắc một phần hoặc hoàn toàn trong lòng phế quản, gây ứ trệ quá trình lưu thông của không khí trong đường thở. Trong UTP, xẹp phổi do tắc nghẽn thường gặp ở các khối u trung tâm gây bít tắc hoặc chít hẹp phế quản gốc hoặc phế quản thùy.

1.2.3. Các dấu hiệu liên quan với sự lan toả tại chỗ và vùng của khối u

1.2.3.1. Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên

- **Các dấu hiệu chung:** nhức đầu, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị giác theo tư thế, khó ngủ làm việc trí óc chóng mệt.

- **Tím mặt:** mới đầu có thể chỉ ở môi, má, tai, tăng lên khi ho và gắng sức. Sau cùng cả nửa người trên trở nên tím ngắt hoặc đỏ tía.

- **Phù:** phù ở mặt, cổ, lồng ngực, có khi cả hai tay, cổ thường to bạnh, hồ thượng đòn đầy (phù áo khoác).

- **Tĩnh mạch nổi to:** tĩnh mạch cổ, tĩnh mạch dưới lưỡi nổi to, rõ; tĩnh mạch bàng hệ phát triển. Các lưới tĩnh mạch nhỏ ở dưới da bình thường không nhìn thấy hoặc không có, bây giờ nở to ra, ngoằn ngoèo đỏ, hay tím.

- Tùy theo vị trí tắc, phù và tuần hoàn bàng hệ có thể có mức độ và hình thái khác nhau:

+ Tắc ở trên chỗ vào của tĩnh mạch đơn: ứ trệ ở phần trên lồng ngực, cổ, gáy. Máu tĩnh mạch ở vùng đó trở về tĩnh mạch chủ qua tĩnh mạch vú trong, tĩnh mạch sống, đổ vào tĩnh mạch đơn qua các tĩnh mạch liên sườn.

+ Tắc ở dưới chỗ vào của tĩnh mạch đơn: chèn ép hoàn toàn tĩnh mạch chủ trên làm máu tĩnh mạch bị ứ trệ, dồn ngược dòng tĩnh mạch đơn lớn và các nhánh nối của tĩnh mạch ngực - bụng sâu, đổ vào tĩnh mạch chủ dưới. Khám có thể thấy tĩnh mạch bàng hệ nổi lên ở nền lồng ngực.

+ Tắc ở ngay chỗ vào của tĩnh mạch đơn và tĩnh mạch chủ: ứ trệ tuần hoàn nhiều. Tĩnh mạch bàng hệ nổi rõ ở tất cả lồng ngực và phần trên của bụng [14].

1.2.3.2. Triệu chứng chèn ép thực quản

Khó nuốt hoặc nuốt đau do khối u hoặc hạch chèn ép thực quản. Lúc đầu với các thức ăn rắn, sau với các thức ăn lỏng, rồi cả nước uống

1.2.3.3. Triệu chứng chèn ép thần kinh

- Chèn ép thần kinh giao cảm cổ: đồng tử co lại, khe mắt nhỏ, mắt lõm sâu làm mi mắt như sụp xuống, gò má đỏ bên tổn thương (Hội chứng Claude-Bernard - Horner).

- Hội chứng Pancoast Tobias: Ung thư đỉnh phổi xâm lấn màng phổi đỉnh chèn ép các rễ dưới của đám rối thần kinh cánh tay, thần kinh giao cảm cổ C8, T1.

- Chèn ép dây quặt ngược trái: nói khàn, có khi mất giọng, giọng đôi.

- Chèn ép thần kinh giao cảm lưng: tăng tiết mồ hôi một bên.

- Chèn ép dây thần kinh phế vị: có thể hồi hộp trống ngực, tim đập nhanh.

- Chèn ép dây thần kinh hoành: nấc, khó thở do liệt cơ hoành.

- Chèn ép đám rối thần kinh cánh tay: đau vai lan ra mặt trong cánh tay, có rối loạn cảm giác.

- Chèn ép ống ngực chủ: gây tràn dưỡng chấp màng phổi, có thể kèm với phù cánh tay trái hoặc tràn dưỡng chấp ổ bụng.

- Tổn thương tim: tràn dịch màng tim, rối loạn nhịp tim.

- Xâm lấn vào thành ngực hoặc tràn dịch màng phổi

+ Đau ngực: thành ngực hoặc vai tay (rõ rệt hoặc không, có khi như đau kiểu đau do thấp khớp hoặc thần kinh liên sườn). Khi đau cố định, gây

mắt ngủ phải nghĩ tới khối u xâm lấn thành ngực và chỉ định chụp phim phổi và khung xương sườn.

+ Trần dịch màng phổi: dịch màu vàng chanh, màu hồng hoặc màu đỏ máu... Tuy nhiên có khi tràn dịch màng phổi chỉ là thứ phát do nhiễm khuẩn sau chỗ hẹp hoặc do xẹp phổi.

+ Hạch thượng đòn: hạch kích thước 1- 2 cm, chắc, di động hoặc số ít trường hợp hạch thành khối lớn xâm nhiễm vào tổ chức dưới da.

+ Một số trường hợp tổn thương ung thư di căn thành ngực phát triển và đẩy lồi da lên, hoặc khối UTP xâm lấn vào màng phổi rồi phát triển lan ra ngoài gây sùi loét da thành ngực.

1.2.4. Dấu hiệu toàn thân

Mệt mỏi, gầy sút cân, chán ăn (thường chán ăn thịt): đây là biểu hiện thường thấy ở những bệnh nhân có ung thư phổi. Dấu hiệu này thường đi kèm với những biểu hiện về hô hấp như ho, khạc đờm máu, đau ngực... Tuy nhiên ở nhiều BN, đây có thể là dấu hiệu đầu tiên khiến BN đi khám. Sốt nhẹ hoặc có thể sốt cao liên tục trong hội chứng sốt cận ung thư. Triệu chứng sút cân do trong ung thư có sự phân giải lipid gây ra và phân giải protein dẫn đến mất mỡ và cơ xương. Đánh giá toàn thân có vai trò quan trọng trong tiên lượng UTP.

1.2.5. Triệu chứng di căn của ung thư

- **Di căn hạch:** thể di căn theo đường bạch mạch.

Biểu hiện là di căn vào hạch, hạch bạch huyết ở ngã ba khí quản, hạch vùng cửa phế quản thùy, phân thùy. Di căn hạch thượng đòn 1 hoặc 2 bên với tính chất hạch chắc, căng di động hoặc dính vào tổ chức dưới da [15].

- **Di căn não:** là di căn hay xảy ra sớm biểu hiện nhưc đầu, buồn nôn thay đổi tính tình thay đổi ý thức, liệt vận động. Di căn não gặp 7,4 - 29% các trường hợp [16].

- **Di căn gan:** Đau tức vùng gan, gan to bề mặt lổn nhổn, phát hiện nhờ siêu âm ổ bụng, chụp cắt lớp vi tính. Di căn gan chiếm từ 1,9 - 39%.

- **Di căn xương:** Có thể gặp ở bất kỳ xương nào nhưng thường thấy ở xương dẹt, như xương chậu, xương sườn. Di căn xương sườn và di căn cột sống chiếm tỷ lệ khá cao Padley S và Mac Donal thấy có 29,4% có di căn xương [17].

- Ngoài ra UTP còn xâm lấn vào thành ngực, xương sườn, ngoài da.

1.2.6. Các hội chứng cận ung thư

Hội chứng cận ung thư (gọi tắt là hội chứng cận u) gồm những biểu hiện toàn thân không do di căn xuất hiện ở các bệnh ác tính. Hội chứng này là tập hợp những triệu chứng gây ra do các chất được sản sinh bởi các khối u, chúng có thể là những biểu hiện đầu tiên hoặc những biểu hiện nổi trội của bệnh lý ác tính. Tần suất mắc hội chứng này khoảng 10% đến 15% bệnh lý ác tính (2% đến 20% tùy theo nghiên cứu)

Bảng 1.1: Các hội chứng cận ung thư liên quan đến ung thư phổi [15]

Hội chứng	Hội chứng
Các hội chứng nội tiết	- Các hội chứng toàn thân
- Hội chứng tiết ADH không phù hợp tổ chức.	- Gầy sút, chán ăn.
- Tăng can xi huyết không do di căn.	- Sốt.
- Hội chứng Cushing.	- Các hội chứng mạch collagen
- Vú to nam giới.	- Viêm da cơ.
- Tăng calcitonin huyết.	- Viêm đa cơ.
- Tăng hormon sinh dục LSH và FSH.	- Viêm mạch.
- Hạ đường huyết.	- Lupus ban đỏ hệ thống.
- Hội chứng carcinoid.	Các hội chứng về da
- Các hội chứng thần kinh	- Chứng rậm lông mắt phải.
- Bệnh lý thần kinh cảm giác bán cấp.	- Ban đỏ đa hình thái.
- Viêm dây thần kinh.	- Chứng sừng hóa.
- Giả tắc ruột non.	- Đỏ da.

Hội chứng	Hội chứng
- Hội chứng nhược cơ Lambert -Eaton.	- Viêm da bong vảy.
- Viêm não tủy.	- Hội chứng ra mồ hôi.
- Bệnh tủy hoại tử.	- Ngứa và mày đay.
- Bệnh vồng mạc do ung thư.	Huyết học
- Bệnh xương	- Thiếu máu.
- Bệnh xương khớp phì đại.	- Tăng bạch cầu ái toan.
- To đầu chi.	- Phản ứng ban dạng bạch cầu.
- Các hội chứng thận	- Huyết khối.
- Viêm cầu thận.	- Ban xuất huyết
- Hội chứng thận hư.	Rối loạn đông máu
- Các hội chứng chuyển hóa	- Huyết khối tĩnh mạch.
- Nhiễm toan lactic, nhiễm ure huyết	- Đông máu rải rác trong lòng mạch.

1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CẬN LÂM SÀNG TRONG CHẨN ĐOÁN UTP

1.3.1. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh

1.3.1.1. Chụp X- Quang phổi chuẩn

Phim X- Quang phổi chuẩn thẳng và nghiêng trái là xét nghiệm quan trọng cho mọi bệnh nhân UTP. Trong một số trường hợp, phim chụp X-quang phổi chuẩn cho phép đánh giá tính chất tổn thương UTP, đánh giá được mức độ xâm lấn trung thất, thành ngực, cột sống. Tuy nhiên, hầu hết các trường hợp UTP cần được chỉ định chụp cắt lớp vi tính, đặc biệt ở những trường hợp UTPQ giai đoạn sớm, khối u còn nhỏ, hoặc khối u ở những vị trí bị các thành phần trung thất che khuất. Các biểu hiện khác nhau tùy theo khối u ở trung tâm hay ngoại vi bao gồm các hình thái:

Những dấu hiệu trực tiếp [18]

❖ *Hình ảnh nốt, đám mờ*: phim chụp X- quang phổi chuẩn cho phép phát hiện những nốt mờ đơn độc hoặc hình nhiều nốt mờ có đường kính ≥ 10 mm.

Những dấu hiệu gợi ý nguyên nhân ác tính bao gồm: bờ khối u không nhẵn, khối gợi hình ảnh múi, xâm lấn trực tiếp vào màng phổi, thành ngực hoặc trung thất...

❖ *Dấu hiệu hình bóng Felson*: trong trường hợp khối UTP nằm ở thùy giữa phổi phải hoặc thùy lưỡi phổi trái, cùng bình diện với tim, khối dường như dính liền và không thấy hình ảnh bờ viền ngăn cách với tim (dấu hiệu hình bóng dương tính). Khi thấy hình ảnh đám mờ chồng lên hình ảnh của tim, chứng tỏ khối u nằm khác bình diện với tim (thùy dưới phổi).

❖ *Dấu hiệu cổ-ngực*: khối u phân thùy 3 phổi luôn nằm phía dưới xương đòn. Nếu thấy khối u phổi liên tục từ dưới xương đòn lên phía trên xương đòn thì khối u nằm ở phân thùy 2, phía sau của phổi.

❖ *Hình xâm lấn thành ngực*: những khối u phổi ở ngoại vi nằm sát thành ngực, xâm lấn, phá hủy thành ngực, hủy xương sườn. Một số ít trường hợp có thể thấy hình ảnh khối u lồi hẳn ra ngoài thành ngực.

❖ *Hình ảnh mặt trời mọc*: khối u phổi nằm ở ranh giới vùng tràn dịch màng phổi, phần khối u bên trên vùng tràn dịch màng phổi tạo hình ảnh mặt trời mọc.

Những dấu hiệu gián tiếp [18],[19]:

❖ *Dấu hiệu do chèn ép, tắc nghẽn lòng phế quản*

Sự phát triển của khối u trong lòng phế quản làm hẹp lòng phế quản, thường nhìn thấy trên phim X- quang phổi. Sự hẹp lòng phế quản dẫn đến rối loạn thông khí dưới chỗ tắc phế quản. Nếu tắc hoàn toàn lòng phế quản có thể gây xẹp phổi hoặc viêm phổi sau tắc. Nếu tắc bán phần, có thể chỉ gây hiện tượng ậm khí hoặc xẹp phổi còn thông khí.

Các dấu hiệu gián tiếp thường thấy bao gồm: các hình ảnh xẹp phổi, hình ảnh khí ậm do u làm chít hẹp phế quản tạo nên cơ chế van, hình ảnh giảm phân bố tuần hoàn ở vùng phổi thông khí kém.

❖ *Hình tràn dịch màng phổi*

Là biểu hiện của tình trạng khối u phổi xâm lấn hoặc di căn màng phổi.

Các biểu hiện thấy trên phim chụp X- quang phổi bao gồm:

- Tràn dịch màng phổi ít: tù góc sườn hoành.
- Tràn dịch màng phổi vừa: đường cong Damoiseau.
- Tràn dịch màng phổi nhiều: mờ toàn bộ một bên ngực.

❖ *Những dấu hiệu gợi ý tràn dịch màng phổi do nguyên nhân ung thư bao gồm:*

- Tràn dịch màng phổi kèm theo xẹp phổi: khí quản, trung thất, bị kéo lệch về bên phổi có tràn dịch màng phổi.

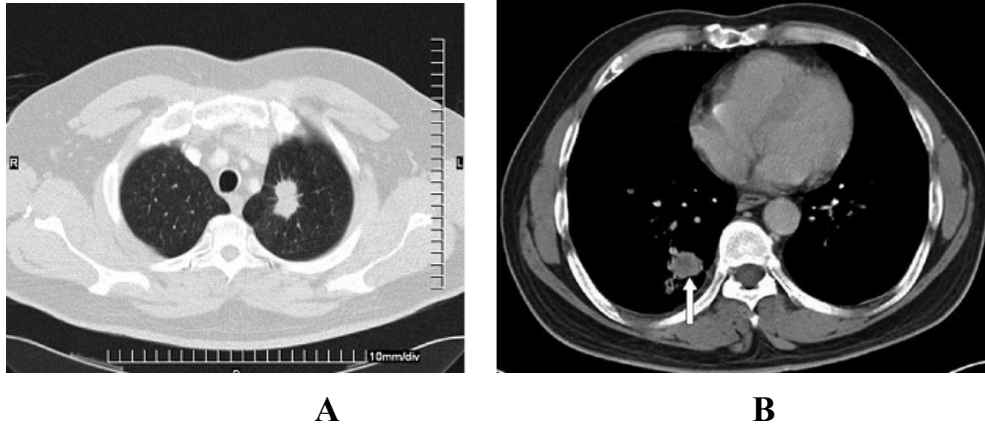
- Tràn dịch màng phổi trên những người hút thuốc lá, thuốc lào > 15 bao- năm, có kèm theo các biểu hiện của hội chứng cận ung thư...

1.3.1.2. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT)

Năm 1973, Hounsfield cho ra đời chiếc máy chụp CLVT đầu tiên dùng để chụp CLVT sọ não. Năm 1993, xuất hiện máy chụp CLVT xoắn ốc. Gần đây, sự ra đời của các máy chụp CLVT đa đầu dò (MSCT) mở ra kỷ nguyên mới cho chụp CLVT. Trong chẩn đoán UTP, chụp CLVT có vai trò đặc biệt quan trọng. Các hình ảnh tổn thương trên phim chụp CLVT ở những bệnh nhân UTP có thể gặp bao gồm:

❖ *Hình nốt hoặc đám mờ*

Nốt mờ đơn độc tại phổi được định nghĩa là tổn thương mờ ở phổi có đường kính nhỏ hơn hoặc bằng 3 cm, có bờ, ranh giới rõ ràng, được bao bọc hoàn toàn bởi nhu mô phổi, không tiếp xúc với rốn phổi hoặc trung thất, không liên quan đến hạch, xẹp phổi hoặc tràn dịch màng phổi. Nốt đơn độc có tính chất: đặc hoàn toàn, bán đặc, kính mờ. Nguyên nhân của nốt đơn độc: lành tính: u lao, u nấm... hoặc ác tính: ung thư biểu mô tuyến, ung thư di căn..... Những tổn thương có đường kính ≥ 3 cm được gọi là đám mờ, khả năng ác tính cao.



Hình 1.1. Hình ảnh nốt thùy trên phổi trái (A), nốt phổi phải (B) [20]

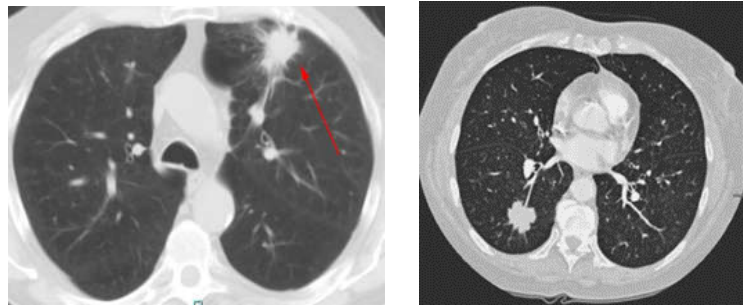
Phim chụp CLVT cho phép phát hiện những tổn thương nhỏ, nốt, đám mờ có kích thước $\geq 3\text{mm}$. Bên cạnh việc xác định các tổn thương, chụp CLVT còn giúp xác định:

- Kích thước tổn thương, đo đường kính lớn nhất của khối u.
- Tỷ trọng tổn thương, tỷ trọng khối u phổi khoảng 20-40HU.
- Mức độ ngấm thuốc của tổn thương. Những khối u phổi có xu hướng ngấm thuốc nhiều hơn những tổn thương dạng kén, hoặc khối u lành tính: sarcoidosis, u lao, nấm phổi.
- Những nốt vôi hóa trong tổn thương thường là gợi ý về tính chất lành tính của khối u hơn là ác tính.
- Những tổn thương thứ phát: những tổn thương này thường nhỏ, có thể ở cùng thùy phổi (T_4) hoặc khác thùy phổi (M_1) với khối u nguyên phát, những tổn thương thứ phát này đôi khi không được phát hiện trên phim chụp X- quang phổi chuẩn do kích thước nhỏ.

❖ **Đường bờ của khối u**

Chia làm ba nhóm: bờ tròn nhẵn, bờ đa cung và bờ tua gai (chân nhện). Hình tua gai hay hình chân nhện là hình xuất hiện hình các gai nhọn, độ dài, mật độ khác nhau xuất phát từ đường bờ khối u lan toả vào phần nhu mô phổi lành xung quanh. Bản chất giải phẫu bệnh là những đường bạch huyết dày lên

do sự lan tỏa của tế bào u. Trong hai thuật ngữ trên, thuật ngữ “hình chân nhện” lột tả rõ hơn: Thân nhện chính là khối u, còn chân nhện chính là hình tua gai lan tỏa từ khối u. Còn nói đến hình tua gai thông thường người ta chỉ đề cập đến đường bờ của khối u [21].



Hình 1.2. Hình ảnh u phổi trái, phải bờ tua gai [22]

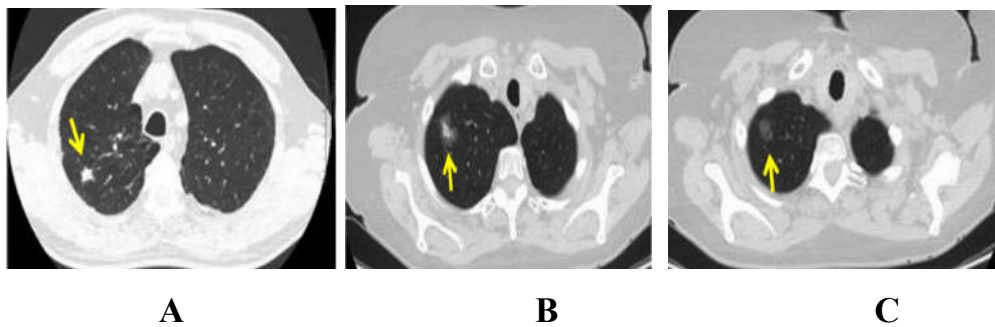
Một quan niệm khá phổ biến trong thực hành lâm sàng đó là các khối u ác tính thì thường có bờ đa thùy hoặc tua gai trong khi các khối u có tính chất lành tính thì có đường bờ tròn nhẵn. Theo Lê Tiên Dũng (2000), thấy hầu hết các u phổi ác tính đều có đường bờ nham nhỡ, nhiều múi, nhiều cung hay hình tua gai (96%) [23]. Dấu hiệu bờ tua gai rất có giá trị trong chẩn đoán UTP. Dấu hiệu được mô tả là xuất hiện hình ảnh các dải tăng tỷ trọng mảnh từ bờ tổn thương lan ra nhu mô phổi xung quanh. Về mặt mô bệnh học, hình ảnh bờ tua gai phản ánh hiện tượng co kéo tổ chức kẽ liên tiểu thùy về phía khối u. Trong trường hợp có hiện tượng thâm nhiễm của tổ chức u ra lân cận hoặc phù, xơ hóa tổ chức kẽ, các dải tăng tỷ trọng này có thể dày hơn. Khoảng 90% các khối có bờ tua gai là tổn thương ác tính [24].

❖ **Mật độ của khối u:** Theo Hội lồng ngực Anh (British Thoracic Society: BTS 2015), mật độ u chia làm ba dạng đặc hoàn toàn, đặc một phần và dạng kính mờ:

- Hình đặc hoàn toàn là hình mờ đồng đều che khuất bờ mạch máu và thành đường dẫn khí. Có thể thấy hình ảnh phế quản chứa khí. Bản chất giải phẫu bệnh là tình trạng tổ chức thay thế khí trong phế nang.

- Hình kính mờ là hình như sương mù ở nhu mô phổi, tăng tỷ trọng, ranh giới không rõ hoặc không, vẫn thấy rõ mạch máu và thành đường dẫn khí, quan sát được trên cửa sổ nhu mô nhưng không quan sát được trên cửa sổ trung thất. Nguyên nhân kính mờ là do tình trạng lấp một phần khoang chứa khí, dày mô kẽ, xếp một phần phế nang hoặc tăng tưới máu phổi.

- Hình đặc một phần (bán đặc) bao gồm cả thành phần đặc hoàn toàn và kính mờ [20].



Hình 1.3. Hình ảnh mật độ khối u (A: đặc, B: bán đặc, C: kính mờ) [20]

Theo nghiên cứu của Claudia I và CS (2002), trong 233 trường hợp được sàng lọc dưới chụp CLVT kết quả: tỷ lệ ác tính cho nốt đặc một phần là 63%, tỷ lệ này cao hơn đáng kể so với nốt không đặc ($p=0,004$) [25].

❖ **Hình ảnh xâm lấn màng phổi [26]**

Dấu hiệu điển hình cho hình ảnh xâm lấn màng phổi là hình ảnh các nốt mờ dạng tổ chức trên bề mặt màng phổi hoặc hình ảnh dày màng phổi. Những bệnh nhân có kèm hình ảnh lan tràn của tổn thương ác tính bề mặt màng phổi được xếp vào T₄, đồng nghĩa với BN không còn chỉ định phẫu thuật và xạ trị.

❖ *Hình ảnh xâm lấn thành ngực*

Chụp CLVT cho phép chẩn đoán xâm lấn thành ngực với độ nhạy: 38-87% và độ đặc hiệu: 40- 90%. Theo các tác giả W. Richard Webb và Glazer H.S (2011), dấu hiệu u xâm lấn thành ngực được đánh giá theo các tiêu chí dưới đây [27]. Các dấu hiệu gợi ý xâm lấn thành ngực bao gồm:

- Phá hủy xương sườn.
- Khối u lớn lan vào thành ngực.
- Dày màng phổi.
- Mất lớp mỡ ngăn giữa màng phổi thành và nhu mô phổi.
- Khối u tiếp xúc với thành ngực > 3 cm.
- Góc giữa khối u và thành ngực là góc tù.

Trong các dấu hiệu trên, dấu hiệu có giá trị nhất xác định có xâm lấn thành ngực là dấu hiệu phá hủy xương sườn.

❖ *Xâm lấn trung thất*

Để xác định tình trạng xâm lấn trung thất của những khối UTP, cần dựa trên phim chụp CLVT ngực có tiêm thuốc cản quang. Việc xác định xâm lấn trung thất có vai trò đặc biệt quan trọng, những khối u đã có xâm lấn trung thất thường không có chỉ định phẫu thuật. Theo khuyến cáo của W. Richard Webb và Glazer H.S (2011), các tiêu chí để đánh giá u xâm lấn trung thất bao gồm [27]:

- Thay thế rộng tổ chức mỡ đệm trung thất bằng tổ chức u.
- Khối bao quanh các cuống mạch lớn trung thất, khí quản, thực quản (hình đúc nền trung thất).
- Xâm lấn một trong các thành phần trung thất một cách rõ ràng.

Ba dấu hiệu trên khẳng định chắc chắn u đã xâm lấn trung thất. Các dấu hiệu khác cần cân nhắc bao gồm:

- Khối tiếp giáp bờ trung thất chiều dài > 3 cm (ở các bình diện).

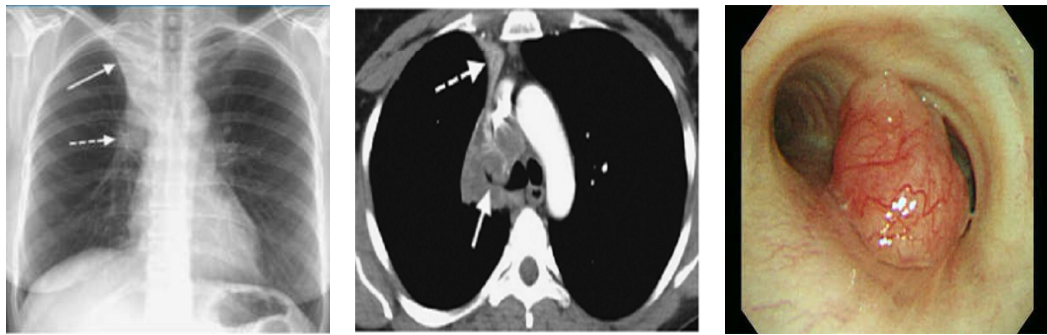
- Khối tiếp giáp nhiều hơn 1/4 thân, vòng quai động mạch chủ hoặc các thành phần khác của trung thất.

- Chèn ép các thành phần trung thất.

- Dày màng phổi trung thất hoặc dày màng ngoài tim.

❖ **Hình ảnh xạ phổi - viêm phổi tắc nghẽn phế quản**

Chụp CLVT rất có giá trị trong phân biệt giữa khối u phổi với vùng phổi xẹp xung quanh do khối u gây ra. Sau tiêm thuốc cản quang, vùng phổi xẹp có tỷ trọng giảm do ngấm thuốc cản quang ít hơn khối u nguyên phát. Tuy nhiên, rất khó xác định ranh giới và phân biệt được khối u và vùng phổi xẹp hoặc viêm trong những trường hợp khối u nhỏ, nằm trong lòng phế quản [1],[23].



Hình 1.4. Hình ảnh S Golden của u phổi và hình ảnh NSPQ [28]

Xẹp phổi do tắc nghẽn xuất hiện khi xuất hiện bít tắc một phần hoặc hoàn toàn trong lòng phế quản, gây ứ trệ quá trình lưu thông của không khí trong đường thở. Trong UTP, xẹp phổi do tắc nghẽn thường gặp ở các khối u trung tâm gây bít tắc hoặc chít hẹp phế quản gốc hoặc phế quản thùy, nội soi phế quản sẽ thấy lòng phế quản bít tắc bởi khối u [29].

❖ **Hình ảnh hạch trung thất do di căn ung thư [30]**

Xác định hạch trung thất có vai trò đặc biệt quan trọng trong xác định giai đoạn bệnh và tiên lượng. Các kỹ thuật chụp CLVT gần đây đã cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu khả năng phát hiện hạch trung thất. Sử dụng chụp CLVT xoắn ốc lớp cắt 3mm và khoảng cách giữa các lớp cắt 5mm, chụp có tiêm thuốc cản quang cho phép quan sát các hạch tốt hơn

Tiêu chuẩn xác định hạch trung thất trên những bệnh nhân có khối u phổi bao gồm những hạch có đường kính > 1 cm. Hạch trung thất được chia thành:

- N₁: hạch quanh phế quản cùng bên và / hoặc hạch rốn phổi và hạch trong phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp của khối u vào các hạch đó.
- N₂: hạch trung thất cùng bên và / hoặc hạch dưới cửa khí phế quản.
- N₃: hạch trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên.

Theo Chung Giang Đông và CS (2008), nghiên cứu trên 114 bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát được điều trị phẫu thuật thấy chụp CLVT có độ nhạy là 77,5% và độ đặc hiệu là 56,7% trong đánh giá di căn hạch rốn phổi, độ nhạy là 64,6% và độ đặc hiệu là 68,5% trong đánh giá di căn hạch trung thất [31].

❖ Một số hình ảnh tổn thương thứ phát và tổn thương khác trên phim chụp CLVT ngực ở BN UTP:

- Hình ảnh lưới - nốt: gặp trong trường hợp UTP di căn theo đường bạch mạch.
- Hình ảnh nhiều nốt mờ lan tỏa: gặp trong ung thư tiểu phế quản phế nang.
- Hội chứng lấp đầy phế nang gặp trong viêm phổi sau tắc nghẽn phế quản.

1.3.1.3. Cộng hưởng từ hạt nhân (MRI)

MRI được chỉ định chính trong chẩn đoán hình ảnh các bệnh lý như: u đỉnh phổi, u và hạch rốn phổi, u trung thất, bệnh lý mạch máu trung thất, di căn xâm lấn ung thư vào thành ngực, rãnh liên thùy, cột sống, tuỷ sống, hệ thần kinh trung ương.

1.3.1.4. Siêu âm

Siêu âm được chỉ định trong những tổn thương đặc của nhu mô phổi hoặc màng phổi sát thành ngực vì không khí cản không cho sóng siêu âm đi qua. Các chỉ định chính của siêu âm trong UTP bao gồm:

- *U phổi ngoại vi, sát thành ngực*: thực hiện để hướng dẫn cho chọc hút tế bào hoặc sinh thiết phổi xuyên thành ngực.

- *Tràn dịch màng phổi*: chẩn đoán xác định tràn dịch màng phổi, đánh giá tình trạng vách hoá khoang màng phổi, hướng dẫn cho chọc tháo hoặc chọc dò dịch màng phổi.

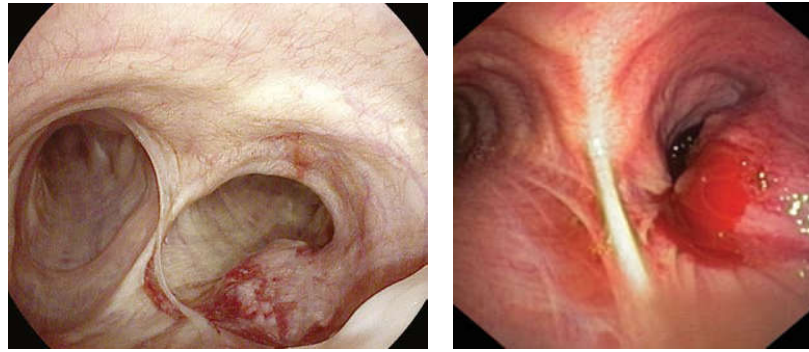
1.3.1.5. PET Scan và PET- CT

PET Scan là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh dựa trên hoạt tính sinh học của tế bào ung thư. Các tế bào ung thư phổi có khả năng hấp thu chuyển hoá glucose cao hơn các tế bào bình thường. Dựa vào đặc tính này, người ta sử dụng các chất phóng xạ gắn glucose (18FDG = 18F-fluoro-deoxy-D-glucose) trong PET Scan. Các glucose có gắn chất phóng xạ, sau khi được phosphoryl hoá, chúng không bị chuyển hoá tiếp và được lưu giữ trong tế bào. Sử dụng máy quét PET để phát hiện sự tích lũy bất thường của các chất phóng xạ. Do vậy PET scan được xem là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh dựa trên chức năng chuyển hoá của tổ chức. Theo Gould MK và CS (2003), thực hiện nghiên cứu trên 1474 bệnh nhân, độ nhạy và độ đặc hiệu cả PET Scan là 91,2%. FDG-PET có độ nhạy trong chẩn đoán các tổn thương trung thất cao hơn CLVT ngực (85% so với 61%) [32]. PET/Scan là phương pháp chẩn đoán hình ảnh không can thiệp có độ chính xác cao trong chẩn đoán các tổn thương dạng nốt và khối ác tính tại phổi.

PET- CT là phương pháp chẩn đoán hình ảnh kết hợp giữa chụp CLVT và PET Scan. Chụp CLVT rất có giá trị trong đánh giá kích thước u, tình trạng xâm lấn tới các tổ chức bên cạnh, PET có độ nhạy cao trong đánh giá tổn thương di căn tới trung thất và các cơ quan khác. Kỹ thuật chụp CLVT dựa trên việc tạo ảnh không gian 3 chiều, còn kỹ thuật PET tạo hình ảnh dựa chủ yếu trên hoạt động chức năng của các tế bào. Do vậy, hệ thống kết hợp PET- CT làm gia tăng mức độ chính xác trong chẩn đoán. Theo F.Pozo và cộng sự (2005), PET- CT có độ nhạy cao nhất 98% (so với CLVT ngực 86% và PET scan 94%) [33].

1.3.2. Nội soi phế quản (NSPQ)

Nội soi phế quản là một kỹ thuật thăm dò xâm nhập cho phép đánh giá hình thái bên trong của cây phế quản. Trong UTP, nội soi phế quản cho phép đánh giá sự hiện diện và xâm lấn hay lan tỏa của u trong lòng phế quản. Sự xâm lấn này có thể thấy được ở ngay khí quản, carina, phế quản gốc hay các phế quản phân thùy. Các tổn thương có thể gặp ở UTP khi soi phế quản là: dạng u sùi, dạng thâm nhiễm, dạng phù nề, dạng loét- chảy máu và dạng đè ép từ ngoài vào làm hẹp lòng phế quản.

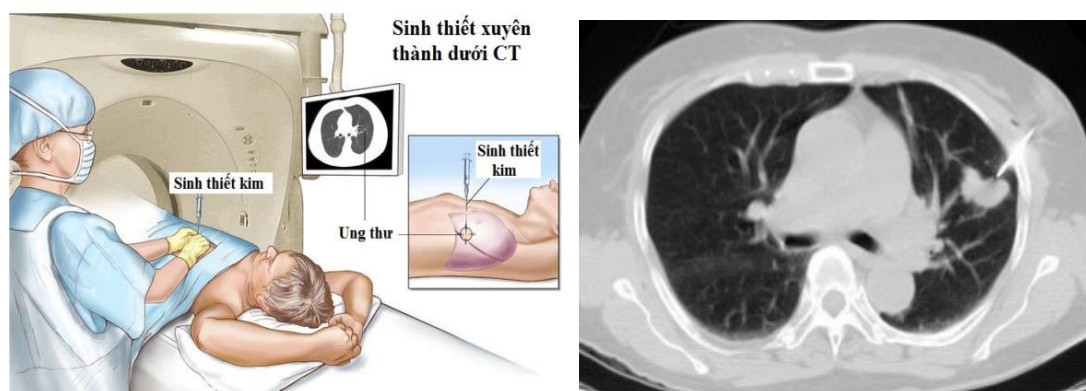


Hình 1.5. Hình ảnh khối u trong lòng phế quản [34]

Bên cạnh đó, qua soi phế quản, có thể phối hợp các phương pháp lấy bệnh phẩm như chải-rửa phế quản, chọc hút xuyên thành phế quản, sinh thiết xuyên vách hay sinh thiết tổn thương trong lòng phế quản, phục vụ cho chẩn đoán tế bào và mô bệnh học. Kết quả phụ thuộc vào vị trí khối u và các thủ thuật xâm nhập được áp dụng để lấy bệnh phẩm. Theo G. Schreiber và CS (2003), sinh thiết phế quản, chải và rửa phế quản có độ nhạy theo thứ tự là 74%, 59% và 52%. Đối với các tổn thương ngoại vi, chải phế quản có độ nhạy là 52%, sinh thiết xuyên thành phế quản có độ nhạy 46% và rửa phế quản có độ nhạy 43% [35]. Ngày nay, người ta thường phối hợp các thủ thuật trong soi phế quản giúp cho hiệu quả chẩn đoán cao hơn. Đối với UTPQ trung tâm kết hợp sinh thiết phế quản với chải rửa phế quản; với UTPQ ngoại vi thường phối hợp sinh thiết xuyên vách phế quản với rửa phế quản, đôi khi cả chải phế quản [36].

1.3.3. Phương pháp sinh thiết phổi xuyên thành ngực (STPXTN)

Sinh thiết phổi hút hoặc sinh thiết phổi xuyên thành ngực dưới sự hướng dẫn của X- quang hoặc CLVT là những phương pháp rất có giá trị để chẩn đoán tế bào và mô bệnh học ở những bệnh nhân có nghi ngờ tổn thương ác tính ở phổi. Theo Lê Tiến Dũng (2000), STPXTN bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn CLVT: Se 84%; Sp 100%, Choi và CS (2012), nghiên cứu trên 161 bệnh nhân có nốt đơn độc ở phổi được STPXTN dưới hướng dẫn của chụp CLVT thấy kỹ thuật có độ chẩn đoán chính xác là 98,2%, độ nhạy là 96,8% và độ đặc hiệu là 100% [23], [37].



Hình 1.6. Hình ảnh STXTN dưới CLVT chẩn đoán u phổi [38]

1.3.4. Các phương pháp khác

1.3.4.1. Nội soi trung thất

Nội soi trung thất là một phương pháp xâm nhập có giá trị để xác định giai đoạn hạch của UTPQ, có hiệu quả cao hơn CLVT, soi trung thất có độ nhạy từ 85% - 93%; độ đặc hiệu từ 85-100% [27]. Tuy nhiên, hiện nay người ta không soi trung thất nhất loạt nữa mà thường thực hiện ngay trước khi phẫu thuật nhằm giảm tỷ lệ mở lồng ngực vô ích, giảm tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật.

1.3.4.2. Sinh thiết màng phổi và xét nghiệm tế bào dịch màng phổi

Xét nghiệm tế bào dịch màng phổi và sinh thiết màng phổi (sinh thiết mù hoặc soi màng phổi) là xét nghiệm để chẩn đoán và xác định sự di căn của UTPQ.

Ngoài ra, còn có thể sinh thiết hạch thượng đòn, hạch nách, hạch bẹn, sinh thiết tuỷ xương, sinh thiết khối u gan... để xác định sự di căn của UTPQ.

1.4. UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHẾ QUẢN (UTBMTPQ)

1.4.1. Tần suất của UTBMTPQ

Từ những năm 80 của thế kỷ 20 bắt đầu xuất hiện quan niệm chia ung thư biểu mô phổi thành 2 nhóm lớn là ung thư biểu mô tế bào nhỏ chiếm khoảng (15%) và ung thư biểu mô không tế bào nhỏ chiếm khoảng (85%) [8], [39]. Sự phân chia này bắt nguồn từ thực tế lâm sàng là tất cả các ung thư biểu mô tế bào không nhỏ thích hợp với điều trị bằng phẫu thuật, điều trị đích, còn các ung thư biểu mô tế bào nhỏ thì phần lớn thích hợp với xạ trị hay hóa trị. Theo Hiệp hội nghiên cứu ung thư Mỹ (2016), các tít của UTP bao gồm: Ung thư biểu mô tuyến chiếm (40%), ung thư biểu mô vảy (30%), ung thư biểu mô tế bào nhỏ (15%), ung thư biểu mô tế bào lớn (10%), ung thư tế bào khác (5%) [5]. Tại Việt Nam, theo Phạm Nguyên Cường (2015), trong 185 bệnh nhân UTP tại Bệnh viện K và Bệnh viện Phổi Trung ương thì UTBMT chiếm 67,1% [40], Trần Văn Chương (2015), trong 273 trường hợp UTP tại Bệnh viện Bạch Mai: UTBMT chiếm 63,3% [41]. Trong các tít MBH của UTP thì UTBMT phức tạp nhất, các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố nguy cơ cũng có sự khác biệt nhất định.

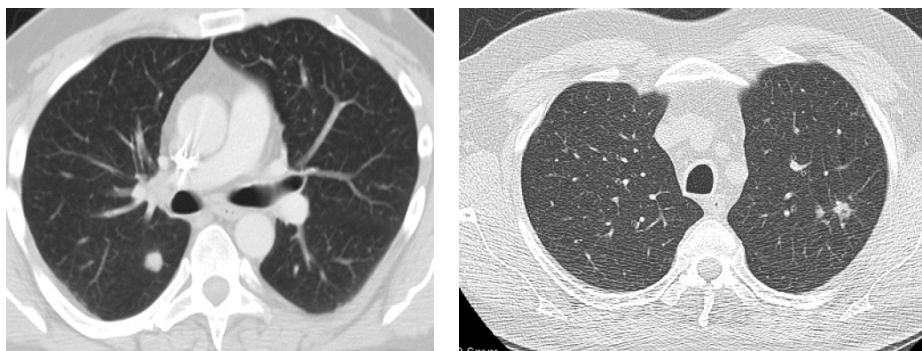
1.4.2. Lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh của UTBMTPQ

Đây là loại ung thư phổi thường bắt nguồn từ các mô nằm ở vùng ngoại vi của phổi, tiến triển âm thầm, các triệu chứng ở giai đoạn sớm hết sức nghèo nàn, các triệu chứng xuất hiện rầm rộ ở giai đoạn muộn. UTBMT là loại phổ biến nhất của bệnh UTP ở phụ nữ trẻ dưới 45 tuổi, không hút thuốc, chủng tộc Châu Á. UTBMT đã vươn lên vị trí hàng đầu trong các tít MBH của UTP mà trước đây UTBMTBV chiếm tỷ lệ lớn. Người ta cho rằng, việc thêm đầu lọc

vào điều thuốc khiến khói thuốc được hít sâu hơn vào trong phổi dẫn đến ung thư biểu mô tuyến [10],[42].

Triệu chứng lâm sàng bao gồm: Do vị trí khối u ngoại vi hoặc phát triển trên nền tổn thương cũ nên các triệu chứng của UTBMT ít gặp ho ra máu như UTBMV, UTBMTBN, trái lại gây ho khan, đau ngực, đau vai, tràn dịch màng phổi, khó thở, xâm lấn thành ngực khi khối u lớn. Các triệu chứng toàn thân khá mơ hồ như mệt mỏi, sút cân, ăn uống kém. Chính vì vậy bệnh nhân ít chú ý, ít gặp hội chứng cận u thần kinh nội tiết [43]. Theo Trần Văn Cường (2015), nghiên cứu 63 bệnh nhân UTBMT tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai: 57,1% BN có tiền sử hút thuốc, các triệu chứng hô hấp thường gặp: đau ngực (68,3%), ho khan (31,8%), ho khạc đờm (28,6%), hạch ngoại biên (17,5%), đau xương khớp (6,4%), đau đầu (6,4%), hội chứng Pancoast-Tobias (6,4%) [44].

Chẩn đoán hình ảnh của UTBMT: Các phương pháp thăm dò chẩn đoán hình ảnh như chụp X quang tim phổi thường quy, chụp CLVT lồng ngực biểu hiện hình nốt đơn độc rất thường gặp ở ngoại vi, ranh giới khá rõ, hình ảnh khác đám mờ, kính mờ, khối mờ, hình ảnh khối u xâm lấn thành ngực ở giai đoạn muộn.



Hình 1.7. Hình ảnh nốt đơn độc phổi phải, trái của UTBMT [45]

Mật độ của nốt có liên quan với phân típ MBH của UTBMT. Theo Lee Hy và CS (2012), khi nghiên cứu trên 148 bệnh nhân UTBMT có biểu hiện nốt đơn độc tại phổi tương quan với phân típ MBH của UTBMT theo phân

loại của IASLC/ATS/ERS 2011. Kết quả nhận thấy: 135 (91%) khối u nốt bán đặc, các phân nhóm mô bệnh học bao gồm: ung thư biểu mô tuyến dạng chùm nang (51%), lepidic (18%), dạng đặc (10%), UTBMT nhú (9%) [46]. Một nghiên cứu của Hui-Di-Hu và CS (2013), trên 188 bệnh nhân có dạng tổn thương nốt đơn độc tại phổi, có 6 trường hợp UTBMT lepidic, 71 trường hợp UTBMT nang, 74 trường hợp ung thư tuyến nhú, 15 trường hợp UTBMT vi nhú, 22 trường hợp UTBMT đặc nhày. Tỷ lệ di căn hạch 81,8% trong nhóm UTBMT đặc cao hơn so với các phân nhóm mô bệnh học khác ($p < 0,01$) [47].

1.4.3. Một số đột biến gen trong UTBMT liên quan đến điều trị đích

1.4.3.1. Đột biến *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor)

Đột biến gen của yếu tố tăng trưởng biểu bì (*EGFR*) tyrosine kinase lần đầu tiên được báo cáo trong UTBMT vào năm 2004, thường được phát hiện ở khoảng 10-35% UTBMT tùy theo từng quốc gia, tại Hoa Kỳ đột biến này chiếm khoảng 15.0%. Tuy nhiên ở các nước Châu Á theo nghiên cứu PIONEER (2014), đột biến này có thể lên đến 62%, đặc biệt ở phụ nữ trẻ, không có tiền sử hút thuốc [48]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phùng Quang Thịnh (2011): Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* dương tính là 24%, đột biến này dương tính cao nhất ở tít mô bệnh học UTBMT tiểu phế quản phế nang (44,4%), sau đó là UTBM tuyến nhú (33,3%), các phân tít UTBMT khác tỷ lệ *EGFR* dương tính thấp hơn [49]. Nghiên cứu của Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein Đại học Y Hà Nội (2011), cho thấy tỷ lệ đột biến gen *EGFR* của NSCLC là 26,2% [50]. Theo Nguyễn Minh Hà (2014), tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTBMT là 58,6% [51].

Đột biến gen *EGFR* xảy ra ở giai đoạn rất sớm và có tỷ lệ cao trong UTPKTBN. Tất cả các đột biến gây hoạt hóa *EGFR* đều thuộc vùng bám adenosine triphosphate (ATP) của thụ thể tyrosine kinase, cũng đồng thời là vị trí tương tác của các loại thuốc ức chế tyrosine kinase của *EGFR* (*EGFR*

TKIs) [52],[53]. Các đột biến gen *EGFR* thuộc bốn exon 18-21, mã hóa vùng tyrosine kinase, khiến cho protein *EGFR* luôn trong trạng thái hoạt hóa không phụ thuộc vào phối tử, có tác dụng tăng sự nhạy cảm của khối u hoặc giúp kháng lại các *EGFR* TKIs. Những đột biến này được chia làm ba nhóm, trong đó, các đột biến làm tăng tính nhạy cảm của khối u với *EGFR* TKIs chủ yếu thuộc hai nhóm I và II.

- Nhóm I gồm các đột biến xóa đoạn ở exon 19, phổ biến nhất (khoảng 44%) là kiểu đột biến xóa từ vị trí acid amin vị trí 747-leucine tới acid amin vị trí 749-acid glutamic (đột biến LREA).

- Nhóm II gồm các đột biến thay thế một nucleotid làm thay đổi acid amin ở exon 18 và 21. Đột biến điểm thường gặp nhất (khoảng 41%) là đột biến ở exon 21 thay arginine bằng leucine tại codon 858 (đột biến L858R). Một số đột biến khác như đột biến thay thế glycine ở codon 719 thành serine 18 (G719S), thành alanine (G719A) hoặc thành cysteine (G719C) chiếm 4%; một số đột biến vô nghĩa khác chiếm 6%.

- Nhóm III (5%) gồm các đột biến lặp đoạn, thêm đoạn và đột biến điểm tại exon 20 gen *EGFR*. Exon 20 chứa hầu hết là các đột biến làm cho tế bào UTP kháng lại với thuốc điều trị đích như đột biến điểm T790M, V769L, S768I và các đột biến thêm đoạn. Tuy nhiên, gần đây các nhà khoa học đã phát hiện ra một ngoại lệ, một đột biến thêm 4 acid amin tại exon 20, đột biến A763_Y764insFQEA, lại làm tăng tính nhạy cảm của tế bào UTP với thuốc điều trị đích [54].

Các đột biến này chỉ ra một tiên lượng tốt hơn và dự đoán cho hiệu quả điều trị đích với các chất ức chế *EGFR* tyrosine kinase (*EGFR* TKIs) như erlotinib, gefitinib và afatinib [55]. Trái lại, ở các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ không có các đột biến trên gen *EGFR* hoặc có các đột biến cài ở exon 20 và đột biến c.2369C >T (T790M) làm giảm nhạy đối với các thuốc *EGFR* TKIs [56].

1.4.3.2. Đột biến *KRAS*

Trong một thời gian đột biến *KRAS* được biết đến là đột biến thường gặp nhất của UTBMT, khoảng 15-20%. Khác với đột biến *EGFR* hay gặp ở phụ nữ trẻ, châu Á, không có tiền sử hút thuốc thì đột biến *KRAS* lại xảy ra phổ biến hơn ở người da trắng, có tiền sử hút thuốc. Đột biến *KRAS* mã hóa một GTPase trọng lượng phân tử thấp, là tín hiệu thông qua RAF và ERK khi GTP bị phụ thuộc. Mặc dù đột biến này gặp tần suất cao trong UTBMT và các ung thư khác, tuy nhiên khó có thể khai thác trong điều trị đích [57]. Cho đến nay, có hơn 3000 đột biến điểm trên gen *KRAS* đã được công bố. Trong đó, đột biến thường gặp nhất là đột biến thay thế nucleotid ở codon 12 (chiếm 82%) và codon 13 (chiếm 17%) ở exon 2 gen *KRAS* [58].

1.4.3.3. Dung hợp gen *EML4-ALK*

EML4-ALK, được mô tả trong UTBMTPQ vào năm 2007, sự chuyển vị *ALK* tyrosine kinase thường được phát hiện ở khoảng 3-7 % trong ung thư biểu mô tuyến và thường xuất hiện ở những người không hút thuốc, bệnh nhân trẻ tuổi. Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển, sự hiện diện của chuyển vị *ALK* làm tăng độ nhạy với các thuốc ức chế *ALK* tyrosine kinase (*ALK* TKIs) như crizotinib và ceritinib trong điều trị đích và có thể kéo dài đáng kể thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trái lại, các đột biến *ALK*, như L1151Tins, L1152R, C1156Y, F1174L, L1196M, G1202R, S1206Y, G1269A làm tăng nhạy với các HSP90 inhibitors nhưng lại làm giảm nhạy với crizotinib (một thuốc loại *ALK/MET* TKIs) [59].

1.5.3.4. Đột biến *BRAF*

Đột biến này, lần đầu tiên được báo cáo trong năm 2002 có xu hướng xảy ra ở exon 11 và 15 của miền kinase [60]. Đột biến *BRAF* phát hiện 1-3% UTBMT, thường được thấy ở những người hút thuốc lá. Mặc dù vai trò chính xác của đột biến *BRAF* trong sự phát triển của UTBMT vẫn còn chưa rõ ràng, tuy nhiên có bằng chứng về lợi ích điều trị đích với đột biến V600E với một

chất ức chế BRAF, PLX4032, đột biến BRAF ở vị trí c.1415A>G (Y472C) làm tăng độ nhạy với dasatinib, c.1799T>A(V600E) làm tăng độ nhạy với các BRAF inhibitors như dabrafenib [61].

1.4.3.5. Các đột biến khác

- **Sự khuếch đại MET:** MET là một thụ thể của tyrosine kinase của yếu tố sinh trưởng tế bào gan (hepatocyte growth factor - HGF). Sự khuếch đại MET (MET expression) gặp ở 2-4% UTBMT, có tác dụng làm tăng độ nhạy đối với các thuốc MET TKIs nhưng lại làm giảm đáp ứng đối với các thuốc EGFR TKIs [62].

- **ROS1 chuyển vị:** ROS1 là một tyrosine kinase thụ thể của gia đình thụ thể insulin tác động như một gen gây ung thư gặp ở khoảng 1-2% UTBMT, hay gặp ở bệnh nhân trẻ, không hút thuốc. Sự chuyển vị của ROS1 làm tăng độ nhạy với crizotinib (một loại ALK/MET/ROS1TKI), nhưng lại làm giảm nhạy với erlotinib/gefitinib (EGFR TKIs) [63].

1.5. PHÂN LOẠI UTBMT THEO IASLC/ATS/ERS NĂM 2011

1.5.1. Cơ sở của sự phân loại

Hiện nay, trong các típ MBH của UTP, UTBMT là típ phổ biến nhất (40-60%), đồng thời đây cũng là típ MBH phức tạp nhất, hình thái đa dạng, dễ bị nhầm lẫn. Đặc biệt, các nghiên cứu về sinh bệnh học, bệnh học phân tử, điều trị nhắm trúng đích của UTBMT cũng có nhiều khác biệt. Chính vì vậy chẩn đoán và phân típ chính xác UTBMT có ý nghĩa đặc biệt quan trọng. UTBMT đã hiện diện từ lâu trong các phân loại của TCYTTC và ngày càng chi tiết, phân chia thành nhiều phân típ nhỏ. Trong phân loại MBH của TCYTTC năm 2004 dành cho việc đánh giá các bệnh phẩm phẫu thuật, ít có tương quan với lâm sàng và điều trị [7]. Trong khi đó khoảng 70% bệnh nhân UTP được chẩn đoán trước phẫu thuật qua các mẫu sinh thiết phổi lại không có khả năng phẫu thuật do bệnh ở giai đoạn tiến triển. Mặt khác, hầu hết UTBMT típ hỗn hợp và UTBMT típ tiểu phế quản phế nang gây nhiều nhầm

lẫn giữa các bác sĩ lâm sàng. Do đó, bảng phân loại UTBMT mới đã được giới thiệu vào năm 2011 bởi các chuyên gia thuộc Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư phổi Quốc tế (IASLC), Hội lồng ngực Hoa kỳ (ATS) và Hội Hô hấp châu Âu (ERS). Các chuyên gia này đại diện cho các chuyên gia quốc tế về chuyên ngành bệnh học, sinh học phân tử, chẩn đoán hình ảnh, phẫu thuật lồng ngực. Hệ thống phân loại này áp dụng cho các mảnh sinh thiết nhỏ của phổi đã cải thiện sự tương quan giữa giải phẫu bệnh và các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, sinh học phân tử và tiên lượng bệnh, trong đó MBH đóng vai trò nòng cốt, góp phần điều trị cá thể hóa UTBMT [8].

1.5.2. Các kỹ thuật giải phẫu bệnh trong chẩn đoán MBH UTBMT

Theo khuyến cáo của phân loại IASLC/ATS/ERS năm 2011, các bệnh phẩm sinh thiết sử dụng cho phân loại này bao gồm: mảnh sinh thiết qua NSPQ, mảnh sinh thiết màng phổi, mảnh sinh thiết qua sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới CLVT...đều rất có giá trị cho định típ MBH của UTBMTPQ chứ không cần đến bệnh phẩm phẫu thuật, đây là một sự khác biệt lớn so với phân loại của WHO 2004. Các phương pháp định típ MBH bao gồm:

1.5.2.1. Kỹ thuật nhuộm thường quy HE, PAS

Đây là các phương pháp nhuộm thường quy, cơ bản và được áp dụng ở tất cả các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh trên toàn thế giới, không chỉ cho các sinh thiết UTP mà cho tất cả các trường hợp bệnh phẩm khác. Giá trị của kỹ thuật có thể phân típ chính xác 70-80% các trường hợp. Theo nghiên cứu của Trần Văn Chương (2015), trên 273 trường hợp UTP qua sinh thiết phổi: 75,2% các trường hợp UTPKTBN được định típ bằng phương pháp nhuộm thường quy HE và PAS, 20,5% trường hợp cần nhuộm HMMD và 3,7% các trường hợp không thể định típ [41].

1.5.2.2. Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch

Mặc dù chẩn đoán và định típ MBH của ung thư phổi chủ yếu dựa vào phương pháp nhuộm thường quy HE, PAS. Tuy nhiên ung thư biểu mô ở phổi

có nhiều típ tế bào đa dạng, phức tạp. Do vậy, để xác định chính xác nguồn gốc, típ tế bào cần kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch.

- **Nguyên lý của kỹ thuật:** Kỹ thuật hóa mô miễn dịch (HMMD) đã được ứng dụng rộng rãi trên thế giới. Đây là bước đột phá trong nghiên cứu bệnh học phân tử góp phần định tính hoặc bán định lượng các phân tử kháng nguyên. Kỹ thuật này là phương pháp áp dụng các nguyên lý và kỹ thuật miễn dịch để nghiên cứu tế bào và mô, dựa trên sự biểu lộ mang tính đặc hiệu kháng nguyên trên bề mặt tế bào hay tại khu vực gian bào, các kháng thể đặc hiệu sẽ giúp cho việc nhận ra và phân loại các tế bào hay mô trên các lát cắt tổ chức.

- Các kháng nguyên(KN) có thể hiện diện ở trong bào tương, màng hoặc nhân tế bào. Kháng thể (KT) chủ yếu là IgG. KT kết hợp trực tiếp với KN gọi là KT thứ nhất, có hai loại:

+ *KT đa dòng:* chứa nhiều KT khác phản ứng với nhiều quyết định KN khác.

+ *KT đơn dòng:* chỉ chứa một loại quyết định KN. Nhược điểm của loại KT này là có phản ứng chéo với các quyết định KN tương tự trên một KN không liên quan.

Vì phức hợp KN - KT không thể thấy được dưới KHVQH nên cần một hệ thống để hiển thị vị trí có phản ứng KN-KT, gồm hai phần:

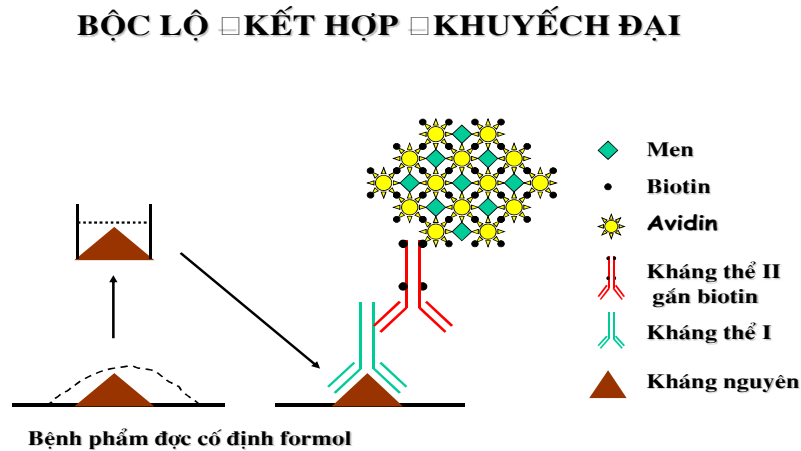
- KT thứ hai: là cầu nối KT thứ nhất với hệ thống phóng đại dấu hiệu nhận biết là kháng KT thứ nhất. KT thứ hai được gắn với Biotin trong phương pháp ABC.

- Hệ thống phóng đại nhận biết dấu hiệu gồm một men, chất nền và chất màu. Trong phương pháp ABC, men được gắn với KT bằng một phần cầu nối hoá học (Avidin và Biotin). Với một chất nền thích hợp với men và chất màu được gắn lên để cho phép xác định sự hiện diện của KN trong mô dưới kính hiển vi quang học. Có nhiều phương pháp để hiển thị phản ứng KN-KT, song phương pháp ABC ở trên được sử dụng nhiều vì có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, vì Avidin có ái lực mạnh với Biotin và men Peroxidase, làm cầu nối cho

men gắn vào Biotin (trên KT thứ hai). Một phân tử Avidin có 4 vị trí gắn men Peroxidase nên hệ thống nhận biết được phóng đại lên gấp 4 lần.

Phương pháp sử dụng phức hợp avidin - biotin được hầu hết các phòng xét nghiệm hoá miễn dịch sử dụng trong nghiên cứu tế bào và mô. Với kỹ thuật này, ái lực cao của avidin đối với biotin được sử dụng để gắn chất đánh dấu peroxidase [64],[65].

Các bước cơ bản của kỹ thuật miễn dịch enzyme Biotin - avidin



Hình 1.8. Nguyên lý chung của kỹ thuật HMMD

1.5.2.3. Một số dấu ấn HMMD trong chẩn đoán UTMBTPQ

- **TTF-1 (Thyroid transcription factor-1):** yếu tố phiên mã tuyến giáp 1: là yếu tố phiên mã tuyến giáp 1, nó bộc lộ hằng định trong đường khí phổi bình thường, nổi lên như một dấu ấn có lợi nhất của các u biểu mô phổi [66]. Được bộc lộ trong khoảng ba phần tư các ung thư biểu mô tuyến và trong một tỷ lệ nhỏ hơn các tít ung thư biểu mô phổi khác. Vì vậy, việc phát hiện dấu ấn này trong các di căn ở não và các vị trí khác là một chỉ điểm gần như chắc chắn là u nguyên phát ở phổi [67]. Chỉ có điều thận trọng chính là như tên gọi của nó chỉ rõ, trong một mô khác TTF-1 bộc lộ một cách hằng định là biểu mô tuyến giáp. TTF-1 đã được chứng minh là một dấu hiệu nhạy cảm (65-

81%), cụ thể (94%) trong phần lớn các loại ung thư phổi nguyên phát và ung thư tế bào nhỏ. TTF-1 cùng với CK7, CK20, CEA là những dấu ấn rất có giá trị phân biệt UTBM nguyên phát ở phổi với các u nguồn gốc khác. Trong một nghiên cứu được tiến hành trên một số lượng bệnh nhân lớn bởi Warth và CS (2012), đã được báo cáo TTF-1 dương tính trong 87,7% các trường hợp UTBMT của phổi [68]. Theo Ausuman Argon và Cs (2015): TTF-1 là dấu ấn có giá trị chẩn đoán phân biệt giữa UTBMT và UTBMTBV với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự âm âm tính và giá trị dự báo dương tính là 100% [69].

•**CK7:** là loại cytokeratin base (nhóm II) có trọng lượng phân tử 54kD được mã hóa bởi gen KRT7, tìm thấy trong hầu hết các biểu mô tuyến và chuyển tiếp; nhưng không tìm thấy trong các biểu mô vảy phân tầng. Cytokeratin 7 được thể hiện trong các tế bào biểu mô của buồng trứng, phổi và vú. Khi sử dụng chẩn đoán và phân loại những u tuyến CK7 được phối hợp với CK20 (là loại cytokeratin nhóm I, có trọng lượng phân tử 46 kDa được mã hóa bởi gen KRT20) và những cytokeratin khác. CK7 đặc biệt hữu ích khi được sử dụng kết hợp với CK20, trong việc xác định di căn ung thư ruột kết đến phổi (CK20+/-CK7). Theo Chu và CS (2000), đánh giá trên 435 u biểu mô từ những cơ quan khác nhau sử dụng hóa mô miễn dịch với những kháng thể CK7 và CK20, CK7 được tìm thấy trong nhiều loại ung thư, với ngoại lệ những ung thư biểu mô phát sinh từ đại tràng, tuyến tiền liệt, thận và tuyến ức, những u carcinoid của phổi, đường tiêu hóa và những u tế bào Merkel của da. Phần lớn những ung thư biểu mô vảy từ những cơ quan khác nhau âm tính với CK7, ngoại lệ ung thư biểu mô vảy của cổ tử cung. CK20 cũng dương tính trong gần như tất cả những ung thư biểu mô đại trực tràng và ung thư biểu mô tế bào Merkel [70]. Tại Việt Nam Phạm Nguyên Cường và CS (2012), thấy CK7 dương tính với 97,40% UTBMT ở phổi [71].

•**CK5/6:** Là polypeptid ưa base có trọng lượng phân tử 58kD và 56 kD. Đa số nghiên cứu dùng KT chống CK5/6 để phân biệt ung thư biểu mô di căn với u trung biểu mô. Tất cả các u trung biểu mô dạng biểu mô dương tính mạnh với CK5/6, nhưng khoảng 30% ung thư biểu mô tuyến của phổi dương tính. Là một dấu hiệu đáng tin cậy cho u trung biểu mô và ung thư biểu mô tế bào vảy của phổi. Theo Kargi A và cs (2007), giá trị của CK5/6 và p63 trong chẩn đoán phân loại ung thư biểu mô của phổi: 100% ung thư biểu mô tuyến đều âm tính với p63, trong khi có 80% ung thư biểu mô tuyến âm tính với CK5/6. CK5/6 rất hữu ích cho việc phân biệt hai loại ung thư biểu mô tuyến và ung thư tế bào nhỏ với ung thư biểu mô vảy [72]. Tại Việt Nam, theo Phạm Nguyên Cường (2015), ung thư biểu mô tuyến vảy có tỷ lệ dương tính với CK5/6 (33,3%), sau đó là ung thư biểu mô vảy (23,8%), các típ khác có tỷ lệ dương tính với CK5/6 thấp hoặc hoàn toàn âm tính với CK5/6. Tất cả các trường hợp ung thư biểu mô tuyến đều âm tính với CK5/6 [40].

•**Napsin A:** Là một dấu ấn được phát hiện trong bào tương của tế bào phổi loại 2 và trong những đại thực bào phế nang. Nó là một aspartic protease có trọng lượng phân tử khoảng 38 kDa liên quan đến quá trình lập trình chuỗi N và C tận của protein B bề mặt [73]. Ngoài ra, những nghiên cứu trên cũng khẳng định rằng những đánh giá mô học và tế bào học của ung thư phổi biểu mô tuyến với Napsin A có độ phù hợp cao giữa mô học và tế bào học. Theo Kenneth và CS (2012), nghiên cứu 291 mẫu ung thư phổi đã được xác định bằng hình thái tế bào học gồm 197 ung thư biểu mô tuyến, 66 ung thư biểu mô vảy và 28 trường hợp không thể phân loại bằng hình ảnh tế bào học. Kết quả nghiên cứu cho thấy Napsin A có độ nhạy là 83%, độ đặc hiệu là 98% trong chẩn đoán UTBMT của phổi [74].

•**p63:** Dấu ấn này có ý nghĩa trong sự phát triển của mô biểu mô và những ung thư biểu mô tế bào vảy [75]. Sự bộc lộ của p63 đã được đánh giá

trong 408 trường hợp ung thư phổi bằng vi dây mô trong hai phòng thí nghiệm khác nhau bởi Au và CS (2004), phần lớn những ung thư biểu mô tế bào vảy của phổi bộc lộ p63, cũng như một số lượng lớn ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn và ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Sự bộc lộ của p63 được nhận biết là có ý nghĩa tiên lượng trong ung thư biểu mô thần kinh nội tiết độ cao. Trên quan điểm thực hành, các tác giả này sử dụng sự bộc lộ p63 như một dấu ấn của biệt hóa tế bào vảy [76]. Các nghiên cứu gần đây trên thế giới: độ nhạy của p63 trong chẩn đoán UTBMTBV dao động từ 73-100%, tuy nhiên độ đặc hiệu không cao nếu chỉ sử dụng một dấu ấn này. Theo Ausuman Argon và Cs (2015): Chẩn đoán phân biệt tít MBH giữa UTBMT và UTBMTBV kết hợp 3 dấu ấn TTF-1, CK 5/6 và p 63 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao lên đến 100% [69].

1.5.3. Phân loại mô bệnh học UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011, WHO 2015 cho sinh thiết nhỏ và ý nghĩa lâm sàng

Phân loại năm 2011 của IASLC/ATS/ERS, được đề cập lần đầu tiên trên tạp chí Ung thư học lồng ngực, tạp chí chính thức của IASLC và được đăng ký bởi ATS năm 2011 [77]. Theo đó, các thuật ngữ UTBMT tiêu phế quản - phế nang và UTBMT tít hỗn hợp không còn được sử dụng. Các khái niệm mới được giới thiệu như UTBMT tại chỗ và UTBMT xâm lấn tối thiểu. Với ung thư xâm lấn, hình thái vi nhú được thêm vào và phân loại được khuyến cáo dựa vào hình thái chiếm ưu thế. Phân loại này có ưu điểm là thể hiện được tương quan của các phân tít mô bệnh học với các kỹ thuật hình ảnh cũng như ứng dụng công nghệ phân tử, hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh [8]. Mới đây, năm 2015, WHO đã công bố phân loại mới nhất về UTP, trong đó phân loại UTBMT cơ bản giống với phân loại của IASLC/ATS/ERS năm 2011. Các tít MBH của UTBMT cho sinh thiết nhỏ theo bảng sau [9].

Bảng 1.2. Phân típ mô bệnh học Ung thư biểu mô tuyến

Phân típ mô bệnh học Ung thư biểu mô tuyến Theo (IASLC/ATS/ERS 2011)	Mã hình thái học (Theo WHO 2015)
Ung thư biểu mô tuyến	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến lepidic	8250/3
Ung thư biểu mô tuyến chùm nang	8551/3
Ung thư biểu mô tuyến nhú	8260/3
Ung thư biểu mô tuyến vi nhú	8265/3
Ung thư biểu mô tuyến đặc	8230/3
Ung thư tuyến nhầy xâm lấn	8253/3
Biến thể	
Ung thư hỗn hợp nhầy và không nhầy xâm lấn	8254/3
Ung thư biểu mô tuyến “dạng keo”	8480/3
Ung thư biểu mô tuyến thai	8333/3
Ung thư biểu mô tuyến típ ruột	8144/3

Trọng tâm của phân loại mới theo IASLC/ATS/ERS là phân biệt rõ UTBMT với UTBMTBV, đồng thời xác định chi tiết chính xác các phân típ của UTBMT vì các lý do sau: Thứ nhất, liệu pháp điều trị đích ức chế tyrosin kinase áp dụng cho những bệnh nhân UTBMT giai đoạn tiến triển, có đột biến *EGFR*. Thứ hai, UTBMT với sự sắp xếp lại gen *ALK* có đáp ứng với Crizotinip. Thứ ba, bệnh nhân UTBMT đáp ứng điều trị đích tốt hơn UTBMTBV. Thứ tư, việc điều trị bevacizumab cho bệnh nhân UTBMTBV có thể dẫn tới chảy máu, đe dọa tính mạng, là một chống chỉ định cho loại mô bệnh học này. Chính vì lẽ đó, việc phân típ chi tiết và chính xác có vai trò hết sức quan trọng trong điều trị và tiên lượng [77].

1.5.4. Tương quan lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, sinh học phân tử và phân tí MBH của UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011

Mô bệnh học là xương sống của phân loại này, nhưng chẩn đoán ung thư phổi là một quá trình đa ngành, đòi hỏi phải có sự tương quan với lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, bệnh học phân tử, các thông tin phẫu thuật. Trong phân loại cho sinh thiết nhỏ, khuyến nghị bảo quản tối đa bệnh phẩm phục vụ chẩn đoán và nghiên cứu bệnh học phân tử. Do bản chất mô học của ung thư biểu mô phổi hết sức phức tạp, vì vậy chẩn đoán phân biệt giữa UTBMT và UTBMTBV gặp nhiều khó khăn nếu chỉ sử dụng phương pháp thường quy. Bởi lẽ, nhiều khi mô học trong tuyến có vảy, trong vảy có biệt hóa tuyến, nên cần hạn chế tối đa chẩn đoán UTBM hỗn hợp. Mặt khác, trong điều trị đích có sự khác nhau giữa hai loại tế bào này. Do vậy, cần sử dụng các dấu ấn hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt. Các dấu ấn được khuyến cáo sử dụng TTF-1, CK5/6, Napsin A, p63, p40 trong chẩn đoán phân biệt UTBMT và UTBMTBV của phổi. Theo Withaus và CS (2012), qua nghiên cứu 291 trường hợp UTP được đánh giá về hình thái học (197 ung thư biểu mô tuyến (75%); 66 ung thư biểu mô tế bào vảy (25%); 28 trường hợp không được xếp loại) và được nghiên cứu hóa mô miễn dịch để tìm các dấu ấn có giá trị phân biệt ung thư biểu mô tuyến với ung thư biểu mô vảy. Kết quả cho thấy Napsin A có độ nhạy 83% và độ đặc hiệu 98%, TTF-1 có độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 98% với ung thư biểu mô tuyến, Cytokeratin 5/6 có độ nhạy 53% và độ đặc hiệu 96%, p63 có độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 86% với ung thư biểu mô tế bào vảy. Kết hợp hai dấu ấn Napsin A và p63 có độ đặc hiệu 94%, độ nhạy 96% trong phân biệt UTBMT với UTBMTBV [78]. Nghiên cứu của Grzegorz T Gurda (2015), trong 2 năm trên 246 bệnh nhân được sinh thiết phổi bao gồm: 102 bệnh nhân UTPKTN nguyên phát và 144 bệnh nhân UTPKTN thứ phát, các mẫu bệnh phẩm được nhuộm các dấu ấn

HMMMD: TTF-1, Napsin A, CK7, p63 và CK5/6. Kết quả 72 bệnh nhân UTBMT nguyên phát ở phổi: TTF-1 có độ nhạy 84,5% và độ đặc hiệu 96,4%, Napsin A có độ nhạy 92,0%, độ đặc hiệu 100%, CK7 có độ nhạy 93,8% và độ đặc hiệu 50,0% trong chẩn đoán UTBMT ở phổi. Trong khi đó 30 bệnh nhân UTBMTBV nguyên phát tại phổi: CK5/6 có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 77,8% và p63 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu là 91,7% và 78,3% [79].

Tuy nhiên, có trường hợp cần sử dụng tương quan đa ngành cho chẩn đoán: Trong trường hợp kết quả MBH của sinh thiết nhỏ chẩn đoán UTBM không đặc hiệu, ở người phụ nữ, Châu Á < 35 tuổi, không có tiền sử hút thuốc, hình ảnh CLVT biểu hiện hình ảnh nốt đơn độc dạng kính mờ thì có nhiều khả năng là UTBMT và có đột biến *EGFR* [80]. Đột biến này là một yếu tố dự báo giúp trong việc lựa chọn điều trị đích với *EGFR-TKIs*, một lĩnh vực quan trọng trong chiến lược điều trị UTP.

Theo Yoshizawa A và CS (2013), nghiên cứu trên 440 bệnh nhân UTBMT, đột biến *EGFR* 53,9%, đột biến này liên quan với các típ MBH: lepedic, như trong khi đó đột biến *KRAS* chiếm 13,3% hay gặp UTBMT nhày xâm lấn [81]. Nghiên cứu của Chen Z và CS (2014), trên 206 bệnh nhân UTBMT, tỷ lệ đột biến 59,7%, tỷ lệ đột biến này ở các típ lepedic, như, nang cao hơn so với típ đặc ($p < 0,05$) [82]. Yan Sun (2014), 136 bệnh nhân UTBMT giai đoạn IB, đột biến *EGFR* gặp ở nhóm vi nhú cao hơn so với các típ khác ($p = 0,026$), đột biến gặp ở típ UTBMT đặc ít nhất ($p = 0,058$) [83].

Về tương quan chẩn đoán hình ảnh, chụp CLVT có liên quan đến các típ MBH của UTBMT, xác định, đánh giá tổn thương chính xác có vai trò quan trọng đặc biệt cho các bác sỹ phẫu thuật. Theo Mathieu Lederlin và CS(2013), 174 bệnh nhân UTBMT được phẫu thuật, các típ MBH hay gặp: nang 40%, đặc 32%, lepedic 13%, vi nhú 8%, nhú 7%, về đặc điểm hình ảnh:

UTBMT đặc mật độ khối u đồng nhất, trong khi đó UTBMT dạng lepidic vị trí hay ở ngoại vi, có phế quản hơi, tổn thương dạng kính mờ [84].

1.5.5. Khuyến nghị của IASLC/ATS/ERS 2011 cho chẩn đoán trên sinh thiết nhỏ [77]

Trong phân loại này, Hiệp hội nghiên cứu ung thư phổi Quốc tế 2011 nhấn mạnh, UTBMKTB nhỏ phải được chẩn đoán cụ thể đặc biệt là UTBMT và UTBMTBV.

- ❖ Thuật ngữ UTBM không đặc hiệu (NSCLC- NOS) nên được sử dụng hạn chế nhất, chỉ được sử dụng khi không thể chẩn đoán cụ thể hơn bằng hình thái HMMD. Các dấu ấn thần kinh nội tiết chỉ được thực hiện trong trường hợp u có hình thái thần kinh nội tiết.
- ❖ Thuật ngữ ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang (BAC) không sử dụng nữa vì dễ gây nhầm lẫn.
- ❖ Mẫu mô được lấy cần được quản lý không chỉ cho chẩn đoán MBH mà còn sử dụng cho nghiên cứu bệnh học phân tử.
- ❖ Mỗi đơn vị cần phát triển một nhóm đa ngành nhằm tối ưu hóa phương pháp tiếp cận và xử lý mẫu bệnh phẩm sinh thiết để có được chẩn đoán và đưa ra kết quả phân tử nhanh chóng và chính xác.
- ❖ Chiến lược phân loại này cần được sử dụng thường xuyên trong chẩn đoán, các nghiên cứu tương lai và trong các thử nghiệm lâm sàng để có một phân loại thống nhất.

1.6. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ PHÂN LOẠI UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN THEO PHÂN LOẠI IASLC/ATS/ERS NĂM 2011

1.6.1. Trên Thế giới

Từ khi có phân loại mới này, rất nhiều nghiên cứu đi sâu và phân tích các phân tít, tương quan chẩn đoán hình ảnh, sinh học phân tử của UTBMT, cũng như theo dõi đánh giá thời gian sống thêm giữa các phân tít của UTBMT.

Theo Urer và CS (2014), nghiên cứu phân loại 226 bệnh nhân UTBMT phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011. Kết quả cho thấy các u tít chùm nang 43,8%, tít đặc 39,3%, dạng lepidic 8,8%, tít nhú 4,8%, trong khi 3% là những biến thể của UTBMT [85]. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ và CS (2011), phân loại 514 trường hợp UTBMT giai đoạn I theo IASLC/ATS/ERS 2011. Theo các tác giả, tít chùm nang chiếm 45,1%, tít nhú 27,8%, tít đặc 13,0%, tít lepidic 5,6%, các phân tít khác và biến thể chiếm tỉ lệ thấp, phân loại IASLC/ATS/ERS cho các tít MBH của UTBMT có sự khác biệt về tiên lượng trong việc xác định các liệu pháp điều trị hỗ trợ [86]. Theo nghiên cứu của Warth A và CS (2012), trên 500 bệnh nhân UTBMT từ giai đoạn I đến giai đoạn IV, phân tít chùm nang cũng chiếm tỉ lệ cao nhất (42,5%), các tác giả cũng kết luận thời gian sống thêm có sự khác biệt khác biệt đáng kể giữa các phân tít: lepidic (78,5 tháng), nang (67,3 tháng), đặc (58,1 tháng), nhú (48,9 tháng), và vi nhú (44,9 tháng) ($p = 0,007$) [87]. Nghiên cứu của Z. Song và Cs (2014), ở 261 bệnh nhân giai đoạn I UTBMT theo dõi trong 10 năm (2000-2010) tại Chiết Giang Trung Quốc, các tác giả nhận thấy: Bệnh nhân có phân tít MBH dạng vi nhú và tít đặc, có thời gian sống thêm thấp hơn so với các phân tít khác ($p < 0,001$). Phân tích đa biến cho thấy phân loại IASLC/ATS/ERS là một yếu tố dự báo độc lập với sự sống còn của bệnh nhân UTBMT ($p = 0,002$ và $p = 0,015$), nhận xét này cũng tương tự nghiên cứu của Chun Xua Xu và Cs (2015), trên 276 bệnh nhân UTBMT giai đoạn IB [88],[89].

1.6.2. Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, có vài công trình nghiên cứu về phân loại MBH mới của IASLC/ATS/ERS 2011 cho UTBMT. Theo Phạm Nguyên Cường (2015), 124 bệnh nhân UTBMT các tít MBH gồm: tít chùm nang chiếm 41,9%, nhú 19,4%, đặc 14,5%, dạng lepidic 13,7%, các biến thể nhày 6,5%, vi nhú 4%, tế

bào sáng 4% [40]. Trần Văn Chương (2015), 135 bệnh nhân UTBMT qua sinh thiết phổi tại Bệnh viện Bạch Mai, các típ hay gặp: dạng nang 52,6%, đặc 28,1%, nhú 8,9%, vi nhú 6,7%, lepedic 3,7% [41]. Theo Bùi Nguyên Đức, Lê Trung Thọ (2015), 92 bệnh nhân UTBMT tại Bệnh viện Phổi Trung ương, các típ MBH hay gặp chùm nang chiếm tỉ lệ cao nhất (55,4%), nhú (18,5%), lepidic (8,7%), ít gặp nhất là biến thể UTBMT típ ruột 1,1% [90].

Tuy nhiên các nghiên cứu này chỉ tập trung vào phân tích các típ MBH, chưa đưa ra được các tương quan với lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và các đặc điểm về phân tử.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

- *Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định* : Gồm 245 bệnh nhân ≥ 16 tuổi, được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến phế quản qua mảnh sinh thiết phổi tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 04/2014 - 11/2015. Bệnh nhân UTBMT được chẩn đoán dựa vào một trong hai tiêu chuẩn sau:

* Bệnh nhân được chẩn đoán khẳng định bằng MBH là UTBMT qua nhuộm thường qui (HE,PAS).

* Bệnh nhân ung thư biểu mô (UTBM) chưa được khẳng định UTBMT bằng nhuộm thường qui (HE,PAS) nhưng qua nhuộm HMMD bằng các Marker đặc hiệu khẳng định UTBMT theo hướng dẫn của Hiệp hội nghiên cứu ung thư phổi Quốc tế 2011 và WHO 2015.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Loại trừ các típ ung thư phổi khác, ung thư phổi thứ phát
- Ung thư biểu mô tuyến không phải nguồn gốc từ phổi bằng các marker HMMD đặc hiệu cho UTBMT phế quản, ung thư phổi phổi hợp
- Các bệnh nhân không thoả mãn các tiêu chuẩn trên (không được chụp CLVT lồng ngực, có chống chỉ định với nội soi phế quản ống mềm, chống chỉ định với thủ thuật sinh thiết cắt xuyên thành ngực).
- Loại trừ bệnh nhân ung thư phổi được chẩn đoán MBH qua phẫu thuật.
- Loại trừ các trường hợp mảnh sinh thiết không đủ làm MBH .

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- *Loại nghiên cứu*: nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang chùm ca bệnh

- **Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 04/2014 - 11/2015.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Khám lâm sàng, cận lâm sàng tại Trung tâm Hô hấp, làm MBH và định típ tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Bạch Mai.

- **Cỡ mẫu nghiên cứu ước tính:** Theo phương pháp thống kê y học, ước lượng một tỷ lệ:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \cdot \frac{p(1-p)}{d^2}$$

n : là cỡ mẫu nghiên cứu

α : Mức ý nghĩa thống kê; với $\alpha = 0,05$ thì hệ số tin cậy $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

p : Tỷ lệ bệnh nhân UTBMT tại Trung Tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai, theo Ngô Quý Châu và CS (2003), khoảng 5% bệnh nhân nhập viện [91],

$p = 0,05$, $q = 1 - p$, d: Sai số ước lượng, chọn $d = 0,03$.

Do vậy $n = 1,96^2 \cdot 0,05 \cdot 0,95 / 0,03^2 = 203$ Bệnh nhân

Thực tế chúng tôi chọn được 245 bệnh nhân UTBMT đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

- Thiết kế bệnh án mẫu với các mục tiêu của đề tài (Phụ lục 1)

2.2.3. Các chỉ số và biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Cho mục tiêu 1

- **Giới:** Nam, nữ

- **Phân bố nhóm tuổi:**

+ < 40, 40 – 49, 50 -59, 60 – 69, ≥ 70 tuổi

- **Tiền sử, mức độ hút thuốc lá, lào** : có hút, không hút, số năm hút, số bao/năm.

- Triệu chứng lâm sàng:

+ *Cơ năng*: Thời gian diễn biến bệnh, triệu chứng đau ngực, ho ra máu, sút cân, sốt, sút cân, mệt mỏi, khó thở, nuốt nghẹn, khàn tiếng, đau khớp.

+ *Thực thể*: Các hội chứng cận u, hội chứng nhiễm trùng, hội chứng đông đặc, hội chứng 3 giảm, hạch ngoại vi, các ral ở phổi...

- Cận lâm sàng:

+ *Xét nghiệm máu*: công thức máu (hồng cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, bạch cầu), các chỉ số sinh hóa máu: chức năng gan, thận, điện giải, marker ung thư, đông máu cơ bản.

+ *Chụp X quang tim phổi thẳng nghiêng và chụp CLVT lồng ngực có cản quang*: xác định vị trí khối u (bên phải (thùy trên, giữa, dưới), bên trái (thùy trên, dưới), kích thước trung bình khối u, mô tả hình dạng (bờ tròn nhẵn, bờ đa cung và bờ tua gai), đo mật độ khối u (đặc, bán đặc, kính mờ, hoại tử), phân tích các tổn thương phổi hợp (hạch trung thất, hình ảnh viêm phổi, xẹp phổi, xâm lấn cơ quan lân cận: trung thất, thành ngực).

+ *Hình ảnh nội soi phế quản ống mềm*: không có tổn thương, có tổn thương (u sùi, chít hẹp, thâm nhiễm niêm mạc, chảy máu trong lòng phế quản, đè ép từ bên ngoài, tù bè cựa phế quản).

2.2.3.2. Cho mục tiêu 2

- Bệnh phẩm qua sinh thiết: sinh thiết xuyên thành ngực, sinh thiết màng phổi, qua sinh thiết nội soi phế quản, cell - block dịch, hạch ngoại vi.

- Phân tít mô bệnh học theo phân loại IASLC/ATS/ERS 2011 bao gồm các tít và biến thể, độ biệt hóa mô bệnh học của UTBMT: độ I, độ II, độ III.

- Phân tích đột biến gen *EGFR*: có đột biến, không đột biến, vị trí đột biến.

- Phân tích mối tương quan phân tít mô bệnh học với lâm sàng, cắt lớp vi tính, đột biến gen theo từng phân tít.

2.2.4. Tiến trình nghiên cứu

2.2.4.1. Khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng

❖ *Lâm sàng:*

- Các bệnh nhân được nghiên cứu sinh, cùng bác sỹ chuyên khoa khám lâm sàng kỹ lưỡng, cẩn thận, thu thập các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân theo mẫu bệnh án với các thông tin:

- Tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ
- Lý do vào viện
- Thời gian từ khi bắt đầu xuất hiện triệu chứng đến khi đi khám bệnh
- Chẩn đoán tuyến trước
- Các triệu chứng toàn thân, các triệu chứng khởi đầu
- Các triệu chứng lâm sàng tại lồng ngực
- Những biểu hiện chèn ép và di căn do ung thư.
- Tiền sử gia đình: ông, bà, bố, mẹ, anh, chị, em, con có ai bị UTP
- Tiền sử bản thân:

+ Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào hoặc cả hai; Hút thuốc lá, thuốc lào:

Tính theo đơn vị bao/năm:

Số bao/năm = số bao thuốc hút trong 1 ngày * Số năm hút thuốc, cứ 5 điếu thuốc lào được tính bằng 1 điếu thuốc lá.

+ Tiền sử tiếp xúc chất độc hại, tiền sử có các bệnh đường hô hấp

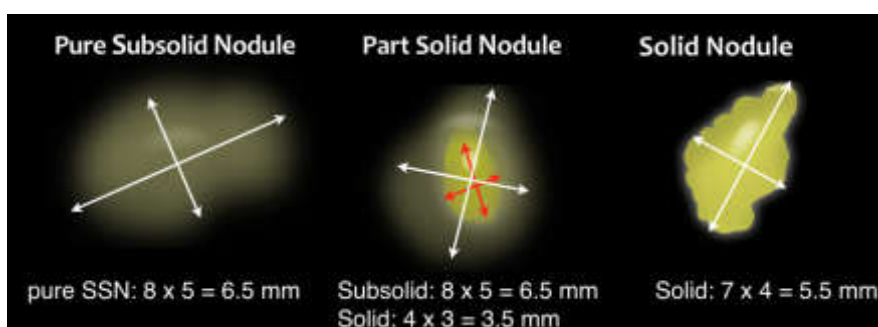
❖ *Xét nghiệm cận lâm sàng:*

- *Xét nghiệm cơ bản:* Công thức máu, đông máu cơ bản, sinh hóa máu.
- *Chụp X- quang lồng ngực thẳng - nghiêng:* BN được chụp X- quang lồng ngực thẳng- nghiêng, xác định có hoặc không thấy khối u, các đặc điểm về vị trí, kích thước, số lượng, ranh giới khối u, các hình ảnh tổn thương kèm theo ở thành ngực, màng phổi, khí quản, hạch rốn phổi, trung thất.

- *Chụp CLVT ngực*: BN được tiến hành chụp tại khoa chẩn đoán hình ảnh của bệnh viện Bạch Mai: chụp CLVT trước và sau khi tiêm thuốc cản quang. Các kết quả được đọc theo mẫu phiếu CLVT bởi bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh, mô tả tổn thương gồm:

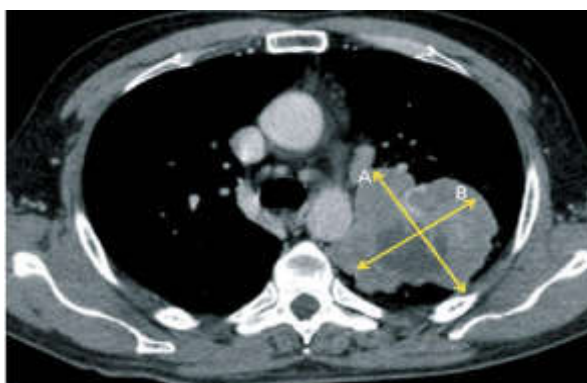
+ Hình ảnh u phổi, vị trí (xác định vị trí u nguyên phát theo 5 thùy phổi gồm: thùy trên phải, giữa phải, dưới phải, trên trái và dưới trái), hình ảnh xẹp phổi, dấu hiệu tổn thương thành ngực, dấu hiệu huỷ xương đòn hoặc xương sườn.

+ Đo kích thước u: kích thước u được đo trên cửa sổ phổi, bao gồm cả phần kính mờ xung quanh (nếu có) theo tác giả Detterbeck (2010) [92].



Hình 2.1. Đo kích thước u trên cửa sổ nhu mô [92].

+ Đo đường kính lớn nhất của khối u nguyên phát trên mặt phẳng axial theo tiêu chuẩn của WHO và RECIST:



Hình 2.2. Cách đo kích thước khối u theo tiêu chuẩn của WHO và RECIST [93]

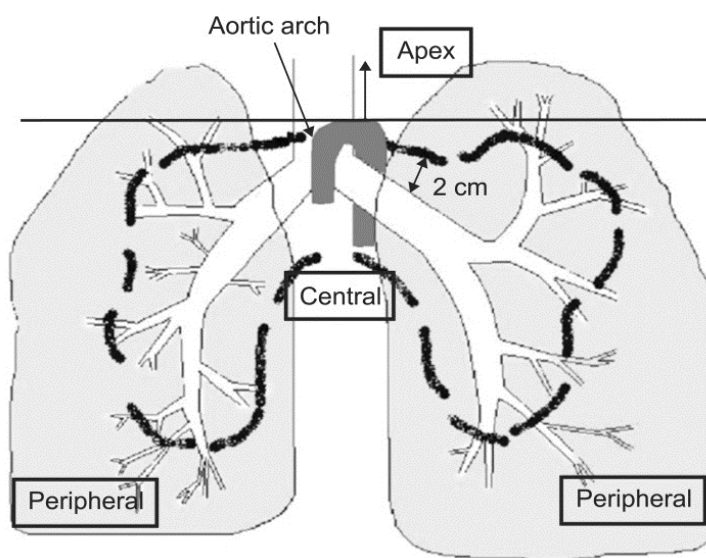
+ Hình dạng khối u theo Richards và CS (2014), chia làm ba nhóm: bờ tròn nhẵn, bờ đa cung và bờ tua gai. Hình tua gai hay hình chân nhện là hình xuất hiện hình các gai nhọn, độ dài, mật độ khác nhau xuất phát từ đường bờ khối u lan toả vào phần nhu mô phổi lành xung quanh. Bản chất giải phẫu bệnh là những đường bạch huyết dày lên do sự lan toả của tế bào u [22].

+ Hình ảnh mật độ khối u theo BTS 2015 gồm: đặc hoàn toàn, bán đặc, kính mờ, hoại tử [20]. Hình đặc hoàn toàn là hình mờ đồng đều che khuất bờ mạch máu và thành đường dẫn khí. Có thể thấy hình ảnh phế quản chứa khí. Hình kính mờ là hình như sương mù ở nhu mô phổi, tăng tỷ trọng, ranh giới không rõ hoặc không, vẫn thấy rõ mạch máu và thành đường dẫn khí, quan sát được trên cửa sổ nhu mô nhưng không quan sát được trên cửa sổ trung thất. Hình đặc một phần (bán đặc) bao gồm cả thành phần đặc hoàn toàn và kính mờ. Hình hoại tử khi hình thành hang xen lẫn đặc.

+ Hình ảnh hạch rốn phổi, hạch trung thất cùng bên, đối bên với khối u, khi kích thước hạch ≥ 10 mm.

+ Di căn của khối u đến các thùy khác của phổi, trung thất, màng tim, màng phổi, thành ngực, di căn gan, đặc biệt di căn tuyến thượng thận.

+ Xác định vị trí u ở trung tâm hay ngoại vi: Theo W. Richard Webb và Charles B.Higgins (2011): U trung tâm khi khối u nằm ở 1/3 trong về phía rốn phổi tương ứng với khu vực từ phế quản gốc đến hết phế quản phân thùy (từ phế quản thế hệ 1 đến hết phế quản thế hệ 2), ngược lại là u ngoại vi [94].



Hình 2.3. Mô hình vị trí khối u trung tâm và ngoại vi trên CLVT lồng ngực [94]

- Đo, đánh giá chức năng hô hấp theo các hội chứng [1] :

Các bệnh nhân được đo chức năng hô hấp tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai, ghi nhận các thông số cơ bản:

Bảng 2.1. Các chỉ số cơ bản khi đo chức năng hô hấp

Viết tắt	Tên	Giá trị bình thường
VC	Vital capacity (L): Dung tích sống	>80%
FVC	Forcep vital capacity (L): Dung tích sống gắng sức	>80%
FEV1	Forced expiratory volume during 1st second: Thê tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên	>80%
FEV1/VC	Chỉ số Tiffeneau	>70%
FEV1/FVC	Chỉ số Gaensler	>70%

+ Chức năng hô hấp bình thường: khi VC hoặc FVC > 80% số lý thuyết, FEV1 \geq 80% số lý thuyết, FEV1/FVC > 70%.

+ Rối loạn thông khí hạn chế: FEV1/FVC > 70% và TLC < 80% số lý thuyết.

+ Rối loạn thông khí tắc nghẽn: FEV1/VC < 70% hoặc FEV1/FVC < 70%.

+ Rối loạn thông khí hỗn hợp khi có: FEV1/VC < 70% hoặc FEV1/FVC < 70%, VC < 80% số lý thuyết; TLC < 80% số lý thuyết.

- *Nội soi phế quản ống mềm*: Các bệnh nhân sau khi có kết quả công thức máu, đông máu cơ bản, X quang, CLVT lồng ngực, được giải thích và tiến hành nội soi phế quản ống mềm tại Trung tâm Hô hấp để xác định đặc điểm và vị trí tổn thương phế quản, các hình ảnh tổn thương bao gồm: thâm nhiễm niêm mạc phế quản, u sùi, chảy máu, chít hẹp, đè ép lòng phế quản từ ngoài vào [36]. Qua đó sinh thiết tổn thương lấy ít nhất 3 mẫu bệnh phẩm làm MBH.

- Đối với các bệnh nhân không lấy được bệnh phẩm qua sinh thiết nội soi phế quản, được giải thích và tiến hành sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CLVT tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu – Bệnh viện Bạch Mai lấy bệnh phẩm làm MBH.

- *Đánh giá bilan di căn xa*: Làm các thăm dò đánh giá bilan di căn xa như xạ hình xương, MRI sọ não, siêu âm ổ bụng, nội soi tiêu hoá, chụp X- quang xương, xạ hình xương, chụp MRI sọ não, PET- CT nếu có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ UTP di căn vào các cơ quan đó, để đánh giá tổn thương di căn.

2.2.4.2. Nghiên cứu giai đoạn TNM

- Áp dụng bảng phân loại giai đoạn UTP theo Hệ thống phân loại quốc tế giai đoạn UTP năm 2009 [95].

Bảng 2.2. Phân nhóm giai đoạn theo ký hiệu TNM và dưới nhóm.

T/M	Dưới nhóm	N0	N1	N2	N3
T₁	T _{1a}	Ia	IIa	IIa	IIIb
	T _{1b}	Ia	IIa	IIa	IIIb
T₂	T _{2a}	Ib	IIa	IIa	IIIb
	T _{2b}	IIa	IIb	IIa	IIIb
T₃	T ₃ >7	IIb	IIIa	IIa	IIIb
	T ₃ xâm lấn	IIb	IIIa	IIa	IIIb
	T ₃ vệ tinh	IIb	IIIa	IIa	IIIb
T₄	T ₄ xâm lấn	IIIa	IIIa	IIb	IIIb
	T ₄ nốt khác thùy, cùng bên	IIIa	IIIa	IIb	IIIb
M₁	M _{1a} nốt đối bên	IV	IV	IV	IV
	M _{1a} lan tràn màng phổi	IV	IV	IV	IV
	M _{1b}	IV	IV	IV	IV

2.2.4.3. Nghiên cứu mô bệnh học

❖ Mỗi bệnh nhân lấy từ 3 - 4 mẫu bệnh phẩm bằng một trong những phương pháp: qua nội soi phế quản sinh thiết phế quản khí thấy tổn thương, STXTN khi kết quả của sinh thiết qua nội soi phế quản âm tính hoặc không thấy tổn thương trong lòng phế quản, STMP khi có tràn dịch màng phổi dịch tiết, sinh thiết hạch khi có hạch ngoại vi, sinh thiết xương khi có di căn xương. Các mẫu bệnh phẩm đủ lớn để tiến hành làm MBH, định tít UTBMT phế quản. Bệnh phẩm sau khi được lấy cố định bằng dung dịch formol trung tính 10% với thể tích dung dịch gấp 30 lần thể tích bệnh phẩm, cho vào ống đựng chuyên biệt, đem chuyển, đúc, cắt, nhuộm làm MBH tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai với phương pháp nhuộm HE, PAS thường quy.



Hình 2.4. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới CLVT và lọ đựng bệnh phẩm sau sinh thiết tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai

❖ Các tiêu bản được đọc và phân tích kết quả dưới kính hiển vi quang học bởi 02 bác sỹ giải phẫu bệnh khác nhau và được Thầy hướng dẫn kiểm tra lần cuối theo các bước:

+ **Bước 1:** Đọc và phân tít trên tiêu bản thường quy HE, PAS, sử dụng kính hiển vi quang học để quan sát ở các độ phóng đại 40,100,200,400 nếu hình thái MBH rõ ràng, chẩn đoán xác định các phân tít UTBMT.

+ **Bước 2:** Trường hợp chưa thể phân tít MBH bằng kỹ thuật vi thể thường quy, tiếp tục tiến hành kỹ thuật hóa mô miễn dịch (HMMD) với các marker giúp phân biệt UTBMT với UTBMV, gồm: TTF-1, Napsin A, CK 5/6, p63, CK 7.

❖ **Nhuộm HMMD:** theo phương pháp miễn dịch peroxidase cho các mảnh bệnh phẩm chuyển đúc parafin. Sử dụng các kháng thể và hóa chất của hãng Dako theo các bước:

*** Sửa soạn tiêu bản vùi nén**

- Cắt mỏng mẫu mô 5-7 μ m và đặt vào lam sạch có silane
- Ủ tiêu bản ở 56⁰C trong 1-2h trước khi nhuộm

- Kháng thể (KT) được sử dụng: TTF-1, Napsin A, CK 5/6, p63, CK 7.

* **Nhuộm HMMD:** Tiêu bản sau khi được tẩy paraffin được nhúng vào nước cất 2 lần x 5 phút.

+ Khử peroxidase nội sinh bằng H₂O₂ 3% trong 5 phút.

+ Rửa tiêu bản bằng dung dịch Tris Buffer Saline (TBS), pH 7,6 x 5 phút.

+ Khử protein không đặc hiệu bằng Bovine Serum Albumin 5 phút.

+ Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS hai lần 5 phút, không để khô tiêu bản.

+ Phủ KT-KN 60 phút.

+ Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS hai lần 5 phút.

+ Phủ KT2 Biotin hóa 30 phút.

+ Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS hai lần 5 phút.

+ Phủ phức hợp Avidin Biotine (ABC) 30 phút

+ Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS hai lần 5 phút.

+ Phủ dung dịch Diamino Benzidine (DAB) 10 phút.

+ Rửa nước chảy 5 phút.

+ Nhuộm tương phản với Hematoxylin 5 giây.

+ Khử nước làm sạch tiêu bản, gắn lamên rồi đọc kết quả trên kính hiển vi quang học.

***Đánh giá kết quả:**

- TTF-1 và p63: nhân tế bào bắt màu nâu đỏ là dương tính.

- Napsin A, CK 5/6 và CK7: bào tương bắt màu là dương tính

- Sử dụng mô phổi lành cạnh mô u làm chứng âm, sử dụng mô u đã chắc chắn là dương tính làm chứng dương.

- Theo hãng Dako, dựa vào tỷ lệ % tế bào u bắt màu trên màng bào tương và cường độ bắt màu (ở độ phóng đại x 200).

+ **0**: Nhân hoặc bào tương tế bào u không bắt màu.

+ **1(+)**: Chỉ dưới < 10% tế bào u bắt màu (với trường hợp dấu ấn bắt màu bào tương, chỉ một phần bào tương tế bào bắt màu nhạt).

+ **2(+)**: Hơn 10% tế bào u bắt màu (với trường hợp dấu ấn bắt màu bào tương, toàn bộ bào tương bắt màu vừa phải).

+ **3(+)**: Hơn 10% tế bào u có toàn bộ bào tương bắt màu đậm lan tỏa hoặc trên 20% tế bào u bắt màu đậm.

❖ **Phân típ MBH UTBMT phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011 và WHO 2015 [8],[9].**

Bảng 2.3. Phân típ MBH UTBMT phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011

Phân típ mô bệnh học Ung thư biểu mô tuyến Theo (IASLC/ATS/ERS 2011)	Mã hình thái học (Theo WHO 2015)
Ung thư biểu mô tuyến	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến lepidic	8250/3
Ung thư biểu mô tuyến chùm nang	8551/3
Ung thư biểu mô tuyến nhú	8260/3
Ung thư biểu mô tuyến vi nhú	8265/3
Ung thư biểu mô tuyến đặc	8230/3
Ung thư tuyến nhầy xâm lấn	8253/3
Biến thể	
Ung thư hỗn hợp nhầy và không nhầy xâm lấn	8254/3
Ung thư biểu mô tuyến “dạng keo”	8480/3
Ung thư biểu mô tuyến thai	8333/3
Ung thư biểu mô tuyến típ ruột	8144/3

❖ **Phân độ biệt hóa MBH của UTBMT theo Travis D và cộng sự (2013 [39]):**

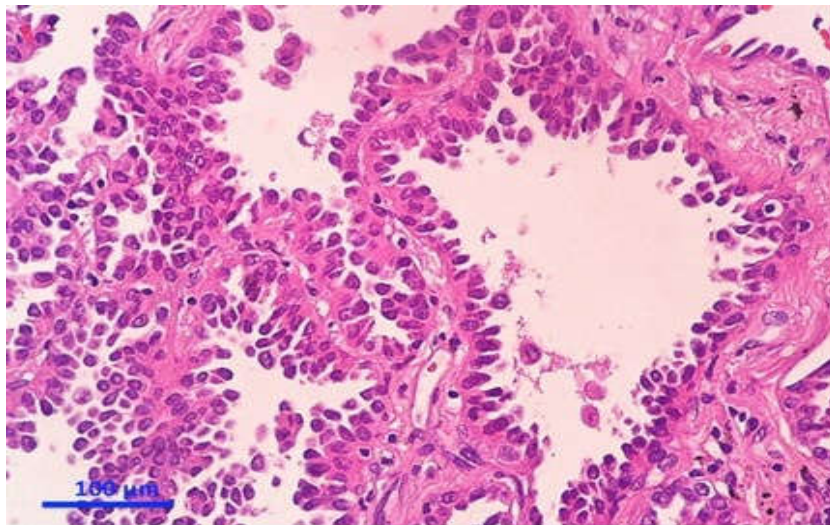
+ Độ I: UTBMT dạng Lepedic

+ Độ II: UTBMT dạng nang và dạng nhú

+ Độ III: UTBMT dạng đặc, dạng vi nhú và các biến thể của UTBMT

❖ **Tiêu chuẩn chẩn đoán các típ UTBMT:**

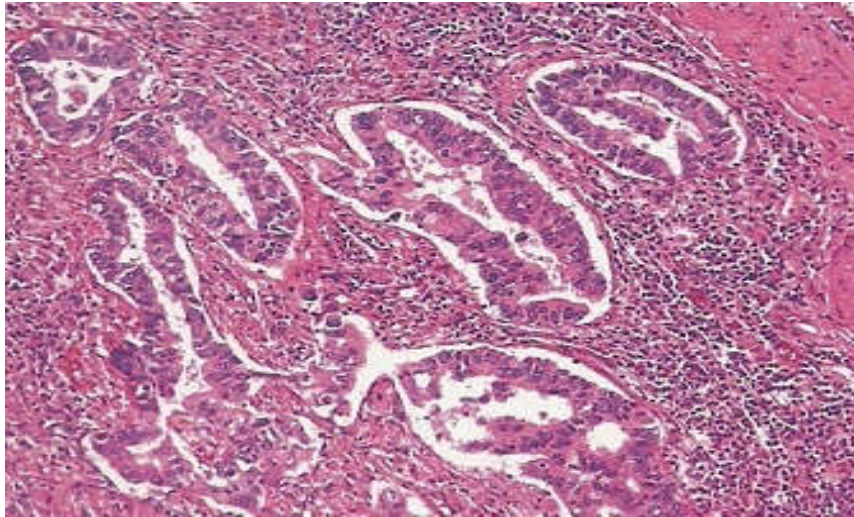
+ **Tổn thương Lepedic:** Là sự phát triển không điển hình các tế bào hình vuông đơn đơn dọc theo thành phế nang có các đặc điểm: Duy trì cấu trúc phế nang, không có sẹo xơ trung tâm hay lan rộng, thường dày phế nang, không có hoặc ít phát triển dạng tầng, không tạo cấu trúc nhú.



Hình 2.5. Tổn thương MBH Lepadica HE x 200 [96]

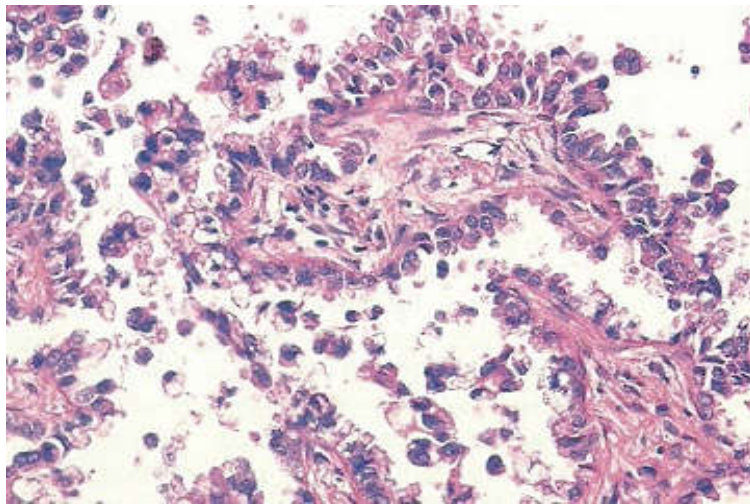
+ **Ung thư biểu mô tuyến dạng chùm nang (Acinar adenocarcinoma):**

U có dạng nang, túi tuyến hoặc ống tuyến với các tế bào hình trụ hoặc hình vuông, nhân lệch đáy, gợi ý tuyến của phế quản



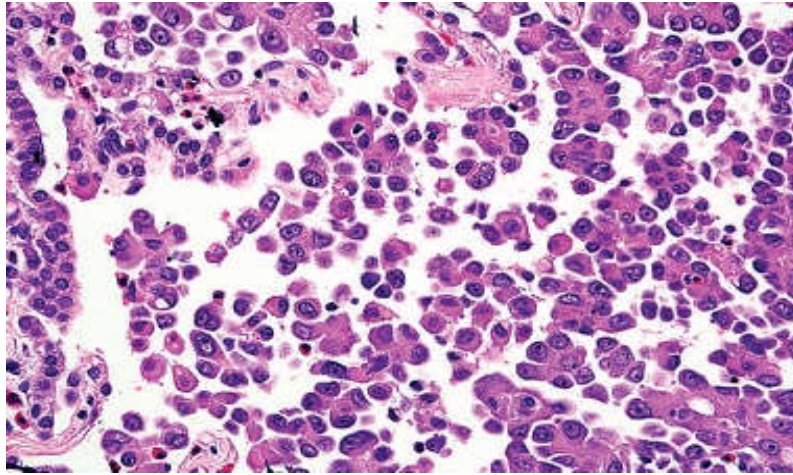
Hình 2.6. UTBMT dạng chùm nang HE x 100 [96]

+ **Ung thư biểu mô tuyến nhú** (*Papillary adenocarcinoma*): U thường đơn độc bao gồm cấu trúc nhú được phủ bởi tế bào kích thước lớn, không điển hình với nhân lớn, tăng sắc, hạt nhân rõ, nhiều nhân chia.



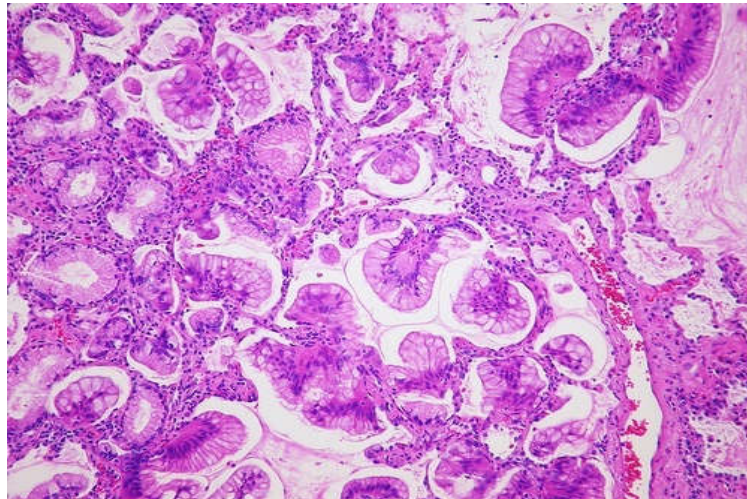
Hình 2.7. UTBMT nhú HE x 200 [96]

+ **Ung thư biểu mô tuyến vi nhú** (*micropapillary adenocarcinoma*): Cấu trúc u gồm các tế bào phát triển tạo thành các nhú nhỏ, không có cục liên kết xơ mạch. U có thể liên tục với thành phế nang hoặc không. Tế bào u thường nhỏ, vuông đơn, nhân không điển hình mức độ nhẹ. Thường có xâm nhập mô đệm và xâm nhập mạch. Tỷ lệ xâm lấn và di căn cao.



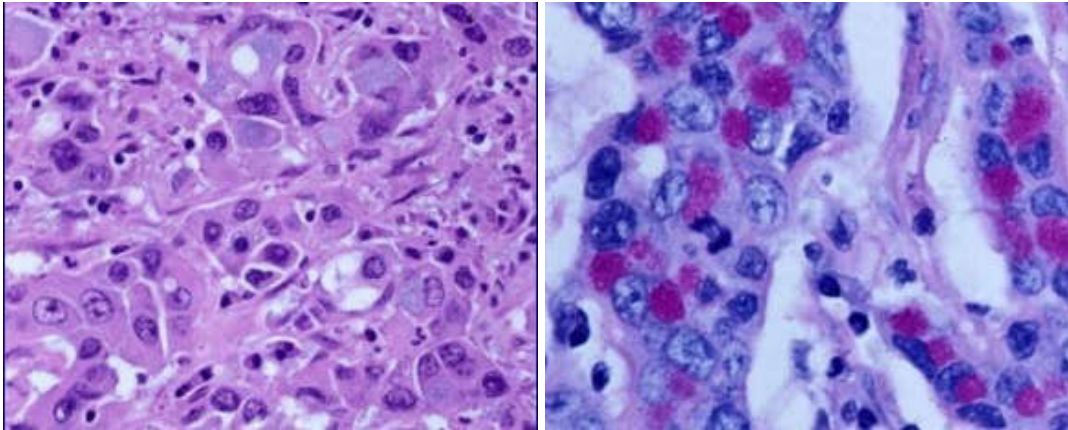
Hình 2.8. UTBMT vi nhú HE x 400 [96]

+ **Ung thư biểu mô tuyến nhầy xâm lấn:** Cấu trúc u gồm các tế bào trụ có chế nhầy ở cực ngọn, nhân nhỏ nằm ở cực đáy. Tế bào u lót dọc thành phế nang, có thể tạo cấu trúc nhú.



Hình 2.9. Hình UTBMT nhầy xâm lấn HE x 400 [80]

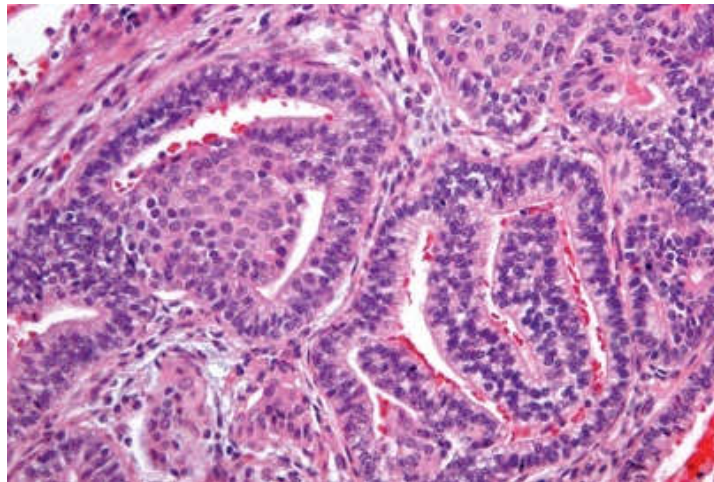
+ **Ung thư biểu mô tuyến đặc (Solid adenocarcinoma):** U không có cấu trúc nhú, ống nang mà thay vào đó là các mảng tế bào hình đa diện nhưng có ít nhất 5 tế bào chế nhầy trên 2 vi trường có độ phóng đại lớn.



Hình 2.10. UTBMT đặc HE, DPAS x 400 [8]

+ **Ung thư biểu mô tuyến tít bào thai (*Fetal Adenocarcinoma*):**

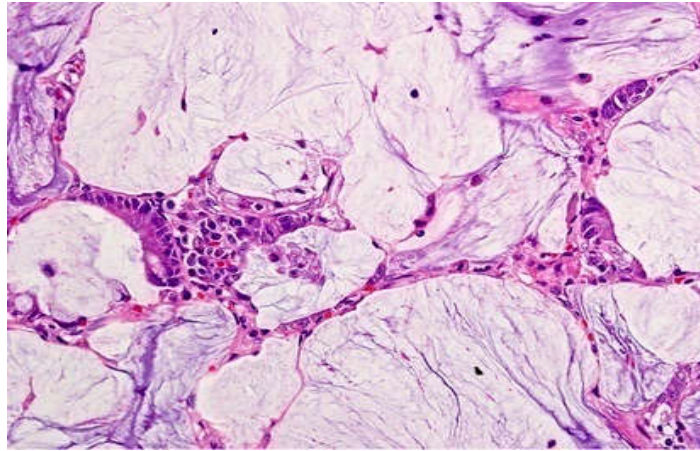
Thường gặp ở độ tuổi trẻ hơn các tít khác. U gồm các tuyến ống được lót bởi tế bào trụ không có lông nhưng với bào tương sáng, nhân nằm ở cực đáy, thường có hốc. Đôi khi u gợi hình ảnh u nguyên bào phôi tít đơn pha, thường do đột biến gen betacatenin.



Hình 2.11. UTBMT dạng bào thai [8]

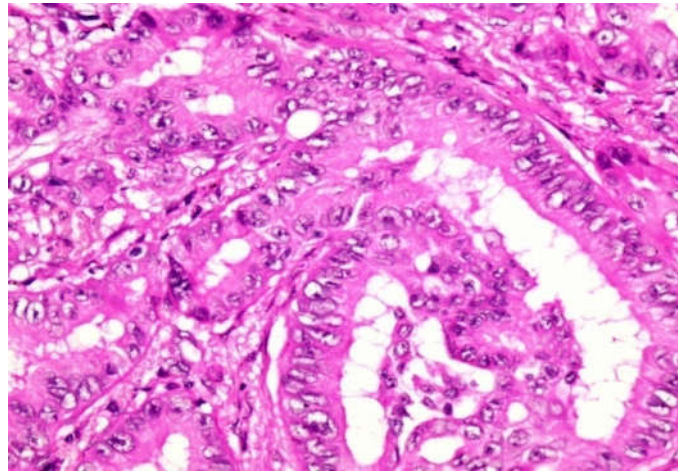
+ **Ung thư biểu mô tuyến nhầy dạng keo (*Mucinous colloid adenocarcinoma*):**

U có đặc điểm giống với các loại u cùng tên ở đường tiêu hóa, gồm các cấu trúc ống, tuyến kích thước không đều, mô đệm có nhiều chất nhầy đặc quánh. Tế bào u trôi nổi trong bề chất nhầy.



Hình 2.12. UTBMT nhầy dạng keo HE x 400 [86]

+ **Ung thư biểu mô tuyến tụy ruột (*Enteric adenocarcinoma*)**: Hình thái mô học giống với UTBMT đại trực tràng với cấu trúc nhú, đôi khi dạng sàng, được lót bởi tế bào trụ cao, giả tầng, lòng chứa chất hoại tử với các mảnh nhân vụn.



Hình 2.13. UTBMT tụy ruột HE x 200 [80]

❖ Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch của các tụy MBH

2.2.4.4. Nghiên cứu đột biến *EGFR*

Trong phạm vi của đề tài chúng tôi tiến hành được 93 bệnh nhân xét nghiệm đột biến gen *EGFR*. Các mẫu bệnh phẩm sẽ được gửi đến Trung Tâm Gene-protein trường Đại Học Y Hà Nội hoặc Đơn Vị Gen Trị Liệu-Trung Tâm Ung Bướu-Bệnh Viện Bạch Mai làm xét nghiệm xác định đột biến *EGFR* bằng các kỹ thuật:

- Kỹ thuật giải trình tự gene trực tiếp
- Kỹ thuật Scorpions ARMS
- Kỹ thuật Strip Assay.
- *Bước đầu tiên của cả 2 kỹ thuật là tách chiết DNA từ mẫu mô ung thư:*
 - Lựa chọn chính xác vùng tế bào ung thư từ mẫu bệnh phẩm
 - Loại bỏ parafin bằng xylene
 - Tách chiết DNA theo quy trình phenol/ chloroform
 - Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của DNA bằng máy Nano-Drop.
- *Kỹ thuật giải trình tự gene trực tiếp*
 - Khuếch đại các exon 18, 19, 20 và 21 của gene EGFR bằng kỹ thuật Nested PCR.
 - Tinh sạch sản phẩm PCR từ gel agarose bằng Promega Wizard SV gel clean-up system (Promega, USA).
 - Giải trình tự gen bằng phương pháp BigDye terminator sequencing (Applied Biosystems, Foster city, USA).
 - Trình tự gene sẽ được so sánh với trình tự gene kiểu hoang dại trên ngân hàng gene (National center for biotechnology information, NCBI).
 - *Kỹ thuật scorpions - amplification refractory mutation system (ARMS):*
 - Là sự kết hợp giữa kỹ thuật khuếch đại alen đột biến (ARMS) và công nghệ scorpions trong phản ứng real- time PCR để tìm đột biến.
 - Nguyên lý của kỹ thuật là dựa vào đặc tính của TaqDNA polymerase chỉ khuếch đại 1 sợi DNA hoàn chỉnh khi đầu 3' của mồi và đoạn DNA khuôn bổ sung hoàn toàn với nhau. Khi đầu 3' của mồi và sợi khuôn không bổ sung với nhau, phản ứng PCR sẽ bị ức chế hoàn toàn.
 - Quy trình thực hiện theo kit của hãng QIAGEN (Đức).
 - *Kỹ thuật Strip Assay:*
 - Tách DNA từ mẫu mô: sử dụng kit QIAamp® DNA FFPE Tissue Kit của hãng QIAGEN.
 - Định lượng DNA bằng máy Qubit® 2.0 Fluorometer

- Khuếch đại đoạn gen quan tâm bằng phản ứng PCR
- Lai sản phẩm khuếch đại với đầu dò đặc hiệu
- Phân tích kết quả bằng phần mềm
- Quy trình thực hiện theo kit của hãng Viennalab (Áo).
- *Đánh giá kết quả:*
 - Có đột biến hay không đột biến, vị trí đột biến, loại đột biến
 - Tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến *EGFR* với một số đặc điểm lâm sàng, CLVT, các phân típ MBH theo phân loại của IASLC/ATS/ERS 2011.

2.2.5. Xử lý số liệu

- Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0
- Thuật toán sử dụng: so sánh giữa các tỷ lệ bằng Test thống kê χ^2 với mức ý nghĩa 95% ($p= 0,05$).
- Các thuật toán thống kê sử dụng:
 - + Tính tỷ lệ phần trăm
 - + Tính giá trị trung bình
 - + Độ lệch chuẩn và test ANOVA
 - + Sử dụng test χ^2 khi so sánh 2 tỷ lệ với tần số mong đợi ≥ 5 hoặc Fisher's exact test nếu tần số mong đợi < 5 .
 - + Tính hệ số tương quan r : -1 đến +1

2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

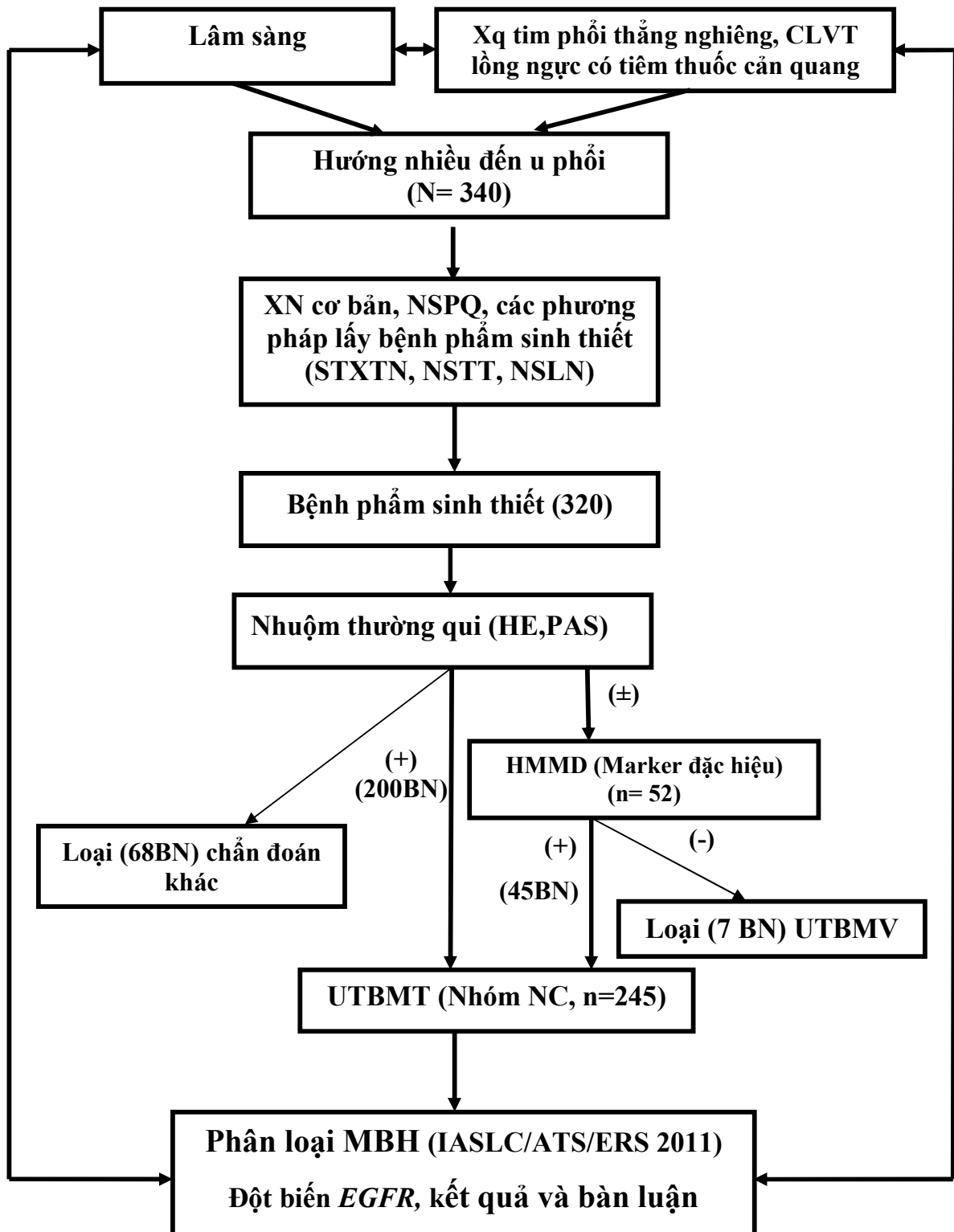
Các thông tin khai thác từ bệnh nhân và hồ sơ bệnh án đều được giữ bí mật.

Các xét nghiệm xâm lấn giúp cho chẩn đoán như sinh thiết xuyên thành ngực, nội soi phế quản...được sự đồng ý chấp thuận của người bệnh.

Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích duy nhất là nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị, đánh giá tiên lượng, phục vụ công tác bảo vệ và chăm sóc sức khỏe nhân dân và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Hà Nội và được sự cho phép của Lãnh đạo Bệnh viện, Khoa, Bộ môn và các phòng ban chức năng.

2.4. SƠ ĐỒ MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung Tâm Hô Hấp – Trung Tâm Giải Phẫu Bệnh - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 04/2014 đến tháng 11/2015 với 245 BN được chẩn đoán xác định là UTBMTPQ đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, chúng tôi thu được các kết quả sau:

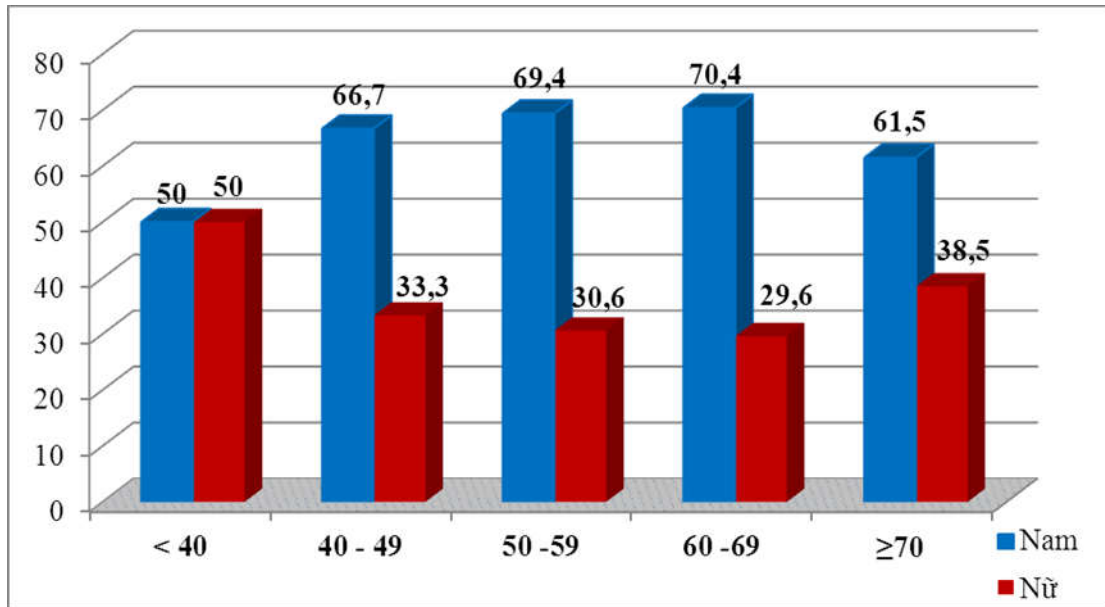
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 3.1. Phân bố tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu (n=245)

Tuổi	< 40	40 - 49	50 - 59	60 - 69	≥ 70	Tổng số
Số BN (n)	10	30	85	81	39	245
Tỷ lệ (%)	4,1	12,2	34,7	33,1	15,9	100
Tuổi TB	60,2 ± 10,4 ; (Nhỏ nhất: 29, lớn nhất: 87)					
Giới	Nam	n = 165		67,3%		
	Nữ	n = 80		32,7%		
	Tỷ lệ Nam / Nữ ~ 2,1/1					

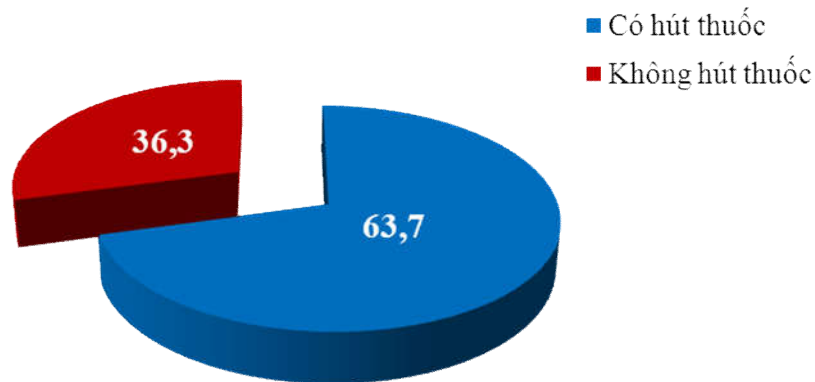
Nhận xét: Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 60,2 ± 10,4 trong đó BN trẻ nhất 29 tuổi, lớn tuổi nhất 87 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là từ 50 - 69 tuổi (67,8%), nam giới chiếm tỉ lệ 165/245 BN (67,3%), nữ giới có 80/245 BN (32,7%). Tỉ lệ nam/nữ là 2,1/1, sự khác biệt có ý nghĩa (p= 0,001, 95% CI; 0,77; 0,89, One Sample Test).



Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi theo giới (n=245)

Nhận xét: Trong nhóm tuổi < 40 tuổi, cả nam và nữ có 5 bệnh nhân, các nhóm khác gặp ở nam giới nhiều hơn so với nữ, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,04$, test χ^2).

3.1.2. Tiền sử và mức độ hút thuốc



Biểu đồ 3.2. Tiền sử hút thuốc lá, lào (n=245)

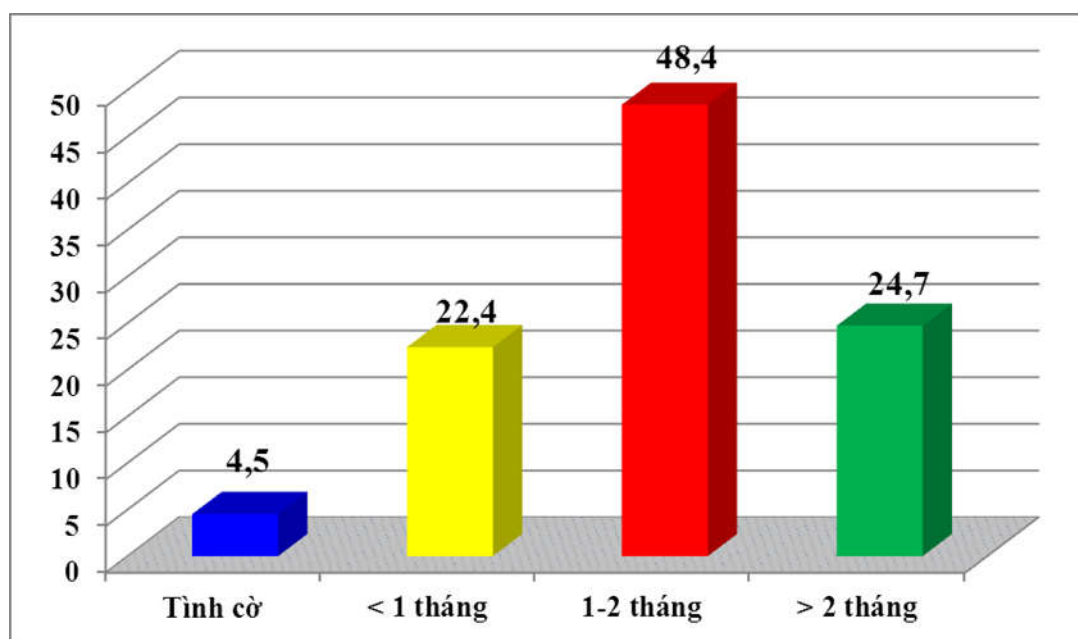
Nhận xét: Có 156/245 BN (63,7%) có tiền sử hút thuốc, 89/245(26,3%) không có tiền sử hút thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,0001$, 95% CI; 0,08 - 0,2).

Bảng 3.2. Mức độ hút thuốc lá, thuốc lào (n = 156)

Hút thuốc lá, thuốc lào (Số bao/năm)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
≤ 10	47	30,1
11 - 30	63	40,4
> 30	46	29,5
Tổng	156	100

Nhận xét: Số bao/năm từ 11- 30 chiếm tỷ lệ cao nhất 63/156BN (40,4%).

3.1.3. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh

**Biểu đồ 3.3. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh (n=245)**

Nhận xét: Đa số 179/245(73,1%) BN từ khi biểu hiện triệu chứng đến khi đi khám bệnh trong thời gian trên 1 tháng, đặc biệt có 11/245(4,5%) BN đi kiểm tra sức khỏe định kỳ được chẩn đoán nghi ngờ u phổi và được làm các xét nghiệm chẩn đoán xác định UTP.

3.1.4. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.3. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân (n=245)

Cơ năng	n = 245 (100%)	Thực thể	n=245 (100%)
Đau ngực	218(89,0)	HC nhiễm trùng	79(32,2)
Sút cân	211 (86,1)	Ral ẩm, nổ	71 (29,0)
Ho khan	145 (59,2)	HC 3 giảm	51 (20,8)
Mệt mỏi	134 (54,7)	Hạch ngoại vi	25 (10,2)
Sốt	84 (34,3)	HC đông đặc	22 (9,0)
Ho ra máu	41 (16,7)	HC Pancost-Tobias	26 (10,6)
Ho khạc đờm	43 (17,6)	HC Pierre - Marie	11 (4,5)
Đau khớp	28 (11,4)	Wheezing	6 (2,4)
Khó thở	85 (34,7)	HC Cushing	1 (0,4)
Khàn tiếng	16 (6,5)	HC CETMCT*	11 (4,5)
Nuốt nghẹn	7 (2,9)	HC thiếu máu	19 (7,8)

(HC CETMCT*: Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên)

Nhận xét: Nhóm triệu chứng cơ năng hay gặp: đau ngực 218/245 BN (89,0%), sút cân 211/245 BN (86,1%), ho khan 145/245BN (59,2%), mệt mỏi 134/245 BN (54,7%), ho máu 41/245 BN (16,7%), nuốt nghẹn 7/245 BN(2,9%). Nhóm triệu chứng thực thể hay gặp: HC nhiễm trùng 79/245 BN (32,2%), ral ẩm, ral nổ 71/245 BN (29,0%), hội chứng 3 giảm 51/245 BN (20,8%), các hội chứng cận u ít gặp hơn: tiếng Wheezing 6/245BN (2,4%), HC Cushing chỉ gặp ở 1/245 BN (0,4%).

3.1.5. Công thức máu

Bảng 3.4. Kết quả công thức máu (n=245)

Chỉ số	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình
HC (T/L)	2,71	6,65	4,4 ± 0,6
Hb (g/l)	73	176	130,2 ± 17,3
TC (T/L)	98	676	316,1 ± 97,7
BC(G/L)	4,0	33,0	9,7 ± 3,2

Nhận xét: Số lượng HC thấp nhất 2,71 G/L biểu hiện tình trạng thiếu máu, cao nhất 6,65 G/L, số lượng TC cao nhất 676 T/L có nguy cơ gây tăng đông máu.

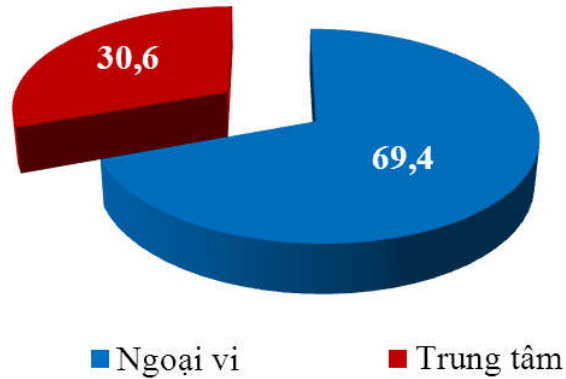
3.1.6. Đánh giá rối loạn thông khí trên chức năng hô hấp

Bảng 3.5. Đánh giá rối loạn thông khí trên CNHH (n=245)

Rối loạn thông khí	Số BN(n)	Tỷ lệ (%)
Không có rối loạn thông khí	137	55,9
Rối loạn thông khí tắc nghẽn	59	24,1
Rối loạn thông khí hạn chế	40	16,3
Rối loạn thông khí hỗn hợp	9	3,7
Tổng	245	100

Nhận xét: 137/245 BN (55,9%) không có rối loạn thông khí, 59/245 BN (24,1%) có rối loạn thông khí tắc nghẽn, 9/245BN(3,7%) có rối loạn thông khí hỗn hợp.

3.1.7. Vị trí khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực



Biểu đồ 3.4. Vị trí khối u trên phim CLVT lồng ngực (n=245)

Nhận xét: Vị trí khối u ở ngoại vi 170/245 BN (69,4%) nhiều hơn khối u ở trung tâm 75/245 BN (30,6%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p=0,001,95\%$ CI 0,75; 0,87, One Sample Test).

Bảng 3.6. Vị trí khối u trên cắt lớp vi tính theo thùy phổi (n = 245)

Vị trí		n	%
Phổi phải (141BN)	Thùy trên	78	31,8
	Thùy giữa	14	5,7
	Thùy dưới	49	20,0
Phổi trái (72BN)	Thùy trên	44	18,0
	Thùy dưới	28	11,4
Hai phổi		29	11,8
Trung thất		3	1,2
Tổng		245	100

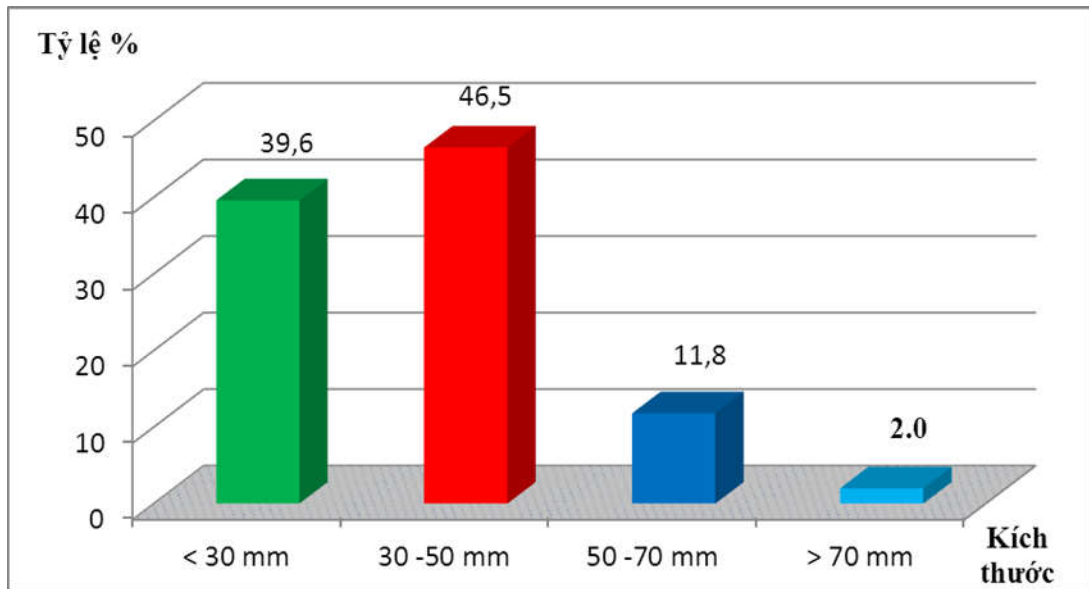
Nhận xét: Vị trí khối u ở phổi phải 141/245 BN (57,5%), phổi trái 72/245 BN (29,4%), thùy trên phải 78/245 BN (31,8%), trên trái 44/245BN (18,0%), hai phổi 29/245 BN (11,8%), trung thất 3/245 BN (1,2%).

Bảng 3.7. Phân loại vị trí u theo giới (n = 245)

Vị trí		Giới		Tổng (n,%)	p
		Nam (n,%)	Nữ (n,%)		
Khu vực	Ngoại vi	114(67,1)	56(32,9)	170(100)	0,885
	Trung tâm	51(68,0)	24(32,0)	75(100)	
Phổi phải	Thùy trên	54(69,2)	24(30,8)	78(100)	0,034
	Thùy giữa	10(71,4)	4(28,6)	14(100)	
	Thùy dưới	24(49,0)	25(51,0)	49(100)	
Phổi trái	Thùy trên	34(77,3)	10(22,7)	44(100)	
	Thùy dưới	17(60,7)	11(39,3)	28(100)	
Hai phổi		23(79,3)	6(20,7)	29(100)	
Trung thất		3(100)	0	0	
Tổng		165(67,3)	80(32,7)	245(100)	0,001

Nhận xét: Không có sự khác biệt về khu vực ngoại vi và trung tâm của khối u giữa nam và nữ ($p = 0,885$, test χ^2), có sự khác biệt về vị trí khối u giữa phổi phải và phổi trái ($p = 0,034$, test χ^2).

3.1.8. Kích thước khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực



Biểu đồ 3.5. Kích thước khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực (n=245)

Nhận xét: Kích thước khối u trung bình : $34,9 \pm 14,5$ mm, nhỏ nhất 7,0 mm, lớn nhất 92mm, trong đó nhóm khối u có kích thước 30 – 50 mm chiếm tỷ lệ cao nhất 114/245 BN (46,5%), nhóm kích thước > 70 mm ít nhất 5/245 BN (2,0%).

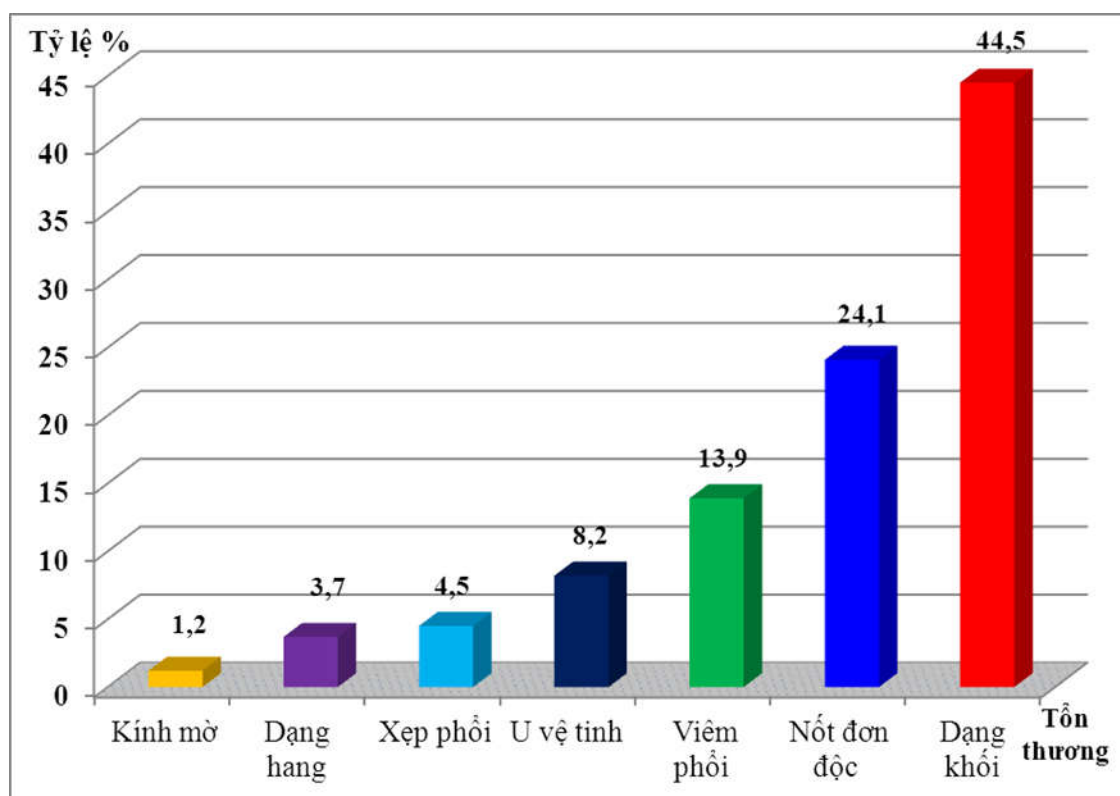
3.1.9. Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT lồng ngực

Bảng 3.8. Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT (n=245)

Đặc điểm		n	%
Hình dạng (n=245, 100%)	Nhấn	48	19,6
	Đa cung	81	33,1
	Tua gai	116	47,3
Mật độ (n=245, 100%)	Đặc hoàn toàn	72	29,4
	Đặc một phần	140	57,1
	Hoại tử	30	12,2
	Kính mờ	3	1,2

Nhận xét: Khối u có hình dạng nhấn 48/245 BN (19,6%), đa cung 81/245 BN (33,1%), khối u dạng tua gai 116/245 BN (47,3%), mật độ đặc hoàn toàn 72/245 BN (29,4%), đặc một phần 140/245 BN (57,1%), khối u có hoại tử 30/245 BN (12,2%), dạng kính mờ 3/245 BN (1,2%).

3.1.10. Đặc điểm tổn thương khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực



***Biểu đồ 3.6. Đặc điểm dạng tổn thương trên phim chụp CLVT lồng ngực
(n=245)***

Nhận xét: Tổn thương dạng khối hay gặp nhất 109/245 BN (44,5%), dạng nốt đơn độc 59/245 BN (24,1%), dạng kính mờ 3/245 BN (1,2%).

3.1.11. Các tổn thương phối hợp trên phim chụp CLVT lồng ngực

Bảng 3.9: Các tổn thương phối hợp trên phim CLVT (n= 245)

Dấu hiệu	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Không tổn thương phối hợp	91	37,1
Tràn dịch màng phổi	51	20,8
U vệ tinh cùng thùy	33	13,5
Xâm lấn trung thất	24	9,8
Tràn dịch màng tim	5	2,0
Chèn ép tĩnh mạch chủ trên	4	1,6
Xâm lấn thành ngực	8	3,2
Xâm lấn thực quản	2	0,8
U vệ tinh khác thùy	15	6,1
Hạch rốn phổi cùng bên	6	2,5
Hạch rốn phổi đối bên	5	2,0
Hạch dưới Carina	9	3,9

Nhận xét: 91/245 BN (37,1%) không có tổn thương phối hợp, tràn dịch màng phổi 51/245 BN (20,8%), tràn dịch màng tim 5/245 BN (2,0%), xâm lấn trung thất 24/245 BN (9,8%), xâm lấn thực quản 2/245 BN (0,8%).

3.1.12. Liên quan giữa vị trí khối u với tiền sử hút thuốc và sự di căn

Bảng 3.10. Liên quan giữa vị trí khối u với tiền sử hút thuốc (n= 245)

Tiền sử hút thuốc	Vị trí u		Tổng
	Ngoại vi	Trung tâm	
Không hút (n,%)	64 71,9	25 28,1	89 100
Có hút (n,%)	106 67,9	50 22,1	156 100
Tổng (n,%)	170 69,4	75 30,6	245 100
p = 0,51			

Nhận xét: Không có sự khác biệt về vị trí khối u với tiền sử hút thuốc (p=0,51, Fisher'S Exact Test).

Bảng 3.11. Liên quan giữa vị trí khối u với sự di căn xa(n= 245)

Vị trí u	Di căn		p
	Không di căn	Có di căn	
Ngoại vi (n,%)	129 74,6	41 56,9	0,03
Trung tâm (n,%)	44 25,4	31 43,1	0,1
Tổng (n,%)	173 100	75 100	

Nhận xét: Khối u ngoại vi không di căn (74,6%) nhiều hơn so với có di căn (56,9%), sự khác biệt có ý nghĩa (p=0,03, test χ^2), không có sự khác biệt về sự di căn của khối u trung tâm (p = 0,1).

3.1.13. Phân chia giai đoạn theo TNM

Bảng 3.12: Phân loại giai đoạn T (n= 245)

Giai đoạn T	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
T 1a	22	9,0
T 1b	30	12,2
T 2a	46	18,8
T 2b	14	5,7
T 3	45	18,4
T4	88	35,9
Tổng	245	100

Nhận xét: Nhóm T4 gặp 88/245 BN (35,9%) chiếm tỷ lệ lớn nhất, sau đến T 2a 46/245 BN (18,8%), ít nhất T2b 14/245 BN (5,7%).

Bảng 3.13: Phân loại giai đoạn N (n= 245)

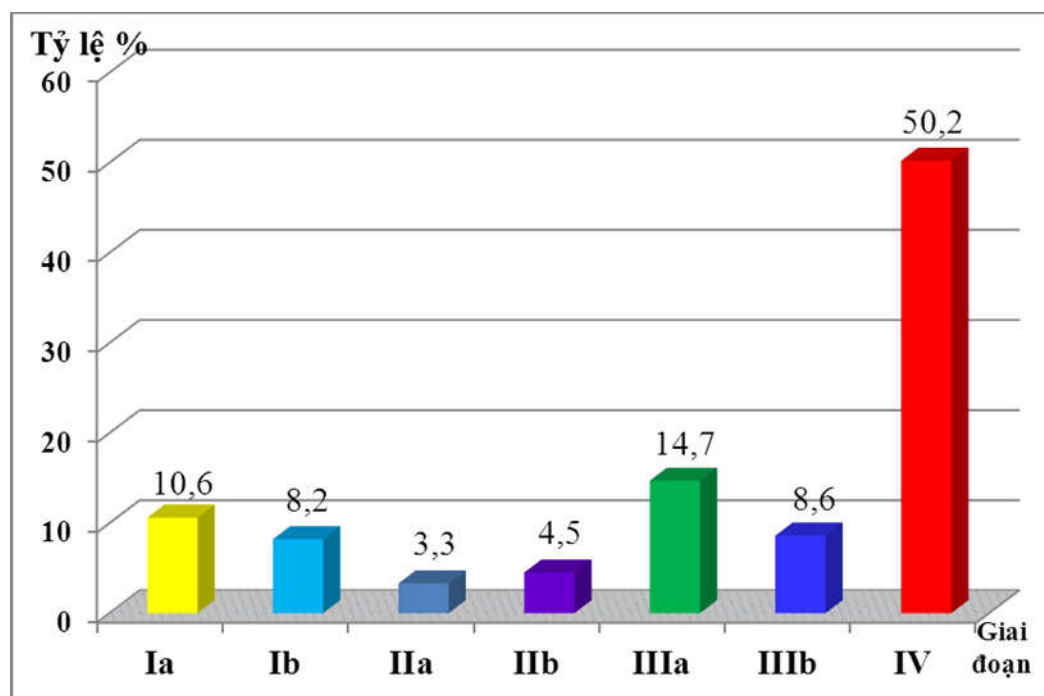
Giai đoạn N	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
N0	140	57,1
N1	14	5,7
N2	69	28,2
N3	22	9,0
Tổng	245	100

Nhận xét: Nhóm hạch N0 chiếm tỷ lệ cao nhất 140/245 BN (57,1%), sau đến nhóm N2 69/245 BN (28,2%), nhóm N1 chiếm tỷ lệ thấp nhất 14/245BN (5,7%), nhóm N3 22/245 BN(9,0%).

Bảng 3.14. Phân loại giai đoạn M (n= 245)

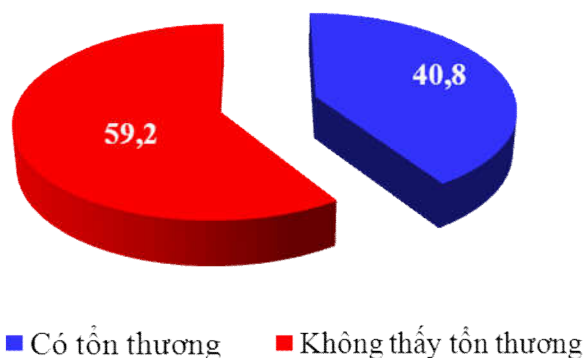
Giai đoạn M	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
M0	123	50,2
M1a	55	22,4
M1b	67	27,4
Tổng	245	100

Nhận xét: Chưa có biểu hiện di căn trên CLVT lồng ngực M0 123/245 BN (50,2%), có di căn giai đoạn M1a 55/245 BN (22,4%), di căn giai đoạn M1b 67/245 BN (27,4%).

**Biểu đồ 3.7. Phân chia giai đoạn TNM (n= 245)**

Nhận xét: UTP ở giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao nhất, trong đó giai đoạn IV 123/245 BN (50,2%), giai đoạn IIIb 21/245 BN (8,6%), giai đoạn từ Ia - IIIa 41,2%.

3.3.14. Tổn thương trên nội soi phế quản



Biểu đồ 3.8. Tổn thương trên nội soi phế quản (n= 245)

Nhận xét: Không phát hiện thấy tổn thương trong lòng phế quản 145/245 BN (59,2%), có tổn thương trong lòng phế quản 100/245 BN (40,8%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,035$, test χ^2).

Bảng 3.15. Liên quan giữa vị trí khối u và tổn thương qua nội soi phế quản (n=245)

Vị trí khối u	Tổn thương qua NSPQ		Tổng (n,%)	p
	Không thấy tổn thương (n,%)	Có tổn thương(n,%)		
Ngoại vi	129(75,9)	41(24,1)	170(100)	< 0,001
Trung tâm	16(21,3)	59(78,7)	100(100)	< 0,001
Tổng	145(59,2)	100(40,8)	245(100)	0,035

Nhận xét: Khối u ở ngoại vi không thấy tổn thương khi nội soi phế quản 129/170 BN (75,9%), cao hơn so với nhóm có tổn thương 41/170 BN(24,1%). Ngược lại, khối u ở trung tâm có tổn thương 59/100BN (78,7%) cao hơn so với nhóm không thấy tổn thương 16/100BN(21,3%) , sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$, test χ^2).

Bảng 3.16. Vị trí tổn thương qua nội soi phế quản (n=100)

Vị trí		Số BN(n)	Tỷ lệ (%)
Cây PQ bên phải (60BN)	Phế quản gốc	6	6,0
	Thùy trên	18	18,0
	Thùy giữa	14	14,0
	Thùy dưới	22	22,0
Cây PQ bên trái (39BN)	Phế quản gốc	1	1,0
	Thùy trên	23	23,0
	Thùy dưới	15	15,0
Carina		1	1,0
Tổng		100	100

Nhận xét: Tổn thương qua nội soi phế quản ở phổi phải 60/100BN (60,0%), nhiều hơn so với phổi trái 39/100 BN (39,0%), Carina chỉ có 1/100 BN (1,0%). Vị trí tổn thương thùy trên phải 18/100 BN (18,0%), thùy trên trái 23/100 BN (23,0%) hay gặp hơn so với các vị trí khác.

Bảng 3.17. Dạng tổn thương qua nội soi phế quản(n=100)

Dạng tổn thương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Thâm nhiễm niêm mạc phế quản	38	38,0
Chít hẹp lòng phế quản	25	25,0
U sùi trong lòng phế quản	21	21,0
Đè đẩy lòng phế quản từ bên ngoài	10	10,0
Chảy máu trong lòng phế quản	3	3,0
Tù bệ cửa phế quản	3	3,0
Tổng	100	100

Nhận xét: Hình ảnh thâm nhiễm niêm mạc phế quản hay gặp nhất 38/100BN (38,0%) và hình ảnh chít hẹp lòng phế quản 25/100BN (21,0%), hình ảnh ít gặp nhất: chảy máu trong lòng phế quản và tù bệ cửa phế quản 3/100 BN (3,0%).

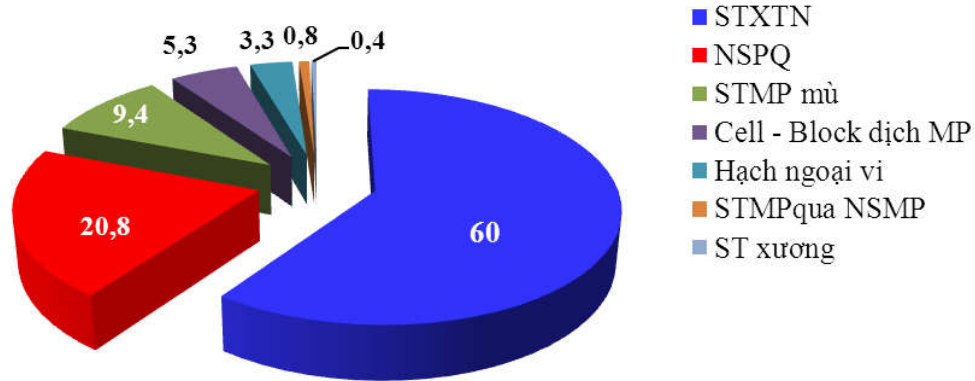
Bảng 3.18. Dạng tổn thương qua nội soi phế quản của khối u ở ngoại vi (n=41)

Dạng tổn thương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Thâm nhiễm niêm mạc phế quản	20	49,1
Đè đẩy lòng phế quản từ bên ngoài	12	29,3
Tù bè cựa phế quản	5	12,0
Chít hẹp lòng phế quản	2	4,8
U sùi trong lòng phế quản	1	2,4
Chảy máu trong lòng phế quản	1	2,4
Tổng	41	100

Nhận xét: Trong 41 bệnh nhân ở ngoại vi có tổn thương khi nội soi phế quản: hình ảnh thâm nhiễm niêm mạc phế quản và đè đẩy long phế quản từ bên ngoài hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt 20/41BN(49,1%) và 12/41BN(29,3%). U sùi và chảy máu trong lòng phế quản ít gặp nhất.

3.2. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN *EGFR*

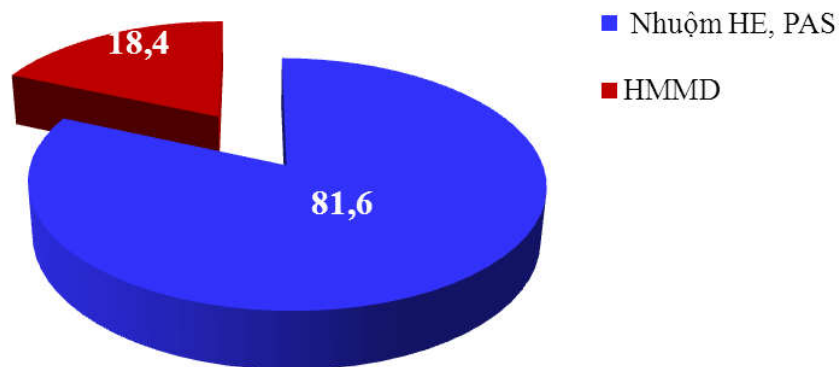
3.2.1. Các bệnh phẩm định típ mô bệnh học



Biểu đồ 3.9. Các bệnh phẩm định típ mô bệnh học (n= 245)

Nhận xét: Các bệnh phẩm định típ làm mô bệnh học: sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT scanner chiếm tỷ lệ cao nhất 147/245 BN (60,0%), sau đến là bệnh phẩm của sinh thiết nội soi phế quản 51/245 BN (20,8%), có 2 bệnh nhân (0,8%) được sinh thiết qua nội soi màng phổi.

3.2.2. Các phương pháp định típ MBH UTBMTPQ



Biểu đồ 3.10. Các phương pháp định típ MBH UTBMTPQ (n= 245)

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân 200/245 BN (81,6%) được định típ MBH bằng phương pháp nhuộm thường quy HE và PAS, 45/245 BN (18,4%) được định típ bằng nhuộm hóa mô miễn dịch.

3.2.3. Phân típ MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011 và một số mối liên quan

Bảng 3.19. Phân típ MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011 (n= 245)

Phân típ mô bệnh học	n	%
UTBMT dạng chùm nang	116	47,3
UTBMT dạng nhú	38	15,5
UTBMT lepedic	29	11,8
UTBMT dạng đặc	25	10,2
UTBMT dạng vi nhú	22	9,0
UTBMT dạng nhày	8	3,3
UTBMT biến thể dạng keo	4	1,6
UTBMT dạng tế bào sáng	2	0,8
UTBMT biến thể dạng thai	1	0,4
Tổng	245	100

Nhận xét: Phân típ chùm nang gặp nhiều nhất 116/245 BN (47,3%), phân típ dạng nhú 38/245 BN (15,5%), tổn thương lepedic 29/245 BN (11,8%), biến thể tế bào sáng 2/245 BN (0,8%), dạng thai ít gặp nhất 1/245 BN (0,4%).

Bảng 3.20. Độ biệt hóa mô bệnh học của UTBMT (n= 245)

Độ biệt hóa mô bệnh học	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Độ cao (độ I)	29	11,8
Độ trung bình (độ II)	155	63,3
Độ thấp (độ III)	61	24,9
Tổng số	245	100

Nhận xét: Phân độ mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến phế quản: độ biệt hóa trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất 155/245 BN (63,3%), độ biệt hóa cao 29/245 BN (11,8%), độ biệt hóa thấp 61/245 BN (24,9%).

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa phân típ MBH với giới (n= 245)

Phân típ mô bệnh học	Giới		Tổng (n,%)	p
	Nam (n,%)	Nữ (n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	80(69,0)	36(31,0)	116(100)	< 0,001
UTBMT dạng nhú	24(63,2)	14(36,8)	38(100)	0,1
UTBMT lepedic	18(62,1)	11(37,9)	29(100)	0,2
UTBMT dạng đặc	18(72,0)	7(28,0)	25(100)	0,04
UTBMT dạng vi nhú	12(54,5)	10(45,5)	22(100)	0,6
UTBMT dạng nhầy	7(87,5)	1(12,5)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	3(75,0)	1(25,0)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	2(100)	0(0)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	1(100)	0(0)	1(100)	-
Tổng	165(67,3)	80(32,7)	245(100)	< 0,001

Nhận xét: UTBMT dạng chùm nang và dạng đặc gặp ở nam nhiều hơn so với nữ với các tỷ lệ (69,0% so với 31,0%, 72,0% so với 28,0%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$ và $p = 0,04$, test χ^2). Những phân típ khác không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa phân típ MBH với phân nhóm tuổi (n= 245)

Phân típ mô bệnh học	Nhóm tuổi		Tổng (n,%)	p
	≤ 60(n,%)	> 60(n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	59(50,9)	57(49,1)	116(100)	0,8
UTBMT dạng nhú	18(47,4)	20(52,6)	38(100)	0,7
UTBMT lepedic	14(48,3)	15(51,7)	29(100)	0,8
UTBMT dạng đặc	13(52,0)	12(48,0)	25(100)	0,8
UTBMT dạng vi nhú	15(68,2)	7(31,8)	22(100)	-
UTBMT dạng nhầy	4(50,0)	4(50,0)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	0(0)	4(100)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	1(50,0)	1(50,0)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	1(100)	0(0)	1(100)	-
Tổng	125(51,0)	120(49,0)	245(100)	0,75

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa các phân típ MBH của UTBMT với phân nhóm tuổi giữa hai nhóm dưới 60 và trên 60 tuổi ($p > 0,05$, test χ^2).

**Bảng 3.23. Mối liên quan giữa phân típ MBH với tiền sử hút thuốc
(n= 245)**

Phân típ mô bệnh học	Tiền sử hút thuốc		Tổng (n,%)	P
	Không(n,%)	Có (n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	42(36,2)	74(63,8)	116(100)	0,004
UTBMT dạng nhú	16(42,1)	22(57,9)	38(100)	0,34
UTBMT lepedic	11(37,9)	18(62,1)	29(100)	0,19
UTBMT dạng đặc	7(28,0)	18(72,0)	25(100)	0,04
UTBMT dạng vi nhú	11(50,0)	11(50,0)	22(100)	-
UTBMT dạng nhầy	1(12,5)	7(87,5)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	1(25,0)	3(75,0)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	0(0)	2(100)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	0(0)	1(100)	1(100)	-
Tổng	89(36,3)	156(63,7)	245(100)	< 0,001

Nhận xét: UTBMT dạng chùm nang và dạng đặc gặp nhiều hơn ở nhóm có tiền sử hút thuốc, với các tỷ lệ lần lượt (63,8% so với 36,2% và 72,0% so với 28,0%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,004$ và $p = 0,04$), các phân típ khác không có sự khác biệt ($p > 0,05$, test χ^2).

Bảng 3.24 *Mối liên quan giữa phân típ MBH với vị trí khối u (n= 245)*

Phân típ mô bệnh học	Vị trí khối u		Tổng (n,%)	P
	Ngoại vi (n,%)	Trung tâm (n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	90(77,6)	26(22,4)	116(100)	< 0,001
UTBMT dạng nhú	26(68,4)	12(31,6)	38(100)	0,03
UTBMT lepedic	17(58,6)	12(41,4)	29(100)	0,36
UTBMT dạng đặc	15(60,0)	10(40,0)	25(100)	0,3
UTBMT dạng vi nhú	11(50,0)	11(50,0)	22(100)	-
UTBMT dạng nhầy	5(62,5)	3(37,5)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	4(100)	0(0)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	2(100)	0(0)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	0(100)	1(100)	1(100)	-
Tổng	170(69,4)	75(30,6)	245(100)	0,001

Nhận xét: UTBMT dạng chùm nang, dạng nhú gặp ở ngoại vi nhiều hơn so với trung tâm lần lượt theo tỷ lệ (77,6% so với 22,4%, 68,4% so với 31,6%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p=0,001$ và $p = 0,03$, test χ^2). Các phân típ khác không có sự khác biệt.

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa phân típ MBH với hình thái khối u (n= 245)

Phân típ mô bệnh học	Hình thái khối u		Tổng (n,%)	p
	Bờ nhẵn (n,%)	Không nhẵn (n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	25(21,6)	91(78,4)	116(100)	< 0,001
UTBMT dạng nhú	12(31,6)	26(68,4)	38(100)	0,03
UTBMT lepedic	3(10,3)	26(89,7)	29(100)	< 0,001
UTBMT dạng đặc	2(8,0)	23(92,0)	25(100)	0,001
UTBMT dạng vi nhú	2(9,1)	20(90,9)	22(100)	0,003
UTBMT dạng nhầy	2(25,0)	6(75,0)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	2(50,0)	2(50,0)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	0(0)	2(100)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	0(0)	1(100)	1(100)	-
Tổng	48(19,6)	197(80,4)	245(100)	< 0,001

Nhận xét: Các phân típ UTBMT dạng chùm nang, dạng nhú, lepedic, dạng đặc, vi nhú, đặc có hình dạng bờ khối u không nhẵn nhiều hơn so với dạng bờ nhẵn, sự khác biệt có ý nghĩa với ($p < 0,05$, test χ^2). Các phân típ khác không có sự khác biệt về hình thái khối u.

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa phân típ MBH với kích thước khối u trên CLVT (n= 245)

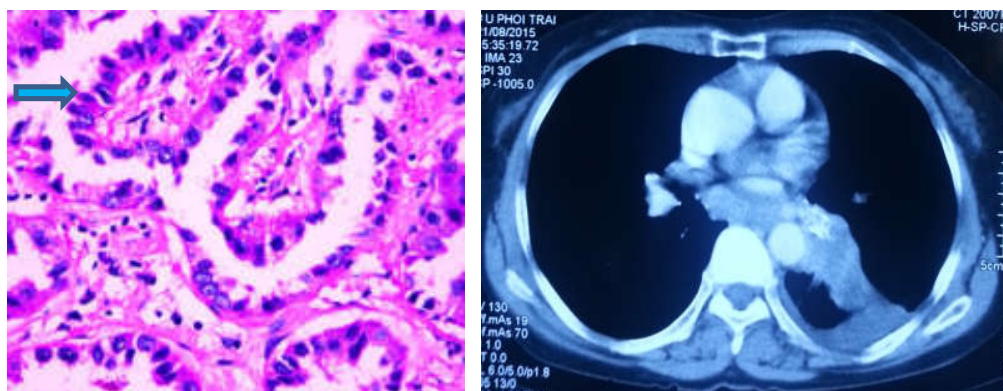
Phân típ mô bệnh học	Kích thước khối u		Tổng (n,%)	p
	≤ 30 mm (n,%)	> 30mm (n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	70(60,3)	46(39,7)	116(100)	0,02
UTBMT dạng nhú	23(60,5)	15(39,5)	38(100)	0,2
UTBMT lepedic	17(58,6)	12(41,4)	29(100)	0,36
UTBMT dạng đặc	20(80,0)	5(20,0)	25(100)	0,01
UTBMT dạng vi nhú	14(63,6)	8(36,4)	22(100)	-
UTBMT dạng nhày	6(75,0)	2(25,0)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	3(75,0)	1(25,0)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	1(50,0)	1(50,0)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	1(100)	0(0)	1(100)	-
Tổng	155(63,3)	90(36,7)	245(100)	<0,001

Nhận xét: Các phân típ chùm nang, nhú gặp ở nhóm khối u ≤ 30 mm nhiều hơn so với nhóm khối u > 30 mm, sự khác biệt có ý nghĩa (p < 0,05, test χ^2).

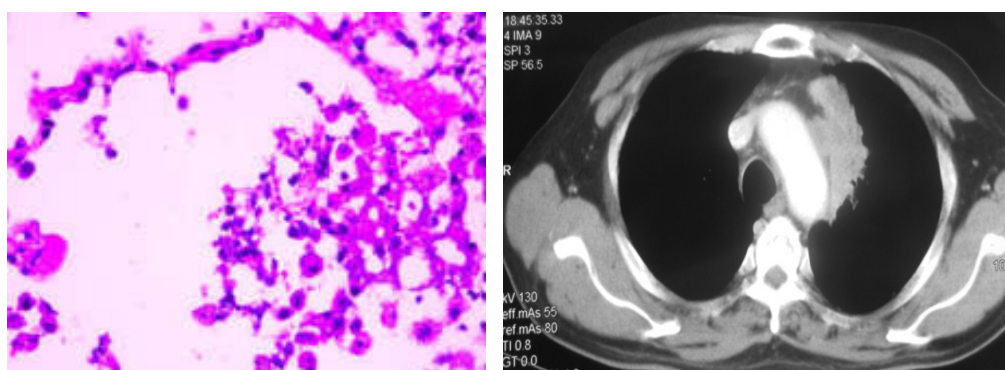
Bảng 3.27. Mối liên quan giữa phân típ MBH với mật độ khối u trên CLVT
(n= 245)

Phân típ mô bệnh học	Mật độ khối u				Tổng (n,%)
	Đặc hoàn toàn (n,%)	Đặc một phần (n,%)	Hoại tử (n,%)	Kính mờ (n,%)	
UTBMT dạng chùm nang	36(31,0)	67(57,8)	10(8,6)	3(2,6)	116(100)
UTBMT dạng nhú	13(34,2)	20(52,6)	5(13,2)	0(0)	38(100)
UTBMT lepedic	7(24,1)	18(62,1)	4(13,8)	0(0)	29(100)
UTBMT dạng đặc	7(28,0)	14(56,0)	4(16,0)	0(0)	25(100)
UTBMT dạng vi nhú	3(13,6)	13(59,1)	6(27,3)	0(0)	22(100)
UTBMT dạng nhầy	3(37,5)	3(37,5,0)	1(12,5)	1(12,5)	8(100)
UTBMT biến thể dạng keo	1(25,0)	3(75,0)	0(0)	0(0)	4(100)
UTBMT dạng tế bào sáng	1(50,0)	1(50,0)	0	0	2(100)
UTBMT biến thể dạng thai	1(100)	0	0	0	1(100)
Tổng	72(29,4)	140(57,2)	30(12,2)	3(1,2)	245(100)
p = 0,896(Fisher'S Exact Test)					

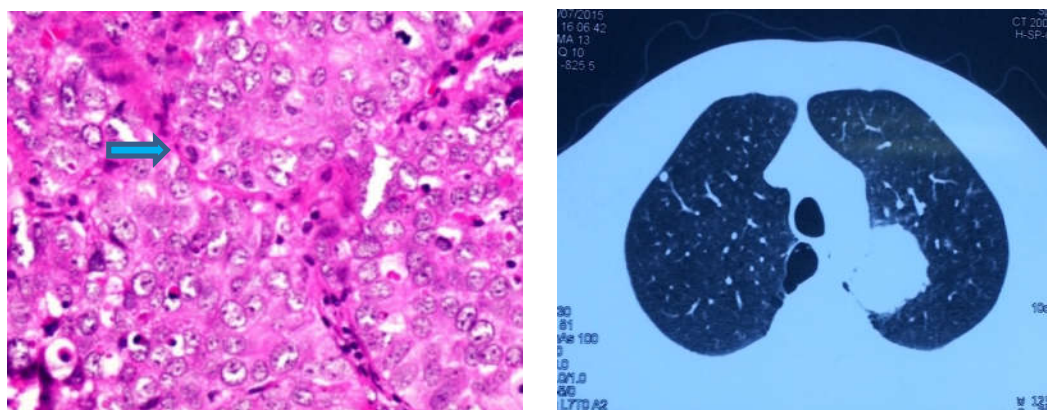
Nhận xét: Các phân típ MBH hay gặp ở nhóm có mật độ đặc một phần nhiều hơn so với nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa (p = 0,896, Fisher'S Exact Test)



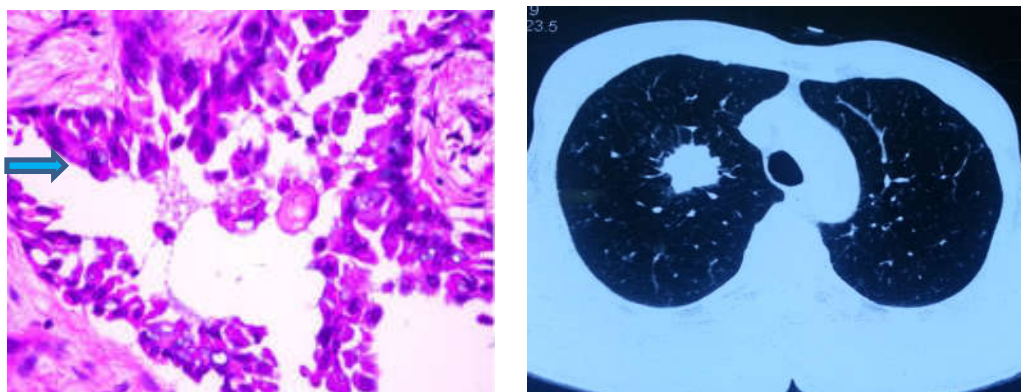
Hình 3.1: UTBMT dạng chùm nang (Mã GPB: SJ5449) HE 200 và CLVT lồng ngực (bệnh nhân nữ 63 tuổi)



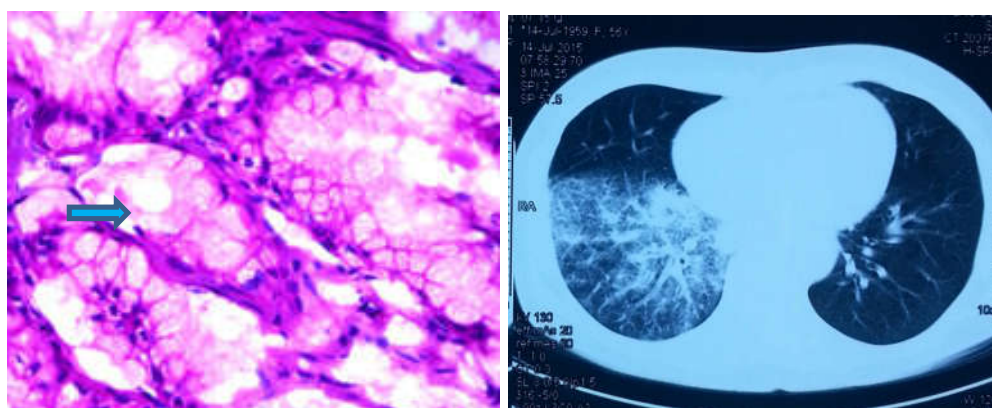
Hình 3.2: UTBMT thể vi nhú (Mã GPB SJ5054) HE 200 và CLVT lồng ngực (bệnh nhân nam 69 tuổi)



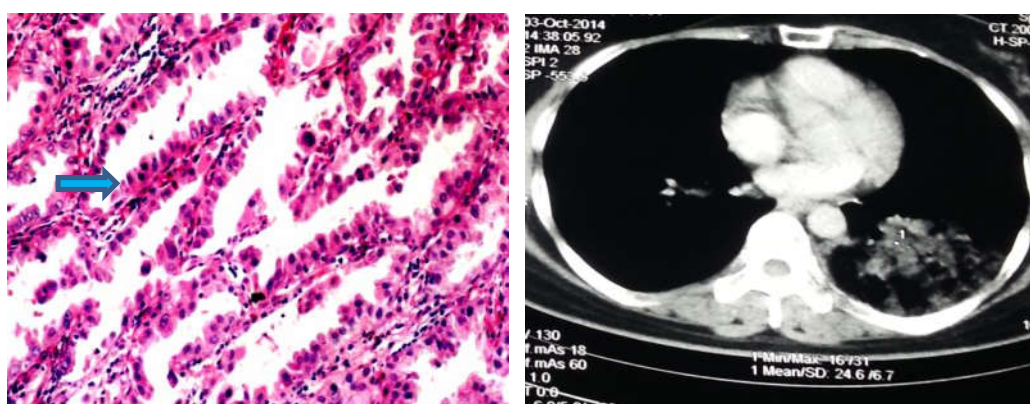
Hình 3.3: UTBMT thể đặc (Mã GPB SJ3998) HE 200 và CLVT lồng ngực (bệnh nhân nam 59 tuổi)



Hình 3.4: UTBMT nhú (Mã GPB SJ3711) HE 200 và CLVT lồng ngực (bệnh nhân nam 59 tuổi)



Hình 3.5: UTBMT nhầy (Mã GPB SJ9827) và CLVT lồng ngực (bệnh nhân nữ 59 tuổi)



Hình 3.6: UTBMT dạng Lepidic (Mã GPB SH5911) HE 200 và CLVT lồng ngực (bệnh nhân nữ 50 tuổi)

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa phân típ MBH với sự di căn xa (n= 245)

Phân típ mô bệnh học	Di căn xa của khối u		Tổng (n,%)	p
	Không di căn (n,%)	Có di căn (n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	84(72,4)	32(37,6)	116(100)	<0,001
UTBMT dạng nhú	27(71,1)	11(28,9)	38(100)	0,01
UTBMT lepedic	22(75,9)	7(24,1)	29(100)	0,01
UTBMT dạng đặc	14(56,0)	11(44,0)	25(100)	0,5
UTBMT dạng vi nhú	16(72,7)	6(27,3)	22(100)	0,05
UTBMT dạng nhày	5(62,5)	3(37,5)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	3(75,0)	1(25,0)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	2(100)	0(0)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	0(0)	1(100)	1(100)	-
Tổng	173(70,6)	72(29,4)	245(100)	< 0,001

Nhận xét: Các phân típ chùm nang, nhú, lepedic, không di căn nhiều hơn so với nhóm có di căn, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$, test χ^2).

**Bảng 3.29. Mối liên quan giữa phân típ MBH với tổn thương qua
NSPQ (n= 245)**

Phân típ mô bệnh học	Tổn thương qua NSPQ		Tổng (n,%)	p
	Không có tổn thương (n,%)	Có tổn thương (n,%)		
UTBMT dạng chùm nang	71(61,2)	45(38,8)	116(100)	0,01
UTBMT dạng nhú	25(65,8)	13(34,2)	38(100)	0,06
UTBMT lepedic	16(55,2)	13(44,8)	29(100)	0,5
UTBMT dạng đặc	12(48,0)	13(52,0)	25(100)	0,8
UTBMT dạng vi nhú	10(45,5)	12(54,5)	22(100)	-
UTBMT dạng nhầy	6(75,0)	2(25,0)	8(100)	-
UTBMT biến thể dạng keo	3(75,0)	1(25,0)	4(100)	-
UTBMT dạng tế bào sáng	2(100)	0(0)	2(100)	-
UTBMT biến thể dạng thai	0(0)	1(100)	1(100)	-
Tổng	145(59,2)	100(40,8)	245(100)	0,004

Nhận xét: Phân típ dạng chùm nang không có tổn thương trong lòng phế quản (61,2%0 nhiều hơn so với có tổn thương trong lòng phế quản (38,8%), $p < 0,05$, test χ^2).

3.2.4. Hóa mô miễn dịch của UTBMT phế quản theo phân loại IASLC/ATS/ERS 2011

Bảng 3.30. Tần suất bộc lộ các dấu ấn HMMD (n=45)

Dấu ấn HMMD	Dương tính		Âm tính		Tổng (n,%)
	n	%	n	%	
TTF-1	40	88,9	5	11,1	45 (100)
Napsin A	42	93,3	3	6,7	45 (100)
p63	7	15,6	38	84,6	45 (100)
CK5/6	3	6,7	42	93,3	45 (100)
CK7	41	91,1	4	8,9	45 (100)

Nhận xét: Trong 45 BN được làm HMMD với 4 marker, TTF-1, Napsin A, CK7 (+) theo thứ tự: 88,9%, 93,3%, 91,1%. Đây là các dấu ấn đặc trưng cho UTBMT có nguồn gốc tại phổi. Các dấu ấn p63, CK5/6 (+): 15,6% và 6,7%.

3.2.5. Đột biến *EGFR* của ung thư biểu mô tuyến và một số mối liên quan



Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ đột biến gen của UTBMT (n=93)

Nhận xét: Kết quả cho thấy: có đột biến 48/93 BN (51,6%), không phát hiện đột biến 45/93 BN (48,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa (p=0,04, One Samle Test, 95% CI (0,85; 1,05)).

Bảng 3.31. Các vị trí đột biến EGFR (n=48)

Vị trí đột biến	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Exon 21	27	56,2
Exon 19	17	35,4
Exon 20	2	4,2
Exon 19 và Exon 20	1	2,1
Exon 18	1	2,1
Tổng	48	100

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến xảy ra cao nhất ở exon 21 với 27/48 BN (56,2%), tiếp đó là ở exon 19 với 17/48 BN (35,4%), có 2 bệnh nhân có đột biến ở exon 20, 1 bệnh nhân mang đột biến kép ở exon 19 và exon 20, 1 bệnh nhân ở exon 18.

Bảng 3.32. Các loại đột biến EGFR (n=48)

Loại đột biến	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
L858R	27	55,9
A750 – E746	13	27,3
S752	3	6,3
G796S	1	2,1
G719S	1	2,1
L747–T751	1	2,1
L747- P753 delins S	1	2,1
LREA và T790M	1	2,1
Tổng	48	100

Nhận xét: Đột biến hay gặp nhất L858R 27/48 BN (55,9%), sau đến là đột biến A750 - E746 13/48 BN (27,3%), các đột biến khác ít gặp hơn, có 1 trường hợp có đột biến ở vị trí T790M, ở vị trí đột biến này thường hay kháng với điều trị đích.

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa đột biến EGFR với giới, nhóm tuổi, tiền sử hút thuốc, vị trí, kích thước, hình dạng, sự di căn của khối u (n=93)

Chỉ số		Đột biến		Tổng (n,%)	P
		Có đột biến (n,%)	Không đột biến (n,%)		
Giới	Nam	21(36,8)	36(43,2)	57(100)	0,001
	Nữ	27(75,0)	9(25,0)	36(100)	
Nhóm tuổi	≤ 60	26(56,5)	20(43,5)	46(100)	0,23
	> 60	22(46,8)	25(53,2)	47(100)	
Hút thuốc	Không	28(71,8)	11(28,2)	39(100)	0,01
	Có	20(37,0)	34(63,0)	54(100)	
Vị trí khối u	Ngoại vi	35(50,7)	34(49,3)	69(100)	0,48
	Trung tâm	13(54,2)	11(45,8)	24(100)	
Bờ khối u	Nhẵn	7(35,0)	13(65,0)	20(100)	0,07
	Không nhẵn	41(56,2)	32(42,8)	73(100)	
Kích thước u	≤ 30 mm	31(51,7)	29(48,3)	60(100)	0,058
	>30 mm	17(51,5)	16(48,5)	33(100)	
Di căn	Không	37(52,1)	34(47,9)	71(100)	0,43
	Có	11(50,0)	11(50,0)	22(100)	
Tổng		48(51,6)	45(48,4)	93(100)	0,04

Nhận xét: Đột biến EGFR hay gặp hơn ở nữ (75,0%) so với nam giới(36,8%), ở nhóm không hút thuốc (71,8%) so với nhóm có hút thuốc (37,0%). Sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0.05$; test χ^2). Đột biến không có sự khác biệt giữa phân nhóm tuổi, vị trí, bờ khối u, kích thước, sự di căn của khối u với ($p > 0,05$; test χ^2).

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa đột biến EGFR và giai đoạn bệnh (n=93)

Giai đoạn TNM	Đột biến		Tổng (n,%)	p
	Có đột biến (n,%)	Không đột biến (n,%)		
Ia	9(60,0)	6(40,0)	15(100)	0,23
Ib	4(40,0)	6(60,0)	10(100)	
IIa	2(66,7)	1(33,3)	3(100)	
IIb	1(16,7)	5(83,3)	6(100)	
IIIa	3(30,0)	7(70,0)	10(100)	
IIIb	3(42,9)	4(57,1)	7(100)	
IV	26(61,9)	16(38,1)	42(100)	
Tổng	48(51,6)	45(48,4)	93(100)	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến EGFR ở các bệnh nhân nghiên cứu không có mối tương quan với giai đoạn TNM ($p > 0.05$; Fisher-exact test).

Bảng 3.35. Mối liên quan giữa đột biến EGFR với phân típ MBH của UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011 (n=93)

Phân típ mô bệnh học	Đột biến		Tổng (n,%)
	Có đột biến (n,%)	Không đột biến (n,%)	
UTBMT dạng chùm nang	21(47,7)	23(52,3)	44(100)
UTBMT dạng nhú	11(57,9)	8(42,1)	19(100)
UTBMT lepedic	6(60,0)	4(40,0)	10(100)
UTBMT dạng đặc	4(50,0)	4(50,0)	8(100)
UTBMT dạng vi nhú	4(57,1)	3(42,9)	7(100)
UTBMT dạng nhầy	2(40,0)	3(60,0)	5(100)
Tổng	48(51,6)	45(48,4)	93(100)
p = 0,94 (Fisher'S Exact Test)			

Nhận xét: UTBMT dạng chùm nang có đột biến 21/44 BN (47,7%), UTBMT nhú, lepedic, vi nhú có đột biến nhiều hơn các phân típ khác với các tỷ lệ tương ứng (57,9%, 60,0%, 57,1%), biến thể UTBMT dạng đặc có (50,0%) đột biến, chúng tôi không gặp các biến thể khác có đột biến. Tuy nhiên, chưa có sự khác biệt giữa các phân típ (p = 0,94; Fisher-exact test).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 245 bệnh nhân UTBMT: Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là $60,2 \pm 10,4$ trong đó BN trẻ nhất 29 tuổi, lớn tuổi nhất 87 tuổi. Nhóm dưới 60 tuổi chiếm (51,0%), trên 60 tuổi chiếm (49,0%), nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là từ 50 - 69 tuổi (67,8%).

Kết quả nghiên cứu này gần tương tự như một số nghiên cứu trong nước: Theo Nguyễn Tiến Tuấn (2004), nghiên cứu 60 bệnh nhân UTBMT ở phổi độ tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là 51- 60 (30,5%), lứa tuổi > 41 chiếm (91,66%) [97], Lê Trung Thọ (2007), UTBMT gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 41-50(36,7%) [98], Phùng Quang Thịnh (2011), nghiên cứu 96 bệnh nhân UTBMT ở phổi tuổi mắc thấp nhất là 18, tuổi mắc cao nhất là 77, tuổi mắc trung bình là 57, nhóm tuổi có nhiều bệnh nhân UTBMT phổi nhất từ 51 – 60(42,7%), nhóm 61-70 (30,2%), ≤ 30 tuổi (2,1%) [49]. Trần Văn Chương (2015), UTBMT gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 50-59 (36,4%), dưới < 40 tuổi (8,1%) [41], Trần Văn Cường (2015), nghiên cứu trên 63 bệnh nhân UTBMT ở phổi: tuổi trung bình $61,3 \pm 11,0$ tuổi, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 50-59 tuổi (31.7%), bệnh nhân ít tuổi nhất là 33 tuổi và cao tuổi nhất là 78 tuổi [44].

Tuổi trung bình của chúng tôi thấp hơn của một số tác giả trên thế giới. Theo Yang P. và CS (2005), nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng trên 5628 BN được chẩn đoán là UTP từ 1997 đến 2003 tại Mayo Clinic ghi nhận, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $65,4 \pm 11,0$ tuổi [99]. Nghiên cứu của Hee Sun P. và CS (2007), trên 1341 trường hợp UTP tại Bệnh viện Đại học quốc gia Chungnam từ năm 2000 đến 2006 ghi nhận, tuổi mắc bệnh dao động từ 30

đến 87 tuổi, trung bình là 66 tuổi [100]. Theo thống kê của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (2016), tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán bệnh là 70 tuổi [5]. Tuổi mắc bệnh đã được xác định là khác nhau giữa các khu vực địa lý, chủng tộc và điều kiện sống... Do đó, sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác trên thế giới là hoàn toàn phù hợp.

Về phân bố theo giới: Trong nghiên cứu, nam giới chiếm tỉ lệ 165/245 BN (67,3%), nữ giới có 80/245 BN (32,7%). Tỉ lệ nam/nữ là 2,1/1, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,001$, 95%CI 0,77; 0,89, One Sample Test), các phân nhóm tuổi > 40 tuổi, nam giới gặp nhiều hơn so với nữ ($p = 0,04$). Các nghiên cứu về dịch tễ học trên thế giới cũng như ở Việt Nam đều khẳng định UTP phổ biến hơn ở nam giới. Theo Đặng Thanh Hồng (2005), tỉ lệ nam/nữ là 4,4/1[101], Hoàng Hồng Thái (2006), tỉ lệ nam/nữ 6,7/1 [102]. Trần Nguyên Phú (2005), nam giới chiếm 71,1%, tỉ lệ nam/nữ là 2,5/1[103], Lê Trung Thọ (2007), tỉ lệ nam/nữ của UTBMT là 3,4/1 [98].

Trên thế giới, một thống kê mới nhất theo Hiệp hội ung thư Mỹ năm 2017, số ca mắc mới mắc UTP ở nam giới 116990 người chiếm 14% và có 84549 người chết do ung thư chiếm 27% trong các loại ung thư ở nam giới, ở nữ số ca mới mắc 105510 chiếm 30%, số ca tử vong 71280 người, chiếm 25% đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới, trong đó UTP có xu hướng tăng dần ở nữ giới, tỉ lệ nam/nữ khoảng 1,2/1 [104]. Nghiên cứu của Shigematsu (2005), trên 519 bệnh nhân tỉ lệ nam/nữ là 2/1 [105]. Shi Y và CS (2014), nghiên cứu trên 1482 bệnh nhân ở 7 nước châu Á cho thấy có 643 bệnh nhân nữ chiếm tỉ lệ 43,4% và 839 bệnh nhân nam chiếm 56,6%, tỉ lệ nam/ nữ là 1,31/1 [48], theo Li và cộng sự (2014), phân tích gộp trên 5125 bệnh nhân thấy có 3053 bệnh nhân nam (59,6%) và 2072 bệnh nhân nữ (40,4%), tỉ lệ nam/ nữ = 1,47/1 [106]. Theo Alma D. Campos - Parra và CS (2014), nghiên cứu trên 313 bệnh nhân UTBMT tại Mexico, nữ (59,7%), nam (40,3%), dưới 60 tuổi

(53,6%), trên 60 tuổi (46,4%), Hung J và CS (2014), 573 BN UTBMT tại Đài Loan, tỷ lệ nam/nữ (53,2%/46,8%), Yingying Miao và CS (2017), khi nghiên cứu trên 190 BN UTBMT ở giai đoạn IA qua phẫu thuật: nữ (56,0%), nam (44,0%), tuổi trung bình 59 tuổi (nhỏ nhất 29, lớn nhất 81 tuổi) [107], [108], [109].

Như vậy có thể thấy xu hướng chung trên thế giới cũng như ở Việt Nam, UTP ở nữ giới ngày càng tăng điều này được lý giải do tỷ lệ hút thuốc lá ở nữ giới ngày càng tăng. Hơn nữa, cùng với nền công nghiệp phát triển song song với ô nhiễm môi trường, hóa chất độc hại, đột biến gen cũng thay đổi. Đồng thời, có thể các yếu tố phơi nhiễm UTP ở Việt Nam khác với các nước Âu - Mỹ, bởi vậy có thể có sự khác biệt về tỷ lệ UTBMT ở 2 giới của nghiên cứu này so với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với xu hướng phụ nữ mắc UTBMT phổi ngày càng cao trên thế giới.

4.1.2. Tiền sử và mức độ hút thuốc lá, thuốc lào

Hút thuốc lá được coi là yếu tố nguy cơ chính gây nên UTP, khoảng 90% trong số 660.000 ca được chẩn đoán UTP trên thế giới có hút thuốc lá. Khoảng 87% UTP được nghĩ là do hút thuốc lá hoặc phơi nhiễm khói thuốc lá thụ động, trong khói thuốc lá có khoảng trên 7000 hóa chất. Mức độ tăng nguy cơ phụ thuộc vào: tuổi bắt đầu hút (hút càng sớm nguy cơ càng cao), số bao - năm (càng lớn nguy cơ càng cao), thời gian hút càng dài (nguy cơ mắc bệnh càng lớn), hút thuốc nguy cơ UTP cao gấp 10 lần so với người không hút thuốc [110]. Trong nghiên cứu của chúng tôi: 156/245 BN (63,7%) có tiền sử hút thuốc, 89/245(26,3%) không có tiền sử hút thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,0001$, 95% CI; 0,08 - 0,2). Mức độ hút: Số bao/năm từ 11- 30 chiếm tỷ lệ cao nhất 63/156 BN (40,4%). Kết quả nghiên cứu tương đương với nghiên cứu của Trần Nguyên Phú (2005), ghi nhận 64,2% BN có hút thuốc [103]. Theo Azzoli và CS (2009), qua một phân tích gộp từ 22 nghiên

cứu trên đối tượng bệnh nhân châu Á thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc là 41,7%. Cũng trong nghiên cứu này, phân tích trên 5196 bệnh nhân không phải người châu Á trong 18 nghiên cứu thấy tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc chiếm(71,7%) [111]. Theo nghiên cứu của Dogan (2012), tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá chiếm(72.6%), nghiên cứu của Alma D. Campos - Parra và CS (2014), hút thuốc chủ động (57,1%), hút thụ động (42,9%), Yingying Miao và CS (2017), có 135/190 BN (71,0%) không hút thuốc, 55/190BN (29,0%) có hút thuốc [112], [107], [109].

4.1.3. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh

Phổi là cơ quan ở sâu trong cơ thể, các triệu chứng thường không đặc hiệu, bệnh tiến triển âm thầm, mặt khác triệu chứng lâm sàng có thể gặp ở nhiều loại bệnh khác nhau của hệ hô hấp. Ở giai đoạn sớm, bệnh thường không có triệu chứng, khi có biểu hiện bất thường thì đã ở giai đoạn tiến triển. Chính vì vậy, vai trò của các biện pháp chẩn đoán phát hiện sớm UTP ngay từ khi không triệu chứng, đặc biệt ở những người nguy cơ cao là vô cùng quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi (ở biểu đồ 3.3): Đa số (73,1%) BN từ khi biểu hiện triệu chứng đến khi đi khám bệnh trong thời gian trên 1 tháng, trên tháng (24,7%), đặc biệt có (4,5%) BN đi kiểm tra sức khỏe định kỳ được chẩn đoán nghi ngờ u phổi và được làm các xét nghiệm chẩn đoán xác định UTP. Điều này có thể thấy rằng; vai trò của việc đi khám kiểm tra định kỳ rất quan trọng, các bệnh nhân được phát hiện tình cờ qua chụp XQ tim phổi và làm các xét nghiệm chẩn đoán xác định UTP. Theo Lê Minh Hằng (2014), nghiên cứu trên 51 BN UTP, triệu chứng trong vòng thời gian 6 tháng chiếm (88,2%), trong đó số bệnh nhân đến khám khi xuất hiện triệu chứng trong vòng 3 tháng chiếm tỉ lệ (72,5%) bệnh nhân, 68,8% bệnh nhân đến khám trong vòng thời gian 3 tháng kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên được xác định bệnh ở giai đoạn sớm (trước giai đoạn IIIa) [113], nghiên cứu Lê Hoàn

(2010), nghiên cứu 69 bệnh nhân UTP: (66,7%) bệnh nhân đi khám bệnh trong vòng 3 tháng đầu kể từ khi xuất hiện triệu chứng và (8,7%) bệnh nhân đi khám tình cờ được chẩn đoán UTP [114]. Theo Phạm Văn Thái và CS (2014), phần lớn BN đến viện trong 3 tháng đầu kể từ khi có triệu chứng đầu tiên, chiếm 71,6%. Trong đó 17,3% tổng số trường hợp đến viện trong 1 tháng thì đã có di căn não [115].

4.1.4. Triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của UTP thường xuất hiện muộn, các triệu chứng lâm sàng rất đa dạng, phong phú, bao gồm các triệu chứng toàn thân, nhóm triệu chứng hô hấp, các triệu chứng liên quan đến sự lan tỏa tại chỗ, triệu chứng di căn của khối u và các nhóm triệu chứng của các hội chứng cận u.

Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy: Nhóm triệu chứng cơ năng hay gặp: đau ngực (89,0%), sút cân (86,1%), ho khan (59,2%), mệt mỏi (54,7%), ho máu gặp (16,7%), nuốt nghẹn (2,9%). Nhóm triệu chứng thực thể hay gặp: HCNTR (32,2%), ral ẩm, ral nổ (29,0%), hội chứng 3 giảm (20,8%), các hội chứng cận u ít gặp hơn: tiếng Wheezing (2,4%), hội chứng Cushing chỉ gặp ở 1/245 BN (0,4%). Nghiên cứu của chúng tôi cũng khá phù hợp so với các nghiên cứu trước đó về lâm sàng của UTP các triệu chứng cơ năng đau ngực sút cân hay gặp hơn. Theo Ngô Quý Châu và CS (2003), ghi nhận triệu chứng đau ngực (74,3%), ho khan (58,2%), gầy sút cân (48,7%), hạch ngoại biên (25,3%), hội chứng Pancoast - Tobias (4,6%) [91]. Spiro SG và CS (2007), ghi nhận triệu chứng ho khan (75%), sút cân (68%), khó thở (60%), đau ngực (20-49%), ho máu (35%) [116]. Theo Pass HI và CS (2005), đau ngực (30-40%), ho khan (45-75%), ho máu (25-35%), khó thở (40-60%), gầy sút cân (20-70%) [117], Mason RJ và CS (2010), đau ngực (27- 49%), ho khan (45-75%), ho máu (27-57%), khó thở (37-58%), gầy sút cân (8-68%) [118]. Theo Masters (2007), tỉ lệ đau ngực gặp từ (30- 45%), ho khan gặp từ (45-75%), ho

khạc đờm hoặc lẫn máu gặp (40%) [119]. Nghiên cứu của Trần Đình Thanh và cộng sự (2006), trên 225 bệnh nhân UTP nguyên phát tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, ho khan và đau ngực là hai triệu chứng gặp với tỉ lệ nhiều nhất (69,3%) và (64,4%) [120], Phạm Văn Linh (2010), các triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư phổi là đau ngực với (42,5%) và ho kéo dài với (57,5%) [121], Lê Minh Hằng (2014), các triệu chứng hô hấp là những dấu hiệu thường gặp nhất, trong đó đau ngực chiếm tỉ lệ cao nhất (68,6%), tiếp theo là ho khạc đờm (33,3%) và ho khan (19,6%), ho máu (9,8%) [113]. Theo Alma D. Campos - Parra và CS (2014), UTBMT ở giai đoạn IIIb và IV, các triệu chứng hay gặp: khó thở (50,5%), ho (66,5%), sút cân (44,4%), đau ngực (41,2%), ho máu ít gặp hơn (13,7%) [107].

Trong các típ mô bệnh học của UTP thì UTBMT hay gặp nhất, tiếp đó là UTBMTBV, khi so sánh với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bách (2014), trên 86 bệnh nhân UTBMTBV: đau ngực chiếm tỷ lệ (61,6%), ho khạc (17,4%), đau xương khớp (20,9%), khàn tiếng (6,0%) [122]. Triệu chứng đau ngực của chúng tôi hay gặp hơn và ho ra máu chiếm tỷ lệ thấp hơn có thể lý giải do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm típ UTBMT, u có thể ở ngoại vi nhiều hơn ở trung tâm nên hay gặp nhóm triệu chứng này hơn, còn ho ra máu hay gặp hơn ở nhóm u trung tâm do xâm lấn phá hủy mạch máu.

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy rằng triệu chứng lâm sàng của UTBMT rất đa dạng không có triệu chứng đặc hiệu, tuy nhiên đối chiếu so sánh với các nghiên cứu nhận thấy triệu chứng đau ngực, sút cân, mệt mỏi là các triệu chứng cơ năng hay gặp hơn, còn ho ra máu ít hơn so với UTBMTBV, có trường hợp còn chưa biểu hiện triệu chứng. Do đó, việc chủ động khám sàng lọc cho những đối tượng có nguy cơ và khám sức khỏe định kỳ là quan trọng nhằm phát hiện sớm ung thư phổi từ đó có những phương pháp điều trị hiệu quả, cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

4.1.5. Công thức máu

Số lượng HC thấp nhất 2,71 G/L biểu hiện tình trạng thiếu máu, cao nhất 6,65 G/L, trung bình 4,4 T/L, số lượng TC cao nhất 676 T/L có nguy cơ gây tăng đông máu. Theo Kosmidis và Krakowski (2005), có khoảng 38% bệnh nhân thiếu máu trong bệnh cảnh ung thư phổi, các nguyên nhân thiếu máu có thể do chảy máu phế quản, thâm nhiễm tuỷ xương và các cytokins chống viêm [123].

4.1.6. Đánh giá rối loạn thông khí trên chức năng hô hấp

Trong nghiên cứu, chúng tôi gặp: (55,9%) không có rối loạn thông khí, (24,1%) có rối loạn thông khí tắc nghẽn, (3,7%) có rối loạn thông khí hỗn hợp. Trong UTP đánh giá sự rối loạn thông khí có vai trò quan trọng trong chẩn đoán bệnh lý phổi hợp như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), tiên lượng bệnh nhân trước phẫu thuật. Theo Đoàn Thị Phương Lan (2015), trong 104 bệnh nhân tổn thương dạng u phổi được đo chức năng thông khí: không có trường hợp nào có RLTK tắc nghẽn mức độ nặng, (4,8%) trường hợp có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ và vừa [124].

4.1.7. Vị trí khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Khối u gặp ở ngoại vi (69,4%), khối u ở trung tâm (30,6%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,001$, 95% CI 0,75; 0,87, One Sample Test). Khi phân tích theo vị trí 2 phổi nhận thấy: Vị trí khối u ở phổi phải (57,5%) nhiều hơn so với phổi trái (29,4%), thùy trên hai bên gặp nhiều hơn các thùy khác: trên phải (31,8%), trên trái (18,0%), giữa phải (5,7%), hai phổi (11,8%), trung thất (1,2%). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Trần Văn Chương (2015), trên 173 BN UTBMT gặp ở ngoại vi (59,0%) nhiều hơn trung tâm (41,0%), phổi phải (56,6%) nhiều hơn phổi trái (43,4%), trong đó thùy trên phải (31,2%), trên trái (28,3%), Cung Văn Công (2015): 102 BN UTBMT; ngoại vi (55,9%) và trung tâm (44,1%),

ung thư biểu mô tuyến gặp nhiều nhất ở thùy trên hai phổi, tỉ lệ xấp xỉ như nhau: (31,4%) ở bên phải, (29,4%) ở bên trái. Các thùy còn lại hai phổi tỷ lệ gặp là như nhau. Trong khi đó, UTBMTBV u trung tâm (55,7%), ngoại vi (42,3%) [41],[125]

Bảng 4.1. So sánh một số nghiên cứu về vị trí u của UTBMT

Tác giả (năm, n)	Ngoại vi (%)	Trung tâm (%)
Sharma CP và CS (2002), n = 61 [126]	61,7	38,3
Lederlin M và CS (2013), n=174 [84]	77,0	33,0
Trần Văn Chương (2015), n= 173 [41]	59,0	41,0
Cung Văn Công (2015), n=102 [125]	55,9	44,1
Chúng tôi (2018), n=245	69,4	30,6

Về mặt hình ảnh, theo quan điểm phổ biến từ trước tới nay, ung thư biểu mô tuyến thường là các khối u đơn độc nằm ở phía ngoại vi, dưới màng phổi. Tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến ngoại vi của các nghiên cứu trước đây trên thế giới vào khoảng 50% (gồm các khối u ngoại vi thực sự và cả u ngoại vi phát triển lan về phía trung tâm), trong nghiên cứu mới đây của Lederlin (2013), tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến ngoại vi lên tới (77%), cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [84].

Ung thư phổi hay gặp ở phổi phải hơn phổi trái, ưu thế ở thùy trên là kết quả đã được nhắc tới nhiều trong các nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo Trần Văn Cường (2015), 63 bệnh nhân UTBMT tại Trung Tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai: khối u ở thùy trên phổi phải (38,1%), 9,5% ở thùy giữa phổi phải, (17,4%) khối u ở thùy dưới phổi phải, (19,1%) thùy trên phổi trái, thùy dưới phổi trái (15,9%). Tổng cộng (57,2%) khối u nằm ở thùy trên 2 phổi [44]. Theo Patricia Rivera (2001): UTBMT phổi phải (58%), trái

(42%), thùy trên hai bên 36% [127]. Phùng Quang Thịnh (2011), tỷ lệ vị trí khối u của UTBMT: Thùy trên phổi phải (38,2%), thùy giữa phổi phải(6,6%), thùy dưới phổi phải: (26,2%), thùy trên phổi trái(18%), thùy dưới phổi trái (16,4%) [49]. Yingying Miao và CS (2017), 190 BN UTBMT: phổi phải (65,0%), phổi trái (35,0%), trong đó thùy trên phải (39,0%), trên trái (24,0%), thùy giữa phải gặp thấp nhất (5,0%) [109]. Theo Zhi-Gang-Chu và CS (2011), trong số các loại ung thư phổi ở ngoại vi, loại mô học phổ biến nhất là ung thư biểu mô tuyến, tỷ lệ này đã thay thế ung thư biểu mô tế bào vảy trong những năm gần đây, kích thước khối u < 2,0 cm, điều này có vai trò quan trọng trong tiên lượng và điều trị, đặc biệt là phẫu thuật [128].

Từ kết quả này có thể khẳng định; UTBMT hay gặp nhiều hơn ở ngoại vi, so với trung tâm và hay gặp ở bên phải hơn so với bên trái, thùy trên hai bên so với các vị trí khác.

Khi phân tích mối liên quan giữa vị trí u với giới (Bảng 3.8), chúng tôi nhận thấy: khối u ngoại vi và trung tâm ở nam lần lượt: (67,1%) và (68,0%), ở nữ giới u ngoại vi (32,9%), trung tâm (32,0%), sự khác biệt này không có ý nghĩa ($p = 0,885$). Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Cung Văn Công (2015); Trong 116 BN nam, tỷ lệ gặp u phổi trung tâm và ngoại vi xấp xỉ nhau, lần lượt là 49,1% và 50,9% [125].

Tuy nhiên khi phân tích theo vị trí phân thùy, thấy rằng u có xu hướng gặp ở thùy trên phải ở nam (69,2%), thùy trên phải ở nữ (20,8%), thùy trên bên trái ở nam (77,3%), trên trái ở nữ (22,7%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,034$).

Kết quả (Bảng 3.9), xét mối liên quan giữa vị trí khối u với tiền sử hút thuốc: Không có sự khác biệt về vị trí khối u với tiền sử hút thuốc ($p=0,51$). Mặt khác, khi đánh giá sự di căn của vị trí u : Khối u ngoại vi không di căn (74,6%) nhiều hơn so với có di căn (56,9%), ($p=0,03$, test χ^2), không có sự khác biệt về sự di căn của khối u trung tâm ($p = 0,1$).

4.1.8. Kích thước khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực

Nghiên cứu của chúng tôi (Biểu đồ 3.5): Kích thước khối u trung bình: $34,9 \pm 14,5$ mm, nhỏ nhất 7,0 mm, lớn nhất 92mm, trong đó nhóm khối u có kích thước 30 – 50 mm chiếm tỷ lệ cao nhất (46,5%), sau là nhóm < 30 mm chiếm (39,6%), nhóm kích thước > 70 mm ít nhất (2,0%). Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với Rami- Porta (2015), ghi nhận trên 8807 bệnh nhân UTP có (13,0%) bệnh nhân có kích thước u nhỏ hơn 2 cm, (16,0%) kích thước u từ 2-3 cm, (53,0%) kích thước u từ 3-5 cm, khối u từ 5-7 cm (13,0%) và tỷ lệ khối u lớn hơn 7 cm là (5%) [129], tuy nhiên có sự khác biệt so với Phùng Quang Thịnh (2011), u có kích thước ≤ 30 mm chiếm (53,1%), u có kích thước từ > 30 đến 50 mm (31,2%), u > 50 mm (15,6%) do tác giả này dựa trên bệnh phẩm là khối u sau phẫu thuật nên nhóm < 30 mm chiếm tỷ lệ cao hơn [49]. Khi so sánh với tác giả khác: Cung Văn Công (2015), khối u có kích thước trung bình: $61,3 \pm 24,84$ mm thì kích thước của chúng tôi nhỏ hơn [125]. Hung J và CS (2014), 573 BN UTBMT kích thước trung bình $2,8 \pm 1,4$ cm, nhỏ hơn so với của chúng tôi [108]. Có thể thấy các bệnh nhân trong nghiên cứu tại Việt Nam và nghiên cứu của chúng tôi, khối u có kích thước lớn hơn, bệnh không được phát hiện sớm.

Nhìn chung, nốt hay khối bất thường ở phổi có nguy cơ ác tính tỉ lệ thuận với kích thước, trong đó tổn thương kích thước càng lớn thì có nguy cơ ác tính càng cao, tổn thương > 30 mm thì trên 90% là ác tính, mặc dù vậy cũng không có giới hạn dưới cho kích thước của tổn thương ác tính. Theo Stephen J. Swensen và CS (2005), kích thước khối u < 4 mm theo dõi trên 2038 bệnh nhân, nguy cơ ác tính sau 5 năm là (0%), khối u 8 – 20 mm, nguy cơ ác tính (15%), còn với nhóm khối u trên 30 mm nguy cơ ác tính khoảng (75,0%) [130]. Kích thước khối u không những đánh giá nguy cơ ác tính mà còn có ảnh hưởng lớn tới tiên lượng bệnh. Khối u có đường kính nhỏ thường

có tiên lượng tốt hơn. Theo Wisnivesky (2005), khối u đường kính dưới 15mm thì tỷ lệ bệnh giai đoạn I là (54,0%) so với (46,0%) nếu đường kính từ 16 đến 25mm, (34,0%) nếu đường kính từ 26 đến 35mm, (25,0%) nếu đường kính 36 đến 45mm và (15%) nếu đường kính trên 45mm [131].

4.1.9. Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT lồng ngực

Về hình dạng của khối u (kết quả bảng 3.11): Khối u có hình dạng nhẵn (19,6%), đa cung (33,1%), khối u dạng tua gai (47,3%). Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với Cung Văn Công (2015), trong 141 BN nghiên cứu, bờ tua gai và đa cung chiếm tỉ lệ cao nhất lần lượt là (41,1%) và (34,8%), số trường hợp u nguyên phát có bờ tròn nhẵn chiếm (24,1%) [125].

Ngày nay, một quan niệm khá phổ biến trong thực hành lâm sàng đó là các khối u ác tính thì thường có bờ đa thùy hoặc tua gai trong khi các khối u có tính chất lành tính thì có đường bờ tròn nhẵn. Theo Lê Tiến Dũng (2000), hầu hết các u phổi ác tính đều có đường bờ nham nhở, nhiều múi, nhiều cung hay hình tua gai (96%), Đoàn Thị Phương Lan (2015), trong 69 BN UTP, bờ không nhẵn 53/69 BN (76,8%) [23], [124]. Dấu hiệu bờ tua gai rất có giá trị trong chẩn đoán UTP, mặc dù dấu hiệu này cũng có thể gặp trong một số các tổn thương lành tính khác như viêm phổi tổ chức hóa, u lao hay trong các khối xơ hóa trong bệnh phổi silicosis. Dấu hiệu được mô tả là xuất hiện hình ảnh các dải tăng tỷ trọng mảnh từ bờ tổn thương lan ra nhu mô phổi xung quanh. Về mặt mô bệnh học, hình ảnh bờ tua gai phản ánh hiện tượng co kéo tổ chức kẽ liên tiểu thùy về phía khối u. Trong trường hợp có hiện tượng thâm nhiễm của tổ chức u ra lân cận hoặc phù, xơ hóa tổ chức kẽ, các dải tăng tỷ trọng này có thể dày hơn. Khoảng 90% các khối có bờ tua gai là tổn thương ác tính [24].

Khi đánh giá về mật độ của khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy: đặc hoàn toàn (29,4%), đặc một phần (57,1%), khối u có hoại tử (12,2%), dạng kính mờ (1,2%), nghiên cứu có sự

khác biệt với Cung Văn Công (2015), đặc hoàn toàn (90,8%), dạng bán đặc (5,7%), dạng hang (2,8%), dạng kính mờ (0,7%) [125]. Theo Mathieu Lederlin và CS (2013), 174 trường hợp UTBMT: (62,7%) u có mật độ đặc, (1,1%) khối u cho kiểu hình dạng kính mờ, (36,2%) khối u dạng đặc một phần [84].

Trước đây để định nghĩa một tổn thương ở phổi, người ta thường chỉ sử dụng thuật ngữ “nốt” (cho tổn thương $\leq 3\text{cm}$) hoặc “khối” (cho tổn thương $> 3\text{cm}$). Hiện nay, với việc máy chụp CLVT đa dãy được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán các bệnh lý ở phổi, các tác giả còn đưa ra các thuật ngữ về mật độ tổn thương gồm: đặc hoàn toàn (solid), đặc không hoàn toàn (subsolid), trong đó các tổn thương đặc không hoàn toàn lại được chia làm hai dạng bán đặc (part - solid) và dạng kính mờ (ground glass). Tổn thương đặc không hoàn toàn được định nghĩa là tổn thương gồm cả thành phần tỷ trọng mô mềm lẫn kính mờ (tỷ trọng cao hơn nhu mô phổi lân cận nhưng lại thấp hơn tỷ trọng mạch máu) và được chia làm hai loại chính là bán đặc (có cả phần đặc và kính mờ) và kính mờ hoàn toàn. Tổn thương bán đặc hay gặp trong các ung thư giai đoạn sớm, hình ảnh CLVT của UTBMT hay gặp ở vùng ngoại vi của phổi với tính chất dạng kính mờ hoặc dạng nốt đơn độc với bờ nhẵn hay dạng khối đặc, trong khi đó UTBMTBV hay gặp ở trung tâm hơn và có hoại tử [132], [133].

4.1.10. Đặc điểm tổn thương khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực

Trong nghiên cứu, chúng tôi gặp: Tổn thương dạng khối hay gặp nhất (44,5%), dạng nốt đơn độc (24,1%), dạng viêm phổi (13,9%), u vệ tinh (8,2%), xẹp phổi (4,5%), dạng hang (3,7%), dạng kính mờ ít gặp nhất (1,2%). Theo Lederlin (2013), 174 UTBMT, tỉ lệ các nốt đơn độc chiếm (37,4%), Yingying Miao và CS (2017), 190 BN UTBM, u dạng khối tròn (63,7%), dạng kính mờ (13,1%) có sự khác biệt so với với nghiên cứu của chúng tôi, do nghiên cứu này trên bệnh nhân được phẫu thuật ở giai đoạn IA và trên

phim chụp cắt lớp phân giải cao [84], [109]. Việc kiểm soát các tổn thương đặc hoàn toàn đã được đề cập đến trong y văn từ lâu. Tuy nhiên việc kiểm soát các tổn thương đặc không hoàn toàn thì mới được chú ý đến trong thời gian gần đây, chủ yếu do tần suất xuất hiện của các tổn thương này trong các nghiên cứu về sàng lọc sớm UTP bằng CLVT. Trong nghiên cứu ELCAP (Early Lung Cancer Action Project), Henschke và cộng sự (2002), nhận thấy trong số các nốt đơn độc tại phổi được phát hiện, tần suất xuất hiện của các nốt đặc không hoàn toàn là 19%, khi chia thành hai nhóm bán đặc và kính mờ, các tác giả thấy tỉ lệ ác tính của các nốt bán đặc là 63% so với 18% của các nốt dạng kính mờ [134].

Khi so sánh với đặc điểm tổn thương khối u trên phim chụp CLVT với Nguyễn Ngọc Bách (2014), trên 86 BN UTBMTBV: tổn thương dạng khối (81,4%), dạng nốt (8,1%), tổn thương xẹp phổi (7%), hoá hang (12,8%) [122]. Chúng tôi nhận thấy; UTBMT ngoài tổn thương hay gặp dạng khối như UTBMTBV thì dạng nốt đơn độc gặp nhiều hơn, còn hoại tử dạng hang gặp ít hơn. Theo Yanchen Ren và CS (2017), trong 207 bệnh nhân UTP ở ngoại vi thì khối u dạng khối tròn hoặc bầu dục 113/207(54,6%), u dạng viêm phổi 36/207(17,4%), u có tràn dịch màng phổi 19/207(9,2%), u có canxi hóa 28/207 (13,5%) [135].

4.1.11. Các tổn thương phổi hợp trên phim chụp CLVT lồng ngực

Các tổn thương phổi hợp được nêu trong Bảng 3.12, nhìn chung các dấu hiệu phổi hợp gồm 4 nhóm: các dấu hiệu liên quan đến tổn thương phế quản, các dấu hiệu của khoang màng phổi, các dấu hiệu nhu mô và các dấu hiệu liên quan tới xâm lấn thành ngực – trung thất – cơ hoành.

Trong nghiên cứu chúng tôi thấy: (37,1%) không có tổn thương phổi hợp, tràn dịch màng phổi (20,8%), tràn dịch màng tim (2,0%), xâm lấn trung thất (9,8%), xâm lấn thực quản (0,8%), xâm lấn nhóm hạch trung thất ít gặp

hơn: hạch rốn phổi cùng bên (1,6%), hạch rốn phổi đối bên (2,0%), dưới carina (3,9%). Đa số các trường hợp di căn bạch mạch là do các tế bào u bám ở thành các tiểu động mạch của phổi xâm nhập vào tổ chức kẽ và đi vào bạch mạch. Hiếm gặp hơn là trường hợp u di căn vào hạch rốn phổi sau đó tế bào u tiếp tục lan tràn theo bạch mạch trong phổi. Về mặt vi thể có thể quan sát thấy tế bào ung thư xuất hiện trong các vách liên tiểu thùy và mô kẽ quanh mạch máu làm dày các thành phần này. Trên ảnh chụp CLVT độ phân giải cao hình ảnh di căn bạch mạch được biểu hiện dưới dạng dày vách liên tiểu thùy, dày tổ chức kẽ quanh mạch máu và dày các rãnh liên thùy [136].

Về dấu hiệu tràn dịch màng phổi: Theo Yanchen Ren và CS (2017), trong 207 BN UTP ở ngoại vi thì u có tràn dịch màng phổi 19/207(9,2%), Cung Văn Công (2015), tràn dịch màng phổi (23,4%) [135], [125]. Có nhiều nguyên nhân khác nhau có thể dẫn tới tràn dịch màng phổi ở BN UTP như do di căn màng phổi, do tắc nghẽn bạch mạch ở rốn phổi hoặc do viêm phổi kết hợp. Tràn dịch màng phổi được coi là ác tính khi tìm thấy tế bào ung thư trong dịch màng phổi, khi đó BN được xếp loại giai đoạn IV với M1a theo bảng phân loại TNM 7. Nói chung, bệnh nhân UTP mà có tràn dịch màng phổi thì tiên lượng thường kém, ngay cả khi không tìm thấy tế bào ác tính trong dịch màng phổi [137].

4.1.12. Mối liên quan giữa vị trí khối u với tiền sử hút thuốc và sự di căn

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy; Không có sự khác biệt về vị trí khối u với tiền sử hút thuốc ($p = 0,51$, Fisher'S Exact Test). Tuy nhiên có sự khác biệt về vị trí khối u với sự di căn : Khối u ngoại vi không di căn (74,6%) nhiều hơn so với có di căn (56,9%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p=0,03$, test χ^2), không có sự khác biệt về sự di căn của khối u trung tâm ($p = 0,1$). Điều này có thể lý giải UTBMT vùng ngoại vi hay di căn màng phổi và các thành phần khác của lồng ngực lân cận như xương sườn, ngược lại u trung tâm hay di căn trung thất và vùng lân cận.

4.1.13. Phân chia giai đoạn TNM

Phân chia giai đoạn T: Nhóm T4 gặp (35,9%) chiếm tỷ lệ lớn nhất, sau đến T 2a (18,8%), ít nhất T2b (5,7%) (Bảng 3.12). Nghiên cứu này tương đối phù hợp với Trần Văn Cường (2015), 63 BN UTBMT 2 nhóm T hay gặp nhất là T4 và T2a với các tỷ lệ lần lượt (39,7%) và (25,4%) [44]. So sánh với các tác giả nước ngoài thì có sự khác biệt, khối u trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh vẫn còn khoảng 1/3 ở giai đoạn muộn. Theo một phân tích gộp của Asamura (2015), thấy tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T1 là 52%, giai đoạn T2 là 34%, giai đoạn T3 là 9,6% và giai đoạn T4 là 4,4% [138]. Goldstraw (2007) thấy 5,2% bệnh nhân ở giai đoạn T1a, 5,5% ở giai đoạn T1b, 18,1% bệnh nhân ở giai đoạn T2a, 5,7% bệnh nhân ở giai đoạn T2b, 62,1% bệnh nhân ở giai đoạn T3, 3,4% bệnh nhân ở giai đoạn T4 [139]. Hung, J và CS (2014), T1a (18,0%), T1b (11,0%), T2a (59,0%), T2b (1,9%), T3 (6,6%), T4 (3,5%) [108].

Phân chia giai đoạn N: Nhóm hạch N0 chiếm tỷ lệ cao nhất (57,1%), sau đến nhóm N2 (28,2%), nhóm N1 chiếm tỷ lệ thấp nhất (5,7%), nhóm N3 (9,0%). Nghiên cứu của Trần Văn Cường (2015), N0 (50.8%), N1(6.4%), N2 (25.4%), N3 (17.4%) [44], Nguyễn Xuân Cảnh (2012), ghi nhận 26,3% bệnh nhân ở giai đoạn N0 3,5% số bệnh nhân di căn hạch giai đoạn N1 42,1% số bệnh nhân di căn hạch giai đoạn N2 và 28,1 % số bệnh nhân có di căn hạch ở giai đoạn N3 [140], Lê Hoàn (2010), nhận thấy có 59,5% bệnh nhân ở giai đoạn N0 10,1% bệnh nhân ở giai đoạn N1 21,7% bệnh nhân ở giai đoạn N2 và số bệnh nhân ở giai đoạn N3 chiếm 8,7% [114]. Rush (2007), phân tích gộp trên 38265 bệnh nhân: (51,7%) bệnh nhân ở giai đoạn N0, (9,5%) bệnh nhân ở giai đoạn N1, (30,4%) bệnh nhân ở giai đoạn N2 và (8,4%) bệnh nhân ở giai đoạn N3 [141], Romi- Porta (2007), 33.7% bệnh nhân không có di căn hạch (N0) [142].

Phân chia M: Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được làm các xét nghiệm tìm di căn xa gồm: chụp cộng hưởng từ sọ não, siêu âm bụng, xạ hình xương hoặc chụp cộng hưởng từ toàn thân hoặc chụp PET/CT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi; Chưa có biểu hiện di căn M0 (50,2%), có di căn giai đoạn M1a (22,4%), di căn giai đoạn M1b (27,4%). Theo Lê Hoàn (2010), (62,3%) bệnh nhân ở giai đoạn M0, (13,1%) bệnh nhân ở giai đoạn M1a và (24,6%) bệnh nhân ở giai đoạn M1b, Trần Văn Cường (2015), giai đoạn M1b (33,3%), giai đoạn M1a (17,5%) và giai đoạn M0 (49,2%) [114], [44]. Các phương tiện để đánh giá phân độ M không xâm nhập gồm chụp CLVT, cộng hưởng từ, xạ hình xương và PET. Trong đó chụp CLVT được sử dụng để đánh giá khối u nguyên phát cũng như phát hiện các tổn thương thứ phát ở gan, lách, thương thận là chủ yếu. Trong đánh giá tổn thương thứ phát ở xương, cộng hưởng từ và PET tỏ ra có giá trị cao hơn hẳn so với xạ hình xương. Đối với phát hiện di căn não, cộng hưởng từ là phương pháp tốt nhất do có độ nhạy cao hơn so với CLVT trong khi khu vực này lại là vùng hạn chế của PET, đặc biệt là với các tổn thương nhỏ [137].

Đánh giá giai đoạn TNM: UTP ở giai đoạn muộn chiếm tỷ lệ cao nhất, trong đó giai đoạn IV(50,2%), giai đoạn IIIb (8,6%), giai đoạn từ Ia - IIIa (41,2%). Nghiên cứu này cũng tương đối phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước đều có nhận xét UTP phát hiện khi điều trị nội trú đa số ở giai đoạn muộn; Lê Hoàn (2010), giai đoạn IV (37,7%), IIIb (8,8%), Ia - IIIa (53,5%), Trần Văn Cường (2015), Ia (4,8%), bệnh nhân ở giai đoạn Ib (14,3%), giai đoạn IIa (6,4%), bệnh nhân ở giai đoạn IIb (3,2%), giai đoạn IIIa (11,1%), giai đoạn IIIb (9,5%) và nhiều nhất là giai đoạn IV với (50,8%), Cung Văn Công (2015), 102 BN UTBMT; giai đoạn IV(52,9%), IIIb (19,7%), I-IIIa (77,4%) [114], [44], [125]. So với một số tác giả nước ngoài thì kết quả có phần khác biệt; Theo Zhiyong Liang và CS (2010), giai đoạn I chiếm

(51,9%), giai đoạn II (12,8%), giai đoạn III (24,8%), giai đoạn IV (10,5%) [143]. Nghiên cứu của Younghye Kim và CS (2011), UTBMT giai đoạn IA chiếm (27,1%), giai đoạn IB (32,7%), giai đoạn (IIA 13,1%), giai đoạn IIB (9,3%), giai đoạn IIIA (17,8%) [144]. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Lynette M.Sholl, Beow Y.Yeap, A. John Iafrate và CS (2009), giai đoạn I chiếm tỷ lệ (45,0%), đoạn IIA chiếm tỷ lệ thấp nhất (14,0%), giai đoạn IIB chiếm tỷ lệ (5,0%), giai đoạn IIIA (23,0%), giai đoạn IIIB (3,0%), giai đoạn IV (11,0%) [145]. Yu-Jie -Dong (2016), giai đoạn I-II (48,9%), giai đoạn III-IV (51,1%) [146].

Từ một số kết quả so sánh này có thể khẳng định UTMBT trong nghiên cứu bệnh được phát hiện ở giai đoạn còn muộn, do đó ảnh hưởng lớn đến tiên lượng và điều trị.

4.1.14. Tổn thương trên nội soi phế quản

Trong chẩn đoán ung thư phổi, nội soi phế quản là một công cụ hữu hiệu cho phép khảo sát bên trong lòng phế quản, sinh thiết bệnh phẩm làm mô bệnh giúp chẩn đoán xác định [36].

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Trong 245 BN UTBMT, kết quả nhận thấy: Không phát hiện thấy tổn thương trong lòng phế quản (59,2%), có tổn thương trong lòng phế quản (40,8%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,035$, test χ^2). Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với Trần Văn Cường (2015), 63 bệnh nhân UTBMT, không có tổn thương trong lòng phế quản chiếm (58,5%) [44]. Điều này có sự khác biệt lớn với Nguyễn Ngọc Bách (2014), nghiên cứu trên 86 bệnh nhân UTBMTBV kết quả nhận thấy có 73/86 BN (84,9%) có tổn thương trong lòng phế quản, do khối u của tấp tế bào này hay xâm lấn vào trung tâm [122].

Khi phân tích mối liên quan giữa vị trí khối u ở khu vực ngoại vi và trung tâm với tổn thương khi nội soi phế quản, kết quả cho thấy: Khối u ở

ngoại vi không thấy tổn thương khi nội soi phế quản 129/170 BN (75,9%), cao hơn so với nhóm có tổn thương 41/170 BN(24,1%). Ngược lại, khối u ở trung tâm có tổn thương 59/100BN (78,7%) cao hơn so với nhóm không thấy tổn thương 16/100BN(21,3%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$, test χ^2).

Điều này hoàn toàn có tính logic với đặc điểm trên CLVT lồng ngực do khối u ở ngoại vi trong nghiên cứu nhiều hơn rõ rệt so với khối u ở vị trí trung tâm (69,4%) so với 30,5%). Hơn nữa, ngoài các ưu điểm quan sát bên trong lòng phế quản, sinh thiết tổn thương niêm mạc phế quản, sinh thiết khối u xâm lấn lòng phế quản thì nội soi phế quản có nhược điểm rất khó sinh thiết khối u ở vị trí ngoại vi nếu không sử dụng màn huỳnh quang tăng sáng hoặc nội soi phế quản thế hệ mới như nội soi phế quản định vị điện từ. Do vậy trong nghiên cứu, khối u ở ngoại vi không phát hiện thấy tổn thương khi nội soi phế quản chiếm tỷ lệ lớn (75,9%).

Vị trí tổn thương trên nội soi phế quản (Bảng 3.16): Tổn thương qua nội soi phế quản ở phổi phải 60/100 BN (60,0%), nhiều hơn so với phổi trái 39/100 BN (39,0%), Carina chỉ có 1/100 BN (1,0%). Vị trí tổn thương thùy trên phải 18/100 BN (18,0%), thùy trên trái 23/100 BN (23,0%) hay gặp hơn so với các vị trí khác.

Hình thái tổn thương khi nội soi phế quản trong nghiên cứu: hay gặp nhất: Thâm nhiễm niêm mạc phế quản 38/100 BN (38,0%), tiếp đến là chít hẹp lòng phế quản 25/100 BN (25,0%), u sùi trong lòng phế quản 21/100 BN (21,0%), đè ép từ bên ngoài gây hẹp lòng phế quản (10%), ít gặp là chảy máu trong lòng phế quản (3,0%). Trong số 41 bệnh nhân ở ngoại vi có tổn thương khi nội soi phế quản: hình ảnh thâm nhiễm niêm mạc phế quản và đè đẩy lòng phế quản từ bên ngoài hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt 20/41BN(49,1%) và 12/41BN(29,3%). U sùi và chảy máu trong long phế quản ít gặp nhất.

Theo Hoàng Hồng Thái (2008): Tổn thương hay gặp trong UTP qua nội soi phế quản: thâm nhiễm niêm mạc phế quản (13-42%), u sùi trong lòng phế quản (22-55%), chít hẹp (24-30%), bít tắc lòng phế quản (9,5%), đè ép từ bên ngoài vào (3-21%), chửa phế quản nề giãn rộng (5,02- 52,53%), viêm cấp (8,6%), loét chảy máu (9,79%), u lồi vào lòng phế quản (3,86%), viêm mũ - viêm mạn (7%), chảy máu đơn thuần (0,88%), không thấy tổn thương (3-20%) [147], Lê Hoàn (2010), thâm nhiễm (42,4%), u sùi (24,2%), đè ép từ ngoài (15,2%), phù nề (9,1%) [114]. Kết quả có đôi chút khác biệt do nhóm của các tác giả ở những bệnh nhân UTP nói chung.

4.2. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN *EGFR*

4.2.1. Các bệnh phẩm định tít mô bệnh học

Kết quả của chúng tôi: bệnh phẩm định tít MBH được lấy qua sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT scanner chiếm tỷ lệ cao nhất 147/245BN (60,0%), sau đến là sinh thiết qua nội soi phế quản 51/245BN (20,8%), sinh thiết màng phổi mù (9,4%), làm cell –block dịch (5,3%), hạch ngoại vi (3,3%), có 2 bệnh nhân (0,8%) được sinh thiết qua nội soi màng phổi, 01 bệnh nhân(0,4%) được sinh thiết xương chậu do chụp nghi ngờ di căn xương chậu ở bệnh nhân nam 58 tuổi (mã tiêu bản SI 1465) và định tít MBH có nguồn gốc ung thư biểu mô tuyến tại phổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi STXTN cao hơn so với Hoàng Hồng Thái (2008), 50,5% các trường hợp UTP được STXTN dưới CLVT để lấy bệnh phẩm chẩn đoán [147]. Điều này có thể giải thích, UTBMT nằm ở ngoại vi nhiều hơn so với trung tâm nên phương pháp sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CLVT lấy bệnh phẩm hiệu quả và được sử dụng nhiều nhất. Giá trị chẩn đoán của kỹ thuật đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu, một nghiên cứu gần đây tại Trung Tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai của Đoàn Thị Phương Lan (2015), sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CLVT chẩn đoán

bản chất tổn thương khối u trên phim CLVT lồng ngực kết quả: Trong 128 lượt STXTN dưới hướng dẫn của CLVT trên 104 bệnh nhân nghiên cứu có 127 (99,2%) lượt lấy được bệnh phẩm xét nghiệm, giá trị chẩn đoán của kỹ thuật: độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính, xác suất chẩn đoán đúng tương ứng: 92,6%, 97,1%, 98,5%, 87,2%, 94,2% [124].

4.2.2. Các phương pháp định tíP MBH UTBMTPQ

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Đa số các bệnh nhân 200/245BN (81,6%) được định tíP MBH bằng phương pháp nhuộm thường quy HE và PAS, có 45/245BN (18,4%) được định tíP bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. Theo Trần Văn Chương (2015), trong 173 BN UTBMT nhuộm HE và PAS định tíP rõ rệt 147/173 (85,0%), William Sterlacci và CS (2012), khi nghiên cứu định tíP trên 371 bệnh nhân UTBMKTBN, tỷ lệ phân loại bằng phương pháp HE, PAS 75,2% [41], [148].

Phương pháp nhuộm HE là phương pháp cơ bản và thường quy nhất được áp dụng cho tất cả các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh trên toàn thế giới không chỉ cho bệnh phẩm sinh thiết phổi mà còn cho tất cả các loại bệnh phẩm. Đây là phương pháp nhuộm liên tiếp hai loại phẩm nhuộm là : Hematoxylin và Eosin, Hematoxylin là phẩm nhuộm base dùng để nhuộm nhân còn Eosin là phẩm nhuộm acid dùng để nhuộm bào tương. Quá trình nhuộm nhân là nhuộm tăng dần, chỉ dừng lại khi bắt màu tối ưu. Quá trình nhuộm bào tương lại là nhuộm giảm dần, nghĩa là để cho bào tương bắt màu thật đậm rồi tẩy bớt đi bằng cách “biệt hoá” trong một loại cồn nồng độ thấp. Kết quả nhuộm: Nhân tế bào xanh đến xanh đen, bào tương tế bào hồng đến đỏ, sợi tạo keo hồng nhạt.

Bên cạnh đó là phương pháp Kỹ thuật nhuộm chất nhầy (PAS- Periodic Acid-Schiff); Dựa trên nguyên lý tác nhân oxy hoá là acid periodic phá vỡ các liên kết giữa 2 cacbon của một số nhóm hoá học để hình thành các aldehyt.

Người ta phát hiện được các aldehyt này là nhờ chúng bắt màu đỏ với thuốc thử Schiff. Kỹ thuật này được áp dụng trong chẩn đoán MBH của UTP với mục đích phát hiện chất nhầy ở nội bào ngoại bào. Kết quả dương tính không chỉ cho phép khẳng định tít UTBMT còn cho phép khẳng định các thứ tít UTBMT (đặc, nhầy, tế bào nhẵn), UTBMV, UTBM kém biệt hoá và xác định biến thể của UTBMTBN tổ hợp với UTBMT. Kết quả nhuộm PAS nhân tế bào có màu đen, nấm và chất nhầy màu hồng đỏ, chất nền màu ve.

4.2.3. Phân tít MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011 và một số mối liên quan

4.2.3.1. Phân tít MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới, tỷ lệ tử vong có xu hướng tăng dần, trong các tít MBH của UTP thì UTBMKTBN chiếm khoảng 85% và 15% là UTBMTBN, trong các phân tít của UTBMKTBN thì UTBMT chiếm tỷ lệ ngày càng gia tăng, đặc biệt tại các nước Châu Á [5]. Chẩn đoán phân tít MBH có vai trò cực kỳ quan trọng trong chẩn đoán và tiên lượng điều trị bệnh. Chính vì lý do này, từ lâu các nhà bệnh lý học, giải phẫu bệnh học nghiên cứu đưa ra những phân loại MBH chi tiết, khách quan, vừa có ý nghĩa thực tế trong chẩn đoán và tiên lượng điều trị, đặc biệt hơn ngày nay với sự phát triển của sinh học sinh tử, các đột biến được tìm ra, kèm theo đó là các phương pháp điều trị đích phân tử đã cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Gần đây, một phân loại MBH của UTBMT phế quản được đề xuất bởi: Hiệp hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế (IASLC), Hội lồng ngực Mỹ (ATS), Hội hô hấp Châu Âu (ERS) đề xuất sử dụng mô tả một cách toàn diện với các phân tít: dạng chùm nang, dạng nhú, dạng vi nhú, dạng đặc. Sự liên quan của phân loại mới này nằm ở chỗ có những điểm khác biệt về các đặc tính và tiên lượng của bệnh về các yếu tố nguy cơ khác nhau liên quan đến UTP, có thể ảnh hưởng đến các quyết định điều trị đặc hiệu và giảm nhẹ. Hơn nữa, phân loại này chẩn đoán phân tít

chi tiết UTBMT nhằm mục đích cá thể hóa điều trị bệnh [80]. Năm 2015, phân loại này cho UTBMT với sinh thiết nhỏ tiếp tục được Tổ chức Y tế thế giới áp dụng, là một phân loại mới nhất cho UTBMT hiện nay [149]. Kể từ khi có phân loại MBH mới này của UTBMT ở phổi, đã có rất nhiều nghiên cứu về ý nghĩa của phân loại đặc biệt trong chẩn đoán cần chi tiết hơn, liên quan đa ngành lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, sinh học phân tử theo dõi đáp ứng điều trị, với xu hướng ngày càng cá thể hóa với từng phân tít nhỏ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Phân tít dạng chùm nang gặp nhiều nhất (47,3%), dạng nhú (15,5%), dạng lepidic (11,8%), dạng đặc (10,2%), dạng vi nhú (9,0%). Các biến thể UTBMT dạng nhày (3,3%), dạng keo (1,6%), dạng tế bào sáng (0,8%), biến thể dạng thai (0,4%). Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam trong thời gian gần đây về phân tít UTBMT theo phân loại mới này kết quả loại chùm nang là phân tít gặp nhiều nhất của UTBMT, các biến thể tùy theo từng nghiên cứu phân bố không đều nhau.

Bảng 4.2. So sánh một số nghiên cứu về phân tít MBH của UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011

Tác giả (năm, n)	Nang (%)	Nhú (%)	Lepidic (%)	Đặc (%)
Yoshizawa A, CS (2011), 514 [86]	45,1	27,8	5,6	13,0
Warth A và CS (2012), 500 [87]	42,5	4,7	8,4	37,6
Hui-Di-Hu và CS (2013), 188 [47]	38,7	39,2	3,2	11,7
Urer và CS (2014), 226 [85]	43,8	4,8	8,8	39,3
Yu-Jie-Dong (2016), 200 [146]	38,5	24,5	2,5	26,0
Phạm Nguyên Cường (2015), 124 [40]	41,9	15,3	13,7	14,5
Trần Văn Chương (2015), 135 [41]	52,6	8,9	3,7	28,1
Bùi Nguyên Đức (2015), 92 [90]	55,4	18,5	8,7	4,3
Chúng tôi (2018), 245	47,3	15,5	11,8	10,2

Về biến thể của UTBMT (15,1%) bao gồm : vi nhú (9,0%), dạng nhầy (3,3%), dạng keo (1,6%), dạng tế bào sáng (0,8%), dạng thai (0,4%). Theo Phạm Nguyên Cường (2015), các biến thể nhầy, vi nhú và tế bào sáng chiếm tỷ lệ thấp (6,5%, 4% và 4% theo thứ tự) [40], Bùi Nguyên Đức, Lê Trung Thọ (2015); Các biến thể được tìm thấy là ung thư tuyến nhầy xâm lấn (5,4%), UTBMT “dạng keo” (4,3%) và UTBMT tít ruột (1,1%) [90]. Chúng tôi không gặp trường hợp nào biến thể dạng ruột, không có trường hợp nào là tổn thương tiền xâm lấn và UTBMT xâm lấn tối thiểu do bệnh phẩm của chúng tôi không phải là bệnh phẩm phẫu thuật. Theo chúng tôi, nguyên nhân của điều này là do các triệu chứng của UTP nói chung cũng như UTBMT nói riêng đều xuất hiện muộn và thường không đặc hiệu. Vì vậy khi BN đến khám, làm sinh thiết chẩn đoán thì các tế bào ung thư đã ở giai đoạn xâm lấn. Theo nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu nói trên, biến thể ung thư tuyến nhầy xâm lấn và thứ tít vi nhú dù có ý nghĩa tiên lượng xấu nhưng may mắn là chúng chỉ chiếm tỉ lệ nhỏ trong tổng số các trường hợp (12,3%). Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy UTBMT có nhiều phân tít rất đa dạng, phức tạp, do đó cần chẩn đoán MBH chi tiết, các thể hóa phục vụ tiên lượng và điều trị bệnh.

Trọng tâm của phân loại mới theo IASLC/ATS/ERS 2011 là việc phân biệt rõ thành từng tít giữa UTBMT và UTBMTBV và phân tít UTBMT thành các phân tít nhỏ hơn, chi tiết hơn. Mặt khác, phân tít UTBMT có vai trò hết sức quan trọng trong tiên lượng và điều trị bệnh do đột biến phân tử khác nhau, sự đáp ứng điều trị là khác nhau giữa các phân tít. Theo Yoshizawa, A., N. Motoi và CS (2011), phân loại và theo dõi 514 bệnh nhân UTBMT được điều trị phẫu thuật, qua đánh giá thời gian sống thêm sau 5 năm, tác giả nhận thấy: phân tít lepedic có xu hướng "tiên lượng tốt", dạng nhú và dạng chùm nang có tiên lượng "tương đối tốt", trong khi ung thư biểu

mô dạng chế nhầy, dạng keo, dạng đặc và vi nhú thường có tiên lượng "tương đối xấu" [150]. Warth A và CS (2012), nghiên cứu trên 500 bệnh nhân UTBMT từ giai đoạn I đến giai đoạn IV, phân tích chùm nang cũng chiếm tỉ lệ cao nhất (42,5%), các tác giả cũng kết luận thời gian sống thêm có sự khác biệt khác biệt đáng kể giữa các phânтип: lepidic (78,5tháng), nang (67,3 tháng), đặc (58,1 tháng), nhú (48,9 tháng), và vi nhú (44,9 tháng) ($p = 0,007$) [87]. Nghiên cứu của Z. Song và CS (2014), ở 261 bệnh nhân giai đoạn I UTBMT theo dõi trong 10 năm (2000-2010) tại Chiết Giang Trung Quốc, các tác giả nhận thấy: Bệnh nhân có phânтип mô bệnh học dạng vi nhú vàтип đặc, có thời gian sống thêm thấp hơn so với các phânтип khác ($p < 0,001$). Phân tích đa biến cho thấy phân loại IASLC/ATS/ERS là một yếu tố dự báo độc lập với sự sống còn của bệnh nhân UTBMT ($p = 0,002$ và $p = 0,015$), nhận xét này cũng tương tự nghiên cứu của Chun Xua Xu và CS (2015), trên 276 bệnh nhân UTBMT giai đoạn IB [88],[89]. Theo Campos-Parra AD (2014), nghiên cứu trên 313 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phânтип MBH theo IASLC/ATS/ERS 2011 ở giai đoạn IIIb và IV được hóa trị liệu, tác giả nhận thấy: thời gian sống thêm của nhóm lepidic cao hơn so với phânтип chùm nang với các tỷ lệ (36,9% so với 25,4%, $p = 0,034$ và 6,4 so với 5,5 tháng, $p = 0,009$), Kadota và CS (2014), 949 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn I, và phân tích tiên lượng các phânтип khác nhau cho thấy thời gian sống thêm sau 5 năm của lepidic, chùm nang, nhú, vi nhú và dạng đặc theo thứ tự: 100%, 85%, 85%, 80% và 66%, tương ứng, nghiên cứu gần đây của Murakami S và CS (2015), qua phân tích hồi cứu 347 BN UTBMT ở giai đoạn IA được trải qua phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn, tiến hành phânтип theo phân loại này, thời gian sống thêm hoàn toàn sau 5 năm có sự khác biệt giữa các phânтип trong đó; 82,4% vớiтип chùm nang, 80% với thể nhú, 80,8%; trong khi đó thể vi nhú có tiên lượng xấu nhất chỉ có 33,3% [107], [151], [152].

Do đó, việc xác định phân típ MBH của ung thư biểu mô tuyến phổi là hữu ích và là yếu tố độc lập để dự báo tiên lượng bệnh.

4.2.3.2. Độ biệt hóa mô bệnh học của UTBMT

Theo Travis D và cộng sự (2013), không có một hệ thống phân độ mô bệnh học nào được chứng minh rõ ràng cho UTBMT của phổi. Tuy nhiên, hiện nay việc phân độ mô bệnh học dựa vào thành phần cấu trúc nổi bật là phương pháp đơn giản và được áp dụng nhiều nhất, có vai trò quan trọng trong tiên lượng đối với bệnh nhân [39]. Chúng tôi áp dụng cách phân độ biệt hóa mô bệnh học này, phân chia thành 3 mức độ:

+ Độ I (biệt hóa cao): UTBMT dạng Lepedic

+ Độ II (biệt hóa trung bình): UTBMT dạng nang và dạng nhú

+ Độ III (biệt hóa thấp): UTBMT dạng đặc, dạng vi nhú và các biến thể của UTBMT.

Nghiên cứu của chúng tôi: độ biệt hóa cao (độ I) chiếm tỷ lệ thấp nhất (11,8%), độ biệt hóa trung bình (độ II) (63,3%), độ biệt hóa thấp (độ III), (24,9%). Kết quả này gần tương đương với nghiên cứu của Yoshizawa, A., N. Motoi và CS (2011), trên 514 bệnh nhân UTBMT; độ I (11%), độ II (56,0%), độ III (33,0%), tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm UTBMT nhóm I và II là (87%), trong khi đó ở nhóm UTBMT độ III là (63,0%), nghiên cứu của Campos - Parra AD (2014), độ I (11,0%), độ II (46,5%), độ III (42,4%), cũng theo các tác giả này, việc phân độ mô bệnh học của khối u trong UTBMT rất có ý nghĩa về mặt lâm sàng và điều trị, trong đó tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm UTBMT độ II là (48,6%), ở nhóm độ III (56,0%), ($p = 0,69$) [150], [107]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phân độ MBH của UTBMT độ I còn thấp (11,8%), trong khi đó độ II,III chiếm phần lớn chứng tỏ bệnh được phát hiện ở giai đoạn sớm còn thấp, điều này ảnh hưởng lớn đến tiên lượng và điều trị.

4.2.3.3. Mối liên quan giữa phân típ MBH với giới, nhóm tuổi, tiền sử hút thuốc

Kết quả (Bảng 3.22), khi phân tích mối liên quan giữa các phân típ MBH của UTBMT với giới, chúng tôi nhận thấy: UTBMT dạng chùm nang và dạng đặc gặp ở nam nhiều hơn so với nữ với các tỷ lệ (69% so với 31%, 72% so với 28%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,001$ và $p = 0,04$, test χ^2). Những phân típ khác không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Khi xét mối liên quan giữa các phân típ UTBMT với nhóm tuổi, kết quả (Bảng 3.23); UTBMT dạng chùm nang gặp ở nhóm tuổi dưới 60 và trên 60 tuổi gần tương đương 50,9% và 49,1%, phân típ dạng nhú gặp ở nhóm trên 60 nhiều hơn so với nhóm dưới 60 (52,6% và 47,4%), dạng vi nhú gặp nhóm tuổi trên 60 nhiều hơn (68,2%), biến thể dạng keo chỉ gặp ở nhóm tuổi trên 60 tuổi. Tuy nhiên chưa có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Mối liên quan giữa phân típ MBH với tiền sử hút thuốc: UTBMT dạng chùm nang và dạng đặc gặp nhiều hơn ở nhóm có tiền sử hút thuốc, với các tỷ lệ lần lượt (63,8% so với 36,2% và 72,0% so với 28,0%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,004$ và $p = 0,04$), các phân típ khác không có sự khác biệt ($p > 0,05$, test χ^2).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của Hui-Di-Hu và CS (2013), trên 188 trường hợp UTBMT ở giai đoạn I-IV, theo tác giả; các phân típ MBH của UTBMT của phổi gặp ở phụ nữ nhiều hơn so với nam giới; lepedic gặp ở nữ giới 5/6 trường hợp, dạng chùm nang ở nữ 67,6% với ($p = 0,037$), do đối tượng nghiên cứu của tác giả này tập trung nhiều hơn ở nữ giới, tỷ lệ nữ/nam (115/73 ~ 1,6/1), còn về mối liên quan với nhóm tuổi và tiền sử hút thuốc, nghiên cứu này cũng chưa thấy có mối liên quan với giá trị ($p = 0,939$ và $p = 0,659$) [47]. Theo Campos-Parra AD (2014), UTBMT dạng lepedic và dạng nang gặp ở độ tuổi dưới 60, chiếm 55,2%, UTBMT dạng nhú, vi nhú và UTBMT dạng đặc gặp nhiều ở lứa tuổi trên 60 tuổi là 48,8% [107].

4.2.3.4. Mối liên quan giữa phân típ MBH với vị trí và hình thái, kích thước khối u

Kết quả (Bảng 3.25), UTBMT dạng chùm nang, dạng nhú gặp ở ngoại vi nhiều hơn so với trung tâm lần lượt theo tỷ lệ (77,6% so với 22,4%, 68,4% so với 31,6%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p=0,001$ và $p = 0,03$, test χ^2). Các phân típ khác không có sự khác biệt. Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả của Trần Văn Chương (2015), các phân típ của UTBMT hay gặp ngoại vi nhiều hơn trung tâm [41]. Theo Mathieu Lederlin và CS (2013), 174 bệnh nhân UTBMT được phẫu thuật, UTBMT dạng chùm nang ở ngoại vi 38,28%, ở trung tâm 44,25% dạng đặc ở ngoại vi 30,3%, trung tâm 37,0%, dạng lepedic ở ngoại vi 15,2%, trung tâm 6,4%, với $p=0,023$ [84].

Mối liên quan liên quan giữa phân típ MBH với hình thái khối u; Các phân típ UTBMT dạng chùm nang, dạng nhú, lepedic, đặc, vi nhú có hình dạng bờ khối u không nhẵn nhiều hơn so với dạng bờ nhẵn, sự khác biệt có ý nghĩa với ($p < 0,05$, test χ^2). Các phân típ khác không có sự khác biệt về hình thái khối u. Nghiên cứu của chúng tôi có phần khác biệt so với nghiên cứu của Mathieu Lederlin và CS (2013), 174 bệnh nhân UTBMT, u có bờ không nhẵn 112/174 (64,4%), bờ nhẵn 52/174 (35,6%). Các phân típ MBH khối u có bờ không nhẵn so với bờ nhẵn theo tỷ lệ: loại lepedic (14,51% so với 10,1%, $p = 0,219$), dạng chùm nang (41,02% so với 36,44%, $p = 0,319$), dạng đặc (28,98% so với 38,65%, $p= 0,118$), dạng nhú (6,43% so với 9,13%, $p=0,426$), tính chung cho 2 nhóm $p= 0,183$, không có sự khác biệt giữa các phân típ với hình thái khối u [84]. Theo Hui-Di-Hu và CS (2013), không có mối liên quan giữa vị trí khối u ở phổi phải so với phổi trái với $p = 0,921$ [47].

Khi xét mối liên quan giữa phân típ MBH với kích thước khối u với các phân típ MBH của UTBMT, chúng tôi nhận thấy (bảng 3.27); các phân típ chùm nang, dạng đặc gặp ở nhóm khối u ≤ 30 mm nhiều hơn so với nhóm

khối u > 30 mm, lần lượt với các tỷ lệ: 60,3% so với 39,7%, 80,0% so với 20,0%, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$, test χ^2), phân típ lepedic không có sự khác biệt về kích thước giữa 2 nhóm. Nghiên cứu chúng tôi khác với kết quả của Hui-Di-Hu và CS (2013), cho thấy có sự khác biệt về phân típ MBH của UTBMT với phân nhóm kích thước khối u đối với tổn thương dạng nốt đơn độc; trong đó nhóm khối u kích thước dưới 2 cm phân típ lepedic gặp nhiều hơn so với nhóm có kích thước từ 2 đến 3 cm, $p=0,044$ [47].

4.2.3.5. Mối liên quan giữa phân típ MBH với mật độ của khối u

Trong nghiên cứu của chúng tôi; các phân típ của UTBMT trên CLVT có mật độ đặc một phần chiếm tỷ lệ cao hơn các mật độ khác, theo tỷ lệ tương ứng dạng chùm nang (57,8%), dạng nhú (52,6%), lepedic (62,1%), dạng đặc (56,0%), vi nhú (59,1%), sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p = 0,896$). Theo Mathieu Lederlin và CS (2013), mật độ đặc của khối u ở các phân típ gặp như sau: dạng chùm nang (43,3%), dạng đặc (35,4%), dạng nhú (5,6%), lepedic (9,56%), u dạng kính mờ gặp nhiều nhất ở nhóm phân típ lepedic (67,5%) với $p = 0,001$, u dạng đặc một phần gặp ở phân típ chùm nang (33,5%), típ đặc (26,8%), nhú (10,3%), vi nhú (11,5%), lepedic (17,7%). Cũng theo tác giả, hình ảnh CLVT dạng kính mờ là yếu tố dự báo sớm của UTBMT dạng lepedic, phân típ này gặp ở ngoại vi nhiều hơn so với trung tâm. Sở dĩ có sự khác biệt như vậy có thể giải thích các bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả sàng lọc từ 500 bệnh nhân UTBMT trước phẫu thuật được 174 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu định típ sau khi phẫu thuật cắt bỏ và đối chiếu ngược lại với CLVT. Hơn nữa, giai đoạn bệnh của nghiên cứu này ít bệnh nhân ở giai đoạn IV(5,1%) [84]. Theo Fang W, Y. Xiang và CS (2014), hình ảnh dạng kính mờ có liên quan mật thiết với phân típ lepedic ở bệnh phẩm sau phẫu thuật [153].

4.2.3.6. Mối liên quan giữa phân típ MBH với sự di căn xa của khối u

Kết quả (Bảng 3.29), các phân típ MBH theo phân loại này không di căn với các típ lần lượt: chùm nang (72,4%), dạng nhú (71,1%), dạng lepedic (75,9%), dạng đặc (56,0%). Như vậy phân típ lepedic không di căn chiếm tỷ lệ cao nhất, ngược lại UTBMT dạng phân típ đặc có di căn chiếm tỷ lệ cao nhất (44,0%). Theo Hui-Di-Hu và CS (2013), trong 188 bệnh nhân UTBMT, tỷ lệ di căn hạch bạch huyết khác nhau giữa các phân típ. Theo đó UTBMT dạng đặc có tỷ lệ di căn cao (81,0%), dạng vi nhú (80,0%), dạng nhú tương đối thấp (22,9%), lepedic (33,3%) và dạng chùm nang (28,2%) [47], nhận định này cũng tương đối phù hợp với nghiên cứu của Xu, L., F.Tavora, và CS (2013), 125 bệnh nhân UTBMT qua phẫu thuật, tỉ lệ di căn hạch bạch huyết nhiều nhất ở khối u có phân típ dạng đặc so với các phân típ MBH khác ($p=0,02$), tỷ lệ di căn xa nhiều nhất ở nhóm biến thể đặc có chế nhầy ($p < 0,02$) [154]. Theo Jung-Jyh Hung, Yi-Chen Yeh (2014), 573 bệnh nhân UTBMT qua phẫu thuật, phân típ MBH dạng đặc và dạng vi nhú có xu hướng xâm lấn, di căn màng phổi nhiều hơn với các tỷ lệ 73,3% và 77,5% so với phân típ lepedic 55,1% và típ chùm nang 58,9%, nhú 59,9%. Tỷ lệ tái phát sau 5 năm điều trị của phân típ dạng đặc (52,2%), dạng vi nhú (50,5%), dạng lepedic thấp nhất 17,6%) [108].

4.2.3.7. Mối liên quan giữa phân típ MBH với tổn thương qua NSPQ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân không có tổn thương trong lòng phế quản chiếm tỷ lệ (40,8%), còn (59,2%) không thấy tổn thương trong lòng phế quản. Khi phân tích giữa các phân típ với tổn thương qua nội soi phế quản chúng tôi nhận thấy; phân típ dạng chùm nang không có tổn thương trong lòng phế quản (61,2%) nhiều hơn so với có tổn thương trong lòng phế quản (38,8%), sự khác biệt có ý nghĩa, $p < 0,05$, test χ^2). Phân típ UTMBT dạng nhú không thấy tổn thương trong lòng phế quản chiếm (65,8%), sau đến

là tít UTBMT dạng chùm nang (61,2%), các phân tít có tổn thương trong lòng phế quản dạng vi nhú chiếm tỷ lệ cao nhất (54,5%) và UTBMT dạng đặc (52,0%), các phân tít khác ít gặp hơn, sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p > 0,05$). Điều này có thể giải thích trong nghiên cứu chúng tôi gặp khối u ở ngoại vi nhiều hơn so với trung tâm (69,6% so với 30,4%). NSPQ rất có giá trị phát hiện tổn thương khi khối u trung tâm xâm lấn vào lòng phế quản, đối với khối u ngoại vi, NSPQ có hạn chế nhất định.

4.2.4. Hóa mô miễn dịch của UTBMT phế quản theo phân loại IASLC/ATS/ERS 2011

Mặc dù chẩn đoán và định tít MBH của UTP chủ yếu dựa vào phương pháp nhuộm thường quy HE, PAS. Tuy nhiên ung thư biểu mô ở phổi có nhiều tít tế bào đa dạng, phức tạp nhiều khi rất khó định tít và phân tít. Hơn nữa, nhu cầu và đòi hỏi điều trị cá thể hóa ngày càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi: (81,6%) được định tít MBH bằng phương pháp nhuộm thường quy HE và PAS, (18,4%) được định tít bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. Theo IASLC/ATS/ERS 2011 trong phân loại cho sinh thiết nhỏ, khuyến nghị bảo quản tối đa bệnh phẩm phục vụ chẩn đoán và nghiên cứu bệnh học phân tử. Do bản chất mô học của ung thư biểu mô phổi hết sức phức tạp, vì vậy chẩn đoán phân biệt giữa UTBMT và UTBMTBV gặp nhiều khó khăn nếu chỉ sử dụng phương pháp thường quy. Bởi lẽ, nhiều khi mô học trong tuyến có vảy, trong vảy có biệt hóa tuyến, nên cần hạn chế tối đa chẩn đoán UTBM hỗn hợp. Mặt khác, trong điều trị đích có sự khác nhau giữa hai loại tế bào này. Chính vì vậy, cần sử dụng các dấu ấn hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt. Các dấu ấn được khuyến cáo sử dụng TTF-1, CK5/6, Napsin A, p63, p40 trong chẩn đoán phân biệt UTBMT và UTBMTBV của phổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi: 45 BN được làm HMMD với 5 marker kết quả: TTF-1, Napsin A, CK7 (+) theo thứ tự: 88,9%, 93,3%, 91,1%. Đây là các dấu ấn đặc trưng cho UTBMT có nguồn gốc tại phổi. Các dấu ấn p63, CK5/6 (+): 15,6% và 6,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với một số nghiên cứu khác. Theo William Sterlacci và CS (2012), 215 bệnh nhân UTBMT; TTF-1(+) 83,5%, CK7(+) 97,2%, p63(+) 7,0%, CK5/6(+) 9,8%. Độ đặc hiệu của dấu ấn TTF-1 và CK7 cho UTBMT lần lượt: 96,6% và 76,5%. Ngược lại UTBMTBV; 123 bệnh nhân TTF-1(+) 3,1%, CK7(+) 23,5%, p63(+) 99,2%, CK5/6(+) 99,2%, độ nhạy của p63 và CK5/6 cho UTBMTBV: 93,0% và 90,2% [148]. Nghiên cứu của Withaus và CS (2012), trên 291 trường hợp UTP được đánh giá về hình thái học (197 ung thư biểu mô tuyến (75%); 66 ung thư biểu mô tế bào vảy (25%); 28 trường hợp không được xếp loại) và được nghiên cứu hóa mô miễn dịch để tìm các dấu ấn có giá trị phân biệt ung thư biểu mô tuyến với ung thư biểu mô vảy. Kết quả cho thấy Napsin A có độ nhạy 83% và độ đặc hiệu 98%, TTF-1 có độ nhạy 60% và độ đặc hiệu 98% với ung thư biểu mô tuyến, Cytokeratin 5/6 có độ nhạy 53% và độ đặc hiệu 96%, p63 có độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 86% với ung thư biểu mô tế bào vảy. Kết hợp hai dấu ấn Napsin A và p63 có độ đặc hiệu 94%, độ nhạy 96% trong phân biệt UTBMT với UTBMTBV [78]. Nghiên cứu gần đây của Grzegorz T Gurda (2015), trong 2 năm trên 246 bệnh nhân được sinh thiết phổi bao gồm: 102 bệnh nhân UTPKTN nguyên phát và 144 bệnh nhân UTPKTN thứ phát, các mẫu bệnh phẩm được nhuộm các dấu ấn HMMD: TTF-1, Napsin A, CK7, p63 và CK5/6. Kết quả 72 bệnh nhân UTBMT nguyên phát ở phổi: TTF-1 có độ nhạy 84,5% và độ đặc hiệu 96,4%, Napsin A có độ nhạy 92,0%, độ đặc hiệu 100%, CK7 có độ nhạy 93,8% và độ đặc hiệu 50,0% trong chẩn đoán UTBMT ở phổi. Trong khi đó 30 bệnh nhân UTBMTBV nguyên phát tại phổi: CK5/6 có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 77,8% và p63 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu là 91,7% và 78,3% [79].

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phạm Nguyên Cường (2015), 124 UTBMT tỷ lệ bộc lộ (+) các dấu ấn; TTF-1(+) 71,8%, CK7 96,0%, Napsin A 83,1%, CK5/6)%, p63 8,9% [40]. Trần Văn Chương(2015), 26 BN UTBMT TTF-1(+) 77,0%, CK7(+) 92,3%, p63 (+) 19,2%, CK5/6(+) 15,4% [41].

4.2.5. Đột biến *EGFR* của UTBMT phế quản và một số mối liên quan

4.2.5.1. Tỷ lệ đột biến *EGFR*

Trong 93 bệnh nhân được làm đột biến *EGFR* bằng phương pháp sinh học phân tử; có đột biến 48/93BN(51,6%), không phát hiện đột biến 45/93BN (48,4%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,04$, One Samle Test, 95%CI (0,85; 1,05). Tỷ lệ đột biến cao rất có ý nghĩa trong điều trị nhắm trúng đích, cải thiện chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Đột biến *EGFR* xảy ra ở giai đoạn rất sớm của UTPKTBN, sự phát hiện ra các đột biến kích hoạt trong thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (*EGFR*) đối với ung thư biểu mô ở phổi đã dẫn tới một sự thay đổi mô hình trong điều trị và chăm sóc bệnh nhân UTP. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng đột biến *EGFR* là một yếu tố mạnh để dự đoán kết cục ở những bệnh nhân được điều trị thuốc nhắm trúng đích, chất ức chế tyrosine kinase receptor(TKI tyrosine kinase inhibitors), khoảng 70% - 80% bệnh nhân có đột biến *EGFR* đáp ứng với liệu pháp điều trị đích TKI, góp phần đáng kể cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống khi so sánh với điều trị hóa trị và xạ trị [155]. Kết quả của chúng tôi tương đối phù hợp với một số nghiên cứu gần đây tại Việt Nam, tỷ lệ đột biến *EGFR* rất giao động; theo nghiên cứu của Hoàng Anh Vũ và CS (2011), tỷ lệ đột biến *EGFR* ở UTPKTBN là 42% [156]. Nghiên cứu của Trung tâm Gen - Protein Đại học Y Hà Nội (2011), tỷ lệ đột biến *EGFR* của UTKTBN 26,2% [50]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà và CS (2014), đột biến *EGFR* ở bệnh nhân UTBMKTBN giai đoạn IIIb-IV chiếm 58.6% [51]. Năm 2014, nghiên cứu Pioneer xác định tỷ lệ đột biến *EGFR* trên bệnh nhân

UTPKTBN ở 7 nước châu Á cho thấy tỷ lệ có đột biến của Việt Nam là 64,2%, cao nhất trong các nước tham gia nghiên cứu [48], Trần Văn Cường (2015), 63 bệnh nhân UTBMT, tỷ lệ đột biến EGFR 47,6 %, một nghiên cứu gần đây năm 2016 tại Trung Tâm Y Học hạt nhân và ung bướu – Bệnh viện Bạch Mai trên 479 mẫu bệnh phẩm từ bệnh nhân UTPKTBN bằng kỹ thuật sinh học phân tử, bệnh phẩm từ u nguyên phát hoặc tổ chức di căn (hạch, dịch màng phổi, màng tim...), kết quả nhận thấy; tỷ lệ phát hiện đột biến *EGFR* là 40,5% (194 trong 479 mẫu), đột biến ở UTBMT (41,6%), đột biến ở phân loại khác (24,1%) [44], [157]. Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả của Yu-Jie Dong (2016), trên 200 bệnh nhân UTBMT tại Bắc Kinh – Trung Quốc, tỷ lệ đột biến EGFR 92/200BN (46,0%), De Melo AC và CS (2015), trên 125 BN UTBMT tại Brazil; đột biến *EGFR* (21,6%), đột biến hay gặp nhất là mất đoạn exon 19, sau đó là sự thay thế axit amin L858R ở exon 21 [146], [158].

Tỷ lệ đột biến *EGFR* trong UTP không tế bào nhỏ rất giao động, phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Những yếu tố đã được chứng minh là có liên quan với tỷ lệ đột biến *EGFR* bao gồm: chủng tộc, giới tính, típmô bệnh học và tình trạng hút thuốc lá, kỹ thuật thực hiện. Đột biến *EGFR* cũng khác nhau giữa các chủng tộc trên thế giới, khoảng 10% đối với châu Âu và bắc Mỹ, 35 % - 58% ở châu Á: Nhật Bản 39%, Đài Loan 38,6%, Thái Lan 57,9%, đột biến cao hơn ở típmô UTBMT so với UTBM típmô khác [159].

4.2.5.2. Vị trí và loại đột biến EGFR

Trong 48 bệnh nhân có đột biến *EGFR*: Tỷ lệ đột biến xảy ra cao nhất ở exon 21(56,2%), tiếp đó là ở exon 19 (35,4%), có 2 bệnh nhân có đột biến ở exon 20, 1 bệnh nhân mang đột biến kép ở exon 19 và exon 20, 1 bệnh nhân ở exon 18. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đối phù hợp với các nghiên

cứu khác, đều nhận xét exon 19 và 21 hay gặp tỷ lệ đột biến nhất, ít gặp nhất ở exon 18. Theo Trần Văn Cường (2015); 50 % số đột biến xảy ra ở exon 19, 40 % số đột biến xảy ra ở exon 21, 6,7% ở exon 20, 3.3 % là đột biến kết hợp và không có bệnh nhân nào có đột biến ở exon 18 [44], Hoàng Anh Vũ (2011), đột biến ở exon 21 chiếm 57.1%, exon 19 là 25,0%, Nguyễn Minh Hà (2014); đột biến exon 21 và 19 lần lượt: 46,2 và 48,2% [51].

Đột biến hay gặp nhất L858R (55,9%), sau đến là đột biến A750 - E746 (27,3%), các đột biến khác ít gặp hơn, có 1 trường hợp có đột biến ở vị trí T790M, ở vị trí đột biến này thường hay kháng với điều trị đích. Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với Mai Trọng Khoa và CS (2016): Ở những bệnh nhân có đột biến *EGFR*, chủ yếu gặp hai loại đột biến xóa đoạn trên exon 19 (exon 19 Deletion) và đột biến thay thế L858R trên exon 21(exon 21 L858R) [157]. Trần Văn Cường (2015), nghiên cứu 63 bệnh nhân UTBM nhận xét: đột biến xóa đoạn LREA tại exon 19 là thường gặp nhất với 15 trường hợp chiếm tỷ lệ 50%, tiếp đó là đột biến L858R trên exon 21 với 12 trường hợp (40%). Ngoài ra còn 2 đột biến nữa, mỗi đột biến chỉ gặp 1 trường hợp là đột biến L747- P 753 và D770- N771 đều là các đột biến hiếm gặp . Trong nghiên cứu cũng chỉ gặp duy nhất 1 trường hợp mang đột biến kép LREA-T790M [44]. Theo Yu-Jie -Dong (2016), trong 92 bệnh nhân UTBMT đột biến, các vị trí hay gặp: trong đó có 6 trường hợp có đột biến ở exon 18, 42 trường hợp trong exon 19, 6 trường hợp trong exon 20 và 32 trường hợp ở exon 21, 6 bệnh nhân còn lại có nhiều đột biến, trong đó có 3 bệnh nhân đột biến kết hợp ở exons 18, 19 hoặc 21 và 3 bệnh nhân có các đột biến kháng thuốc thêm đoạn ở exon 20 [146]. Nghiên cứu của Ying Liu và CS (2016), đột biến *EGFR* được xác định ở 168 BN trong số 385 UTBMT (43,6%), trong đó 75 trường hợp có đột biến gen exon 19, 84 có đột biến ở exon 21, 4 đột biến ở exon 20, 4 đột biến exon 18 và 1 bệnh nhân có hai đột biến (exons 20 và 21).

Cho đến ngày nay có nhiều bằng chứng cho thấy đột biến *EGFR* quyết định tính nhạy cảm với thuốc ức chế tyrosine kinase, trong điều trị nhắm trúng đích Erlotinip và gefitinib là thuốc ức chế đặc hiệu *EGFR*, cả hai đều có khả năng gắn lên vùng tyrosine kinase của phân tử *EGFR* để cạnh tranh với ATP, vì vậy ngăn cản được phosphoryl hóa của phân tử đích. Ở những bệnh nhân Châu Á, điều trị nhắm trúng đích bằng gefitinip tỏ ra hiệu quả hơn, theo một nghiên cứu ở Nhật Bản năm 2008 cho thấy tỷ lệ sống thêm 1 năm là 79% [160].

4.5.2.3. Mối liên quan giữa đột biến *EGFR* với giới, nhóm tuổi, tiền sử hút thuốc, vị trí, kích thước, hình dạng, sự di căn của khối u và giai đoạn bệnh TNM

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.38): Đột biến *EGFR* hay gặp hơn ở nữ (75,0%) so với nam giới (36,8%) ($p = 0,001$; χ^2 -test, 95% CI 0,07 – 0,5), ở nhóm không hút thuốc (71,8%) nhiều hơn so với nhóm có hút thuốc (37,0%) ($p = 0,001$; χ^2 -test, 95% CI 1,7–10,5). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đối phù hợp với các nghiên cứu của Việt Nam và trên thế giới, đặc biệt là các nước Châu Á đều có nhận xét đột biến hay gặp ở nữ nhiều hơn nam giới, ở người không hút thuốc nhiều hơn người hút thuốc; Trần Văn Cường (2015); tỷ lệ đột biến ở các bệnh nhân nữ (69,6%), nam (35%) (OR= 4.24, 95% CI 1.31-13.77, $p=0,008$), không hút (70,4%), bệnh nhân có hút thuốc (30,6%) [44], Mai Trọng Khoa và CS (2016), đột biến thường gặp ở nữ giới có tỷ lệ đột biến *EGFR* cao hơn so với bệnh nhân nam (53,9% so với 33,4%). Đột biến gen cũng thường gặp hơn ở các bệnh nhân chưa từng hút thuốc (52,7%) so với nhóm bệnh nhân đã và đang hút thuốc (31,5%) [157]. Yuankai Shi và CS (2014), trên 1482 bệnh nhân ở châu Á cho kết quả tỷ lệ đột biến *EGFR* ở nữ (61,4%) cao hơn ở nam giới (44%) [48]. Theo Ying Liu và CS (2016), tỷ lệ đột biến *EGFR* 168/385(43,6%) ở BN UTBMT của phổi, tỷ lệ có đột biến *EGFR* ở các bệnh nhân nữ cao hơn bệnh nhân nam(53,1% so với 32,0 %), đột biến cao hơn ở bệnh nhân chưa từng có tiền sử hút thuốc lá (55,2%) cao hơn so với những người có tiền sử hút thuốc lá (29,7%) [161].

Khi xét một liên quan giữa đột biến với phân nhóm tuổi, vị trí, kích thước, bờ khối u, sự di căn của khối u, giai đoạn bệnh chúng tôi nhận thấy không có mối liên quan với ($p > 0,05$; χ^2 -test) nhận xét này phù hợp với kết quả của Yu-Jie -Dong (2016), với p lần lượt theo nhóm tuổi trên và dưới 60, sự di căn và giai đoạn của khối u theo thứ tự (0,47; 0,139; 0,25) [146]. Ying Liu và CS (2016), nghiên cứu 385 UTBMT cũng không thấy có mối liên quan giữa đột biến *EGFR* với nhóm tuổi, giai đoạn bệnh ($p = 0,34$, $p = 0,985$). Tuy nhiên, theo tác giả này cho thấy các hình thái trên CLVT lồng ngực của khối u liên quan đến sự đột biến *EGFR*, bao gồm đường kính của khối u ($p < 0,001$), tổn thương xâm lấn màng phổi ($p = 0,004$), hình ảnh phế quản hơi ($p = 0,006$), sự tăng sinh mạch máu ($p = 0,024$), khí thũng và xơ hóa ngoại vi ($p = 0,002$), và hạch bạch huyết ($p = 0,028$). Sự khác biệt như vậy do tác giả có đối chiếu kích thước, hình thái khối u trước và sau phẫu thuật, phân tích hồi quy đa biến bao gồm 16 biến trên CLVT lồng ngực, mặt khác đối tượng trong nghiên cứu này nữ giới chiếm 213/385(55,3%) [161]. Có rất ít các báo cáo liên quan giữa các đột biến *EGFR* hình ảnh CLVT lồng ngực. Yano và CS (2006), phát hiện ra các khối u có hình ảnh kính mờ 50% trở lên và đường kính từ 3 cm trở xuống ở ngoại vi thường có đột biến *EGFR* [162], ngược lại Sugano và CS (2011), không tìm thấy sự liên quan đáng kể giữa hình ảnh kính mờ với tình trạng đột biến *EGFR* ($p = 0,07$) [163].

4.2.5.4. Mối liên quan giữa đột biến *EGFR* với phân típ MBH của UTBMT theo phân loại IASLC/ATS/ERS 2011

Kết quả (Bảng 3.40): UTBMT dạng chùm nang có đột biến 21/44 BN (47,7%), UTBMT nhú, lepedic, vi nhú có đột biến nhiều hơn các phân típ khác với các tỷ lệ tương ứng (57,9%, 60,0%, 57,1%), biến thể UTBMT dạng đặc có (50,0%) đột biến, chúng tôi không gặp các biến thể khác có đột biến. Tuy nhiên, chưa có sự khác biệt giữa các phân típ ($p = 0,94$; Fisher- exact test). Các đột biến ở phân típ MBH trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối

phù hợp với Ying Liu và CS (2016), đột biến *EGFR* ở các phân típ lần lượt: nang (46,3%), nhú (54,2%), lepedic(61,2%), vi nhú(52,9%). Tuy nhiên biến thể dạng đặc có đột biến cao hơn tác giả này (50% so với 20,7%), nhưng số bệnh nhân típ này của chúng tôi còn ít [161].

Kể từ khi có phân loại MBH của UTBMT theo phân loại mới của IASLC/ATS/ERS 2011, các nghiên cứu gần đây rất quan tâm ở góc độ phân tử về mối liên quan giữa phân típ MBH với tình trạng đột biến *EGFR*, tuy nhiên kết quả khá phong phú. Kết quả của Shim, H. S., D. H. Lee, và CS (2011), 104 bệnh nhân UTBMT được phẫu thuật tại Hàn Quốc; đột biến *EGFR* 54/107(50,5%), trong đó tần suất đột biến hay gặp ở phân típ vi nhú và lepedic ($p = 0,02$), nhận xét này cũng tương đối phù hợp với nghiên cứu của Yan Sun và CS (2014), ở 136 bệnh nhân UTBMT, đột biến *EGFR* được xác định ở 39 bệnh nhân (38,2%), típ vi nhú có tần suất đột biến cao hơn ($p=0,0026$) [164], [83]. Theo Song và CS (2013), nghiên cứu 161 UTBMT ở Trung Quốc, phát hiện đột biến *EGFR* gặp nhiều hơn ở phân típ vi nhú ($p = 0,0068$) và lepedic so với các phân típ khác ($p = 0,005$), tác giả cũng kết luận; các kết quả khác nhau giữa các đột biến *EGFR* và các phân típ mô học có thể liên quan đến cỡ mẫu nghiên cứu và sự khác biệt về chủng tộc giữa các quốc gia [165]. Zhang và CS (2012), ghi nhận 349 bệnh nhân nữ UTBMT không hút thuốc và xác định được đột biến *EGFR* ở 266 bệnh nhân (76,2%), phát hiện ra tần số đột biến của *EGFR* có tương quan dương tính với phân típ chùy nang của UTBMT ($p=0,002$) [166]. Nghiên cứu của Yoshizawa và CS (2013), trên 167 bệnh nhân UTBMT tại Nhật Bản đã chỉ ra rằng đột biến *EGFR* được ghi nhận ở 90 bệnh nhân (53,9%) và chứng tỏ có liên quan đáng kể với UTBMT dạng lepidic ($p < 0,0001$) và UTBMT nhú ($p < 0,0001$) [167]. Theo Yu-Jie -Dong (2016), đột biến của *EGFR* gặp ở típ chùy nang (46,7%) [146], Clay, T. D và CS (2016), tỷ lệ đột biến *EGFR* ở típ chùy nang (37,0%) [168].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 245 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phế quản tại Trung tâm Hồ hấp - Bệnh viện Bạch Mai trong 2 năm 2014 - 2015 và áp dụng phân loại mô bệnh học theo IASLC/ATS/ERS 2011 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến phế quản:

1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi trung bình: $60,2 \pm 10,4$ tuổi, nam (67,3%), nữ (32,7%), (63,7%) có tiền sử hút thuốc.

+ Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh: (73,1%) trên 1 tháng, (4,5%) đi khám tình cờ.

+ Triệu chứng lâm sàng : đau ngực (89,0%), sút cân (86,1%), ho khan (59,2%), mệt mỏi (54,7%), sốt (34,3%), ho máu (16,7%).

1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

1.2.1. Đặc điểm khối u trên CLVT lồng ngực

- Khối u ở ngoại vi (69,4%), trung tâm (30,6%), phổi phải (57,5%), phổi trái (29,4%), thùy trên phải (31,8%), trên trái (18,0%).

- Kích thước khối u trung bình: $34,9 \pm 14,5$ mm, nhỏ nhất 7,0 mm, lớn nhất 92mm, dạng nhẵn (19,6%), đa cung (33,1%), tua gai (47,3%), mật độ đặc hoàn toàn (29,4%), đặc một phần (57,1%), khối u có hoại tử (12,2%), dạng kính mờ (1,2%).

- U dạng khối (44,5%), nốt đơn độc (24,1%), viêm phổi (13,9%), dạng kính mờ (1,2%).

- Giai đoạn IV (50,2%), giai đoạn IIIb (8,6%), giai đoạn Ia - IIIa (41,2%).

1.2.2. Hình ảnh nội soi phế quản

- Có tổn thương qua nội soi phế quản(40,8%): Các hình thái tổn thương hay gặp: thâm nhiễm niêm mạc phế quản (38,0%), chảy máu trong lòng phế quản (3,0%).

2. Phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo “Hiệp hội ung thư phổi Quốc tế năm 2011” và đột biến gen *EGFR*:

2.1. Phân típ MBH theo IASLC/ATS/ERS 2011:

- (81,6%) được định típ bằng nhuộm thường quy HE và PAS, (18,4%) định típ bằng nhuộm hóa mô miễn dịch.

- Các phân típ MBH: chùm nang (47,3%), dạng nhú (15,5%), lepedic (11,8%), dạng đặc (10,2%), vi nhú (9,0%). Biến thể: dạng nhầy (3,3%), dạng keo (1,6%), tế bào sáng (0,8%), dạng thai (0,4%), không gặp biến thể dạng ruột.

- Độ biệt hóa mô bệnh học: độ biệt hóa trung bình (63,3%), biệt hóa cao (11,8%), biệt hóa thấp (24,9%).

- Phân típ dạng chùm nang, nhú, lepedic, đặc gặp nhiều hơn ở ngoại vi và có hình thái không nhẵn, phân típ chùm nang, đặc hay gặp ở nam giới, có tiền sử hút thuốc.

2.2. Đột biến *EGFR* của UTBMT và các phân típ

+ Đột biến gen *EGFR* gặp (51,6%), vị trí đột biến exon 21(56,2%), exon 19 (35,4%), đột biến hay gặp: L858R (55,9%), A750-E746 (27,3%), 1 trường hợp có đột biến ở vị trí T790M.

+ Đột biến *EGFR* ở nữ (75,0%), nam giới (36,8%), không hút thuốc (71,8%). Đột biến ở các phân típ: chùm nang (47,7%), dạng nhú (57,9%), lepedic (60,0%), vi nhú (57,1%).

+ Không có sự khác biệt về đột biến giữa phân nhóm tuổi, vị trí, bờ khối u, kích thước, sự di căn của khối u, giai đoạn bệnh.

KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu của đề tài, chúng tôi đưa ra khuyến nghị:

Cần áp dụng phân loại mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011 ngay từ bệnh phẩm sinh thiết nhỏ bằng phương pháp thường quy và hóa mô miễn dịch, định típ chi tiết, gắn với sinh học phân tử đột biến gen *EGFR* cho từng phân típ của ung thư biểu mô tuyến phế quản, từ đó góp phần tiên lượng và điều trị cá thể hóa cho bệnh nhân.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Văn Tình, Ngô Quý Châu, Nguyễn Văn Hưng (2017). *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011* – YHVN tập 451/2017, 145 -149.
2. Nguyễn Văn Tình, Ngô Quý Châu, Nguyễn Văn Hưng (2018). *Mối liên quan giữa đột biến yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) với phân tích mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011*. YHVN tập 462/2018, 105 -109.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu (2008). *Ung thư phổi*, Nhà xuất bản y học, tr.28 – 160.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015), *Cancer statistics, CA Cancer J Clin. Jan-Feb;65(1):5-29*. 2015.
3. John K. Field (2012). Perspective: The screening imperative. *Nature*, 513-516.
4. Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2006). Tình hình ung thư ở Việt Nam giai đoạn 2001- 2004 qua ghi nhận ung thư tại năm tỉnh thành Việt Nam. *Y học thực hành*, 541, 9-17..
5. Siegel, R.L., K.D. Miller, Jemal (2016), *Cancer statistics*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 66(1), 7-30.
6. Bartholomew, C.Eastlake, L.Dunn, et al. (2017). EGFR targeted therapy in lung cancer; an evolving story. *Respiratory Medicine Case Reports* 20: 137-140.
7. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al (2004). Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Lyon: France: IARC Press. 43-84.
8. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, et al. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 6(6), 244-85.
9. Travis, W. D., E. Brambilla, Nicholson, A. G et al. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification, *J Thorac Oncol*. Sep;10(9):1243-1260.

10. World Health Organization (2015). *Cancer Fact Sheet Number 297*. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/ Last updated February Date last accessed: February 10, 2015.
11. Nguyễn Việt Cồ và cs (2001). Tình hình ung thư phế quản phổi ở Việt Nam. *Nội san lao và bệnh phổi*, 36, 12-36.
12. Phạm Duy Hiên, Trần Văn Thuấn, Đặng Thế Căn và cộng sự (2009). Kết quả ghi nhận ung thư tại một số vùng ở Việt Nam giai đoạn 2006-2007. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, chuyên đề Ung bướu học, phụ bản của tập* 13(5), 53-64.
13. Funakoshi Y, Shinichi Takeda et al (2008). Clinical Characteristics and surgery of primary lung cancer in younger patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 16,387- 391.
14. Syros A, Papiris, Roussos C (2006). *Clinical evaluation of lung cancer*, in *Tumors of the chest*, Springer p. 109-120.
15. Bruce E.Johnson, JohnP.Chute (2008). Extrapulmonary Syndromes Associated with Lung Tumors, *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, F. edison, Editor. The McGraw-Hill Companies. 104 – 172.
16. Minna JD (2007). Neoplasma of the lung, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 57 -89.
17. Padley S, Mac Donal SLS (2008). *Pulmonary neoplasma*, In *Adam Grainger & Allison's diagnostic*, 5th ed, 18, Churchill Living Stone.91 -123.
18. Jannette C, E. SJ (2008). *Neoplasma of the lung*, *Chest radiology: the essentials*, 2nd edition. 210-248.
19. Munden RF (2005). Imaging of the patient with non- small cell lung cancer. *Radiology*, 237, 803-818.
20. M E J Callister, D.R.B, A R Akram et al (2015), *British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules*. *Thorax* 70 : 1-54.

21. Phạm Ngọc Hoa, Lê Văn Phước (2011). *CT ngực*, Nhà xuất bản y học. tr 78 -91.
22. Richards TB, White MC, Caraballo RS (2014). *Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography for Primary Care Providers*. Primary care, 41(2), 307-330.
23. Lê Tiến Dũng (2000). *Ung thư phế quản: Một số đặc điểm lâm sàng và vai trò chụp cắt lớp điện toán trong chẩn đoán*, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
24. Jannette C (2008). *Neoplasma of the lung*, Chest radiology: the essentials, 2nd edition. 45 -89.
25. Claudia I. Henschke, David F. Yankelevitz, Rosna Mirtcheva, et al (2002). CT Screening for Lung Cancer Frequency and Significance of Part-Solid and Nonsolid Nodules. *American Journal of Roentgenology* 178:5, 1053-1057.
26. Glazer HS , Duncan-Meyer J , DJ Aronberg et al (2011), *Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation*. Radiology, 157(1), 191- 4.
27. Glazer, G.M (2011). Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol*, 144(2), 261-5
28. Punita Gupta (2004). The Golden S Sign. *Radiology* 2004; 233:790–791.
29. Müller NL (2001). *Radiologic Diagnosis of Diseases of the Chest*. W.B. Saunders Company. 134 -168.
30. Valerie W. Rusch, Hisao Asamura, Hirokazu Watanabe, et al (2009). The IASLC Lung Cancer Staging Project A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 4(5): 568-577.

31. Chung Giang Đông, Đỗ Kim Quê (2008). Giá trị của CT scan trong chẩn đoán di căn hạch của ung thư phổi nguyên phát. *Y học Việt Nam*. 11(2), pp. 505-515.
32. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, et al(2003). Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non- small cell lung cancer: a meta- analysis. *Ann Intern Med*, 139, 879- 892.
33. Francisco Pozo-Rodríguez, José L. Martín de Nicola's, María A et al (2005). Accuracy of helical computed tomography and fluorodeoxyglucose positron emission tomograph for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 23, 8348.
34. Herth FJF (2011). *Bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer*. *Breathe*, 7(4), 324-337.
35. Gilbert Schreiber (2003). Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*, 123, 115S- 128S.
36. Ngô Quý Châu (2007). *Nội soi phế quản*, Nhà xuất bản Y học, tr 45-51.
37. Choi, Jin Woo Park, Chang Min Goo,et al (2012), *C-Arm Cone-Beam CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy of Small (≤ 20 mm) Lung Nodules: Diagnostic Accuracy and Complications in 161 Patients*. *American Journal of Roentgenology*; 199(3), W322-W330.
38. RN Sarjer, AF Rabbi, A Hossain, MA Quddus, N Chowdhury, et al (2011). Computed Tomography Guided Transthoracic Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Sonographically Non-Approachable Intrathoracic Masses - A Study of 100 Cases. *Journal of Dhaka Medical College*, 20(1), 25 -3.

39. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ (2013), *New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials*. J Clin Oncol, 31(8), 992-1001.
40. Phạm Nguyên Cường (2015). *Nghiên cứu phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLC/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
41. Trần Văn Chương (2015). *Nghiên cứu ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo phân loại IASLC/ATS/ERS Quốc tế 2011 cho các mảnh sinh thiết phổi*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
42. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS (2013). Epidemiology of Lung Cancer. *Seminars in Interventional Radiology*, 30(2), 93-98.
43. Mitchell, Sheppard; R, Kumar VA, Abul K.; Fausto, Nelson (2011). Chapter 13, box on morphology of adenocarcinoma , *Robbins Basic Pathology (8th ed.)*. Philadelphia: Saunders. 205- 245.
44. Trần Văn Cường (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tỉ lệ đột biến EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi type biểu mô tuyến điều trị tại trung tâm Hồ Hấp bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Nội trú, Bệnh viện Bạch Mai.
45. Murrmann, G.B., F.H.M. van Vollenhoven, L. Moodley (2014), Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings Common is common, rare is rare . *Journal of Thoracic Disease*, 6(3), 237-248.
46. Ho Yun Lee, Ji Yun Jeong, Kyung Soo Lee (2012), Solitary Pulmonary Nodular Lung Adenocarcinoma: Correlation of Histopathologic Scoring and Patient Survival with Imaging Biomarkers. *Radiology*, 264(3), 884-893.

47. Hu-Hui-Di, Wan M-Y, Xu C-H, Zhan P, Zou J, et al (2013). Histological subtypes of solitary pulmonary nodules of adenocarcinoma and their clinical relevance. *Journal of Thoracic Disease*, 5(6), 841-846.
48. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*; 9: 154.
49. Phùng Quang Thịnh (2011). *Nhận xét đặc điểm mô bệnh học và bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì trong ung thư biểu mô tuyến của phổi*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
50. Trần Văn Khánh, Tạ Minh Hiếu, Trần Duy Thịnh, Tạ Thành Văn (2011), *Đột biến gen EGFR, KRAS trong ung thư và liệu pháp điều trị đích*. . Tạp chí nghiên cứu y học, 7(5), 138-148.
51. Nguyễn Minh Hà (2014). *Xác định đột biến gen EGFR và gen KRAS quyết định tính đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
52. Marmor M. D., Skaria K. B, Yarden Y (2004). Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 58, 903–913.
53. Sakuma Y., Matsukuma S., Yoshihara M, et al (2007). Epidermal growth factor receptor gene mutations in atypical adenomatous hyperplasias of the lung. *Mod Pathol.*, 20, 967-973.
54. Yasuda H., Park E., Yun C.H., et al (2013). Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med.*, 5(216), 216ra177.

55. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al (2013). Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* Sep 20; 31(27): 3327-3334.
56. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, et al (2013). Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol Sep*; 14(10): 981-988.
57. Greulich H (2010). The Genomics of Lung Adenocarcinoma: Opportunities for Targeted Therapies. *Genes & Cancer*, 1(12), 1200-1210.
58. Bos J.L., Fearon E.R., et al (2008). Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature*, 327, 293-7.
59. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al (2013). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Jun* 20; 368(25): 2385-2394.
60. Naoki K, Chen TH, Richards WG, Sugarbaker DJ, Meyerson (2002). Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res* ; 62 : 7001.
61. Rudin CM, Hong K, Streit M (2013). Molecular characterization of acquired resistance to the BRAF inhibitor dabrafenib in a patient with BRAF-mutant non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013 May; 8(5): e41-e42.
62. Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, et al (2011). MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) shows differential antitumor effects in non-small cell lung cancer according to MET alterations. *J Thorac Oncol* 2011 Oct; 6(10): 1624-1631.

63. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al (2012). Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* Sep 1; 18(17): 4570-4579.
64. Hammar SP, Dacic S (2011). Chapter 12, *Immunohistology of Lung and Pleural Neoplasms A2 - Dabbs, David J*, in *Diagnostic Immunohistochemistry* (third edition), W.B. Saunders: Philadelphia. p. 369-463.
65. G. V. Childs (2014). History of Immunohistochemistry, *Pathobiology of Human Disease*. San Diego. p. 3775 -3796.
66. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN (2002). Thyroid transcription factor-1: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 10, 97-102.
67. Srodon M, Westra WH (2002). Immunohistochemical staining for thyroid transcription factor - 1: a helpful aid in discerning primary site of tumor origin in patients with brain metastases. *Hum Pathol*, 33, 642-645.
68. Warth A, Muley T, Herpel E, Meister M, Herth FJ, et al (2012). Large-scale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies. *Histopathology*, 6(1017-25).
69. Asuman Argon, Deniz NArT, VerAL A (2015). The Value of Cytokeratin 5/6, p63 and Thyroid Transcription Factor-1 in Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma and Non-Small-Cell Lung Cancer of the Lung. *Turk Patoloji Derg*, 31, 81-88.
70. Chu P, Wu E, Weiss LM (2000). Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasma: a survey of 435 cases. *Mod Pathol*, 13(9), 962-72.

71. Phạm Nguyên Cường (2012). Nghiên cứu sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong một số typ mô bệnh học của ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 . *Tạp chí y học thực hành*, 8(837), 15-18.
72. Kargi A, Gurel D, Tuna B (2007). The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Dec, 15(4), 415-420.
73. Ueno T, Linder S, Na CL R, WR, Johansson J, et al (2004). Processing of pulmonary surfactant protein B by napsin and cathepsin H. *J Bio Chem*, 279(16178-16184).
74. Kenneth W, Junya F, Thomas J (2012). Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and Thyroid Transcription Factor 1 in Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Arch Pathol Lab Med*, 136, 155-162.
75. Moll UM, Slade N (2004). P63 and p73: roles in development and tumor formation. *Mol Cancer Res*, 2, 371-86.
76. Au N.H.C., Gown A.M., Cheang M., et al (2004). P63 expression in lung carcinomas: A tissue microarray study of 408 cases. *Appl Immunohistochemistry . Mol Morphol*, 12, 240-247.
77. WilliamD.Travis, Elisabeth Brambilla, Masayuki Noguchi, et al (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(2), 244 -284.
78. Whithaus K, Fukuoka J, Prihoda TJ, Jagirdar J (2012). Evaluation of Napsin A, Cytokeratin 5/6, p63, and Thyroid Transcription Factor 1 in Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 136(2), 155-162.

79. Gurda GT, Zhang L, Wang Y, Chen L, Geddes S, et al (2015). Utility of five commonly used immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7, CK5/6 and P63 in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung: a retrospective study of 246 fine needle aspiration cases. *Clinical and Translational Medicine*, 4, 16
80. Travis, W. D., E. Brambilla, et al. (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology* : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 6(2): 244-285.
81. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, et al (2013). Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 8: 52-61.
82. Chen Z, Liu X, Zhao J, Yang H, Teng X (2014). Correlation of EGFR mutation and histological subtype according to the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(11), 8039-8045.
83. Sun Y, Yu X, Shi X, Hong W, Zhao J, et al (2014). Correlation of survival and EGFR mutation with predominant histologic subtype according to the new lung adenocarcinoma classification in stage IB patients. *World Journal of Surgical Oncology* 12: 148-148.
84. Lederlin M, Puderbach M, Muley T, Schnabel PA, Stenzinger A, et al (2013). Correlation of radio and histomorphological pattern of pulmonary adenocarcinoma. *European Respiratory Journal* 41: 943-951.

85. Urer HN, Kocaturk CI, Gunluoglu MZ, Arda N, Bedirhan MA, et al (2014). Relationship between Lung Adenocarcinoma Histological Subtype and Patient Prognosis. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(1), 12-18.
86. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, et al (2011). Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*, 24(5), 653-664..
87. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, et al (2012). The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage independent predictor of survival. *J Clin Oncol*, May 1;30(13):1438-46.
88. Song Z, Zhu H, Guo Z, Wu W, Sun W, et al (2013). Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients;Based on a hospital study in China. *European Journal of Surgical Oncology*, 39(11), 1262-1268.
89. Xu Ch, Wang W, Wei Y, Hu Hd, Zou J, et al (2015). Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification in stage IB lung adenocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 41(10), 1430-1436.
90. Bùi Nguyên Đức (2015). *Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới 2014*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.

91. Ngô Quý Châu và CS (2003), Tình hình ung thư phổi nguyên phát điều trị tại khoa Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai trong năm 2001, *Nội khoa - Hội nội khoa Việt Nam*, 3, 53-55.
92. Detterbeck, F.C., et al. (2010), "*Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system*", *Chest*. 137(5), pp. 1172-80.
93. Aglietta, M, D. Regge, (2012), "Imaging tumor response to therapy", Springer - Verlag, Italia, pp. 109-123.
94. W. Richard Webb and Charles B. Higgins (2011). *Thoracic imaging Cardiovascular radiology*, 2nd ed. Cardiovascular radiology 2nd.134 -178.
95. Peter Goldstraw (2009). The 7th Edition of TNM in Lung Cancer:. *Journal of Thoracic Oncology* 4(6): 671-673.
96. Davidson, M. R., A. F. Gazdar, et al. (2013). The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *Journal of Thoracic Disease* 5(Suppl 5): S463-S478.
97. Nguyễn Tiến Tuân (2004). Nghiên cứu mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo phân loại mới của tổ chức y tế thế giới 1999. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, chuyên đề ung bướu tập 11 - phụ bản số 3: 47 – 53, 2
98. Lê Trung Thọ (2007). *Nghiên cứu áp dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phế quản của tổ chức y tế thế giới 1999*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
99. Yang P, Allen MS (2005). Clinical Features of 5,628 Primary Lung Cancer Patients: Experience at Mayo Clinic From 1997 to 2003 *Chest*. 128: 452-462.
100. Hee Sun P (2007), *Trends of clinical characteristics of lung cancer diagnosed in Chungnam national university hospital since 2000*, in *Journal of Thoracic Oncology*. p. 567.

101. Đặng Thanh Hồng (2001). *Chẩn đoán và điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ. Luận văn chuyên khoa II ung thư*, Đại học Y dược TPHCM.
102. Hoàng Hồng Thái (2006), *Nội soi phế quản, Bài giảng chẩn đoán và điều trị ung thư phế quản, Bệnh viện Bạch Mai*. p. 48-60.
103. Trần Nguyên Phú (2005). *Nghiên cứu lâm sàng và phân loại TNM ung thư phế quản tế bào không nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
104. Rebecca L, Siegel, Kimberly D. Miller, et al (2017)., Cancer Statistics. *CA cancer J CLin*; 67:7–30.
105. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. (2005). Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, Mar 2(5): 339-346
106. Li, S. Li, L.Zhu, Y. Huang, C. Qin, Y et al. (2014). Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. *Br J Cancer* 110(11): 2812-2820..
107. Campos-Parra, A. D., Alejandro, Contreras-ReyesA. Avilés, et al. (2014). Relevance of the novel IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in advanced disease. *European Respiratory Journal* 43(5): 1439.
108. Jung-Jyh-Hung, Yi-Chen Yeh, Wen-Juei Jeng, Kou-Juey Wu et al. (2014). Predictive Value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of Lung Adenocarcinoma in Tumor Recurrence and Patient Survival. *Journal of Clinical Oncology* 32(22): 2357-2364
109. Miao, Yingying, Zhang, et al. (2017). Correlation in histological subtypes with high resolution computed tomography signatures of early stage lung adenocarcinoma. *Translational Lung Cancer Research* 6(1): 14-22.

110. Gillian Frost, Andrew Darnton, Anne- Helen Harding (2011). The Effect of Smoking on the Risk of Lung Cancer Mortality for Asbestos Workers in Great Britain (1971–2005). *Ann. Occup. Hyg*, 55(3), 239-247.
111. Azzoli, Christopher G.Baker, Sherman Temin, et al. (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 27(36): 6251-6266.
112. Dogan, Snjezana Shen, Ronglai Ang, Daphne C.Johnson, et al. (2012). Molecular Epidemiology of EGFR and KRAS Mutations in 3,026 Lung Adenocarcinomas: Higher Susceptibility of Women to Smoking-Related KRAS-Mutant Cancers. *Clinical Cancer Research* 18(22): 6169-6177.
113. Lê Minh Hằng (2014). *Đánh giá giai đoạn TNM ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ trước và sau phẫu thuật*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú, Trường Đại Học Y Hà Nội.
114. Lê Hoàn (2010). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu áp dụng phân loại TNM 2009 cho ung thư phổi tại khoa Hô hấp-Bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
115. Phạm Văn Thái, Phạm Duy Hiền, Mai Trọng Khoa, Lê Chính Đại (2014). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và hình ảnh MRI sọ não của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não được điều trị hóa chất kết hợp xạ phẫu dao gamma quay. *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 423, số 1 tháng 10/2014, 61 - 66. .
116. Spiro SG (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptom, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndrome: ACCP evidenced - based clinical practice guideline. *Chest*, 132, 149-160.

117. Pass HI et al (2005). Lung cancer: Principles & Practice., 3rd Ed Lippincott Williams & Wilkins, p 234-245.
118. Mason RJ (2010). Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, p 354-389.
119. Masters GA (2007), *Clinical presentation of small cell carcinoma of the lung*. Lung cancer, Principles and practice. Thirs edition, Lippincott Williams & Wilkins. p304-314.
120. Trần Đình Thanh và các cộng sự (2006). Nhận xét bước đầu về ung thư phổi tại khoa Ung bướu Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. *Y học TP. Hồ Chí Minh* 10(4): 30-38.
121. Phạm Văn Linh (2010). *Nghiên cứu ứng dụng dao gamma trong điều trị ung thư phổi tại Bệnh viện Trường Đại học Y dược - Đại học Huế*. *Tạp chí khoa học* 63: 107-120.
122. Nguyễn Ngọc Bách (2014). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ung thư biểu mô vảy phế quản tại Trung tâm Hô Hấp bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn Thạc sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.
123. Kosmidis P and Krzakowski (2005). Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer*_ 50: 401-412. *Cancer Anaemia Survey (ECAS) Lung Cancer*, 2005. 50, 401-412.
124. Đoàn Thị Phương Lan (2015). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi*. Luận án Tiến sỹ, Trường Đại Học Y Hà Nội.
125. Cung Văn Công (2015). *Nghiên cứu đặc điểm cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu ngực trong chẩn đoán ung thư phổi ở người lớn*. Luận án Tiến sỹ Y học, Viện Nghiên Cứu Khoa Học Y Dược Lâm Sàng 108.

126. Sharma CP, Behera D, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK, et al. (2002). Radiographic patterns in lung cancer Indian. *J Chest Dis Allied Sci.* Jan-Mar;44(1):25-30.
127. Rivera, M. P. (2001). Management of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 7(4): 247-251.
128. Chu, Zhi - Gang, Yang, Zhi-gang, Shao, Heng et al. (2011). Small peripheral lung adenocarcinoma: CT and histopathologic characteristics and prognostic implications. *Cancer Imaging* 11(1): 237-246.
129. Rami-Porta, Ramón Bolejack, Vanessa Crowley, John Ball, David Kim et al. (2015). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 10(7): 990-1003.
130. Stephen J. Swensen, James R. Jett, Thomas E. Hartman, et al. (2005). CT Screening for Lung Cancer: Five-year Prospective Experience. *Radiology* 235(1): 259-265.
131. Yankelevitz, D, J.P. Wisnivesky, Henschke, C. I, (2005). Stage of lung cancer in relation to its size: part 1. Insights , *Chest.* 127(4), pp. 1132-5.
132. Little, A. G, Rusch, V. W, Bonner, J. A, Gaspar, L. E et al. (2005). Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 80(6): 2051-2056.
133. Naidich, D. P. Bankier, A. A.MacMahon, H. Schaefer-Prokop, et al (2013). Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 266(1): 304-317.
134. Henschke (2002). CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules , *AJR Am J Roentgenol.* 178(5), pp.1053-7.

135. Ren, Yanchen, Cao, Yiyuan, Hu, Weidong, Wei, Xiaoxuan, Shen, Xiaoyan et al (2017). Diagnostic accuracy of computed tomography imaging for the detection of differences between peripheral small cell lung cancer and peripheral non-small cell lung cancer. *International Journal of Clinical Oncology* 22(5): 865-871.
136. Alberg AJ, Samet JM (2010), *Textbook of Respiratory Medicine* . Saunders Elsevier. ISBN 978-14160-4710. 209 -235.
137. Rami-Porta, Ramón Bolejack, Vanessa Crowley, John Ball, David Kim et al. (2015). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 10(7): 990-1003.
138. Asamura, Hisao Chansky, Kari Crowley, John Goldstraw, et al. (2015). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forth coming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* Publish Ahead of Print. 10(11): 1515-1522.
139. Goldstraw, Peter Crowley, JohnChansky, Kari Giroux, Dorothy J. et al. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Journal of Thoracic Oncology* 2(8): 706-714.
140. Nguyễn Xuân Cảnh (2012). Nghiên cứu vai trò của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn của ung thư phổi. *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 16(Số 2).
141. Rusch, Valerie W. Crowley, John Giroux, Dorothy J. Goldstraw et al. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2(7): 603-612.

142. Rami-Porta, Ramón Ball, David Crowley et al. (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the T Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2(7): 593-602.
143. Zhiyong Liang, X. Z. Jing Zhang, Xuan Zeng et al. (2010). Relationship between EGFR expression, copy number and mutation in lung adenocarcinomas . Liang et al. *BMC Cancer*, 10:376. .
144. Younghye Kim, Hoiseon Jeong, et al. (2011). Frequent activation of mammalian target of rapamycin in primary lung adenocarcinoma and preinvasive lesion . *Basic and Applied Pathology*; 4: 78–85.
145. Lynette M. Sholl, Beow Y. Yeap, et al. (2009). Lung Adenocarcinoma with EGFR Amplification Has Distinct Clinicopathologic and Molecular Features in Never-Smokers. *Cancer Res* ;69:8341-8348. Published OnlineFirst October 13.
146. Dong, Yu-Jie Cai, Yi-Ran Zhou, Li-Juan Su, et al. (2016). Association between the histological subtype of lung adenocarcinoma, EGFR/KRAS mutation status and the ALK rearrangement according to the novel IASLC/ATS/ERS classification. *Oncology Letters* 11(4): 2552-2558..
147. Hoàng Hồng Thái, Bùi Trung Nghĩa (2008). Mô tả triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân mắc ung thư phổi, điều trị tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai (từ 1/2006- 7/2007), *Tạp chí Y học Lâm sàng* 11/2008, 45-50.
148. Sterlacci, W. Savic, S. Schmid, et al. (2012). Tissue-sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact. *Am J Clin Pathol* 137(6): 946-956.

149. Travis, W.D., Brambilla, E, Nicholson, A. G, et al (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification: *J Thorac Oncol*. Sep;10(9):1243-1260.
150. Yoshizawa, Akihiko Motoi, Noriko Riely, et al. (2011). Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol* 24(5): 653-664.
151. Kadota, Kyuichi Yeh, Yi-Chen Sima et al. (2014). The Cribriform Pattern Identifies a Subset of Acinar Predominant Tumors with Poor Prognosis in Patients with Stage I Lung Adenocarcinoma: A Conceptual Proposal to Classify Cribriform Predominant Tumors as a Distinct Histologic Subtype. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 27(5): 690-700.
152. Murakami, S.Ito, H.Tsubokawa, N.Mimae, et al. (2015). Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 90(2): 199-204.
153. Fang, Wentao Xiang, Yangwei, Zhong,, et al. (2014). The IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma-a surgical point of view. *Journal of Thoracic Disease* 6(Suppl 5): S552-S560.
154. Xu, L.Tavora, F. Burke, A et al. (2013). Histologic features associated with metastatic potential in invasive adenocarcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 37(7): 1100-1108.
155. Chang-Min-Choi, Mi Young Kim, Jae Cheol Lee, Hwa Jung Kim, et al. (2014). Advanced Lung Adenocarcinoma Harboring a Mutation of the Epidermal Growth Factor Receptor: CT Findings after Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Radiology* 270(2): 574-582.

156. Hoàng Anh Vũ (2011). Phát hiện đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đáp ứng với Erlotinib. *Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh*,15(2), 150-154.
157. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và cộng sự (2016). Xét nghiệm đột biến EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Trung tâm y học hạt nhân và ung bướu -Bệnh viện bạch Mai. *Ungthubachmai.com.vn*.
158. De Melo, A. C.Karen de Sa, V.Sternberg, C. Olivieriet et al. (2015). Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology* 89(3): 175-186.
159. Lynch, T. J. Bell, D. W. Sordella, R. Gurubhagavatula, et al. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 350(21): 2129-2139. Epub 2004 Apr 2129.
160. Tamura, K.Okamoto, I. Kashii, T. Negoro, et al. (2008). Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *British Journal of Cancer* 98(5): 907-914.
161. Liu, Ying Kim, Jongphil Qu, Fangyuan Liu et al. (2016). CT Features Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Radiology* 280(1): 271-280.
162. Yano, M. Sasaki, H. Kobayashi, et al. (2006). Epidermal growth factor receptor gene mutation and computed tomographic findings in peripheral pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 1(5): 413-416.
163. Sugano, M.Shimizu, K.Nakano, T. et al. (2011). Correlation between computed tomography findings and epidermal growth factor receptor and KRAS gene mutations in patients with pulmonary adenocarcinoma. *Oncol Rep* 26(5): 1205-1211.

164. Shim, H. S.Lee, D. H.Park, E. J. Kim, S. H. et al. (2011). Histopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations in the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification. *Arch Pathol Lab Med* 135(10): 1329-1334.
165. Song, Z.Zhu, H.Guo, Z. Wu, W.Sun, W.Zhang, Y et al. (2013). Correlation of EGFR mutation and predominant histologic subtype according to the new lung adenocarcinoma classification in Chinese patients. *Med Oncol* 30(3): 013-0645.
166. Zhang, Yang Sun, Yihua Pan, Yunjian Li, Chenguang Shen,et al. (2012). Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histological subtypes and age at diagnosis. *Clinical Cancer Research* 18(7): 1947-1953.
167. Yoshizawa, A.Sumiyoshi, S.Sonobe, M.Kobayashi, M. Fujimoto et al. (2013). Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *J Thorac Oncol* 8(1): 52-61.
168. Clay, T. D. Russell, P. A. Do, H.Sundararajan, V Conron et al. (2016). Associations between the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification and EGFR and KRAS mutations. *Pathology* 48(1): 17-24.

BỆNH ÁN MINH HỌA

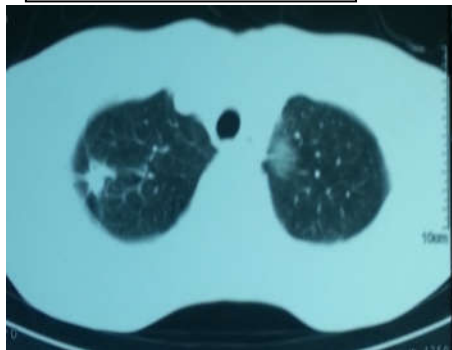
Bệnh nhân Ngô Quang H nam 61 tuổi, tiền sử hút thuốc lá, lao 30 bao/năm, vào viện ngày 02/05/2015 tại Trung Tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai vì đau ngực phải, sút cân 2 kg/1 tháng, không ho ra máu, không sốt, các triệu chứng khác chưa có gì đặc biệt.



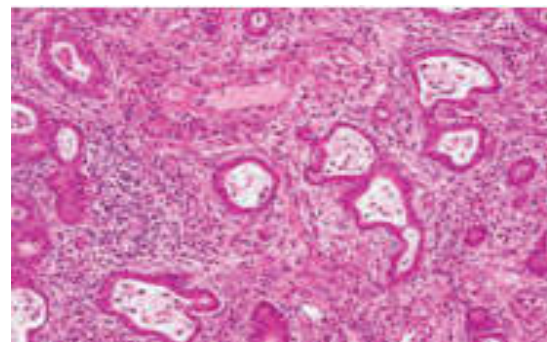
Hình ảnh Xq phổi



Hình ảnh CLVT phổi




Hình ảnh CLVT phổi trên cửa sổ nhu mô, đám mờ hình tua gai - Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai



Hình ảnh MBH qua STPXTN: HE 100 UTBMT dạng chùm nang (Trung tâm Giải Phẫu bệnh – Bệnh viện Bạch Mai), Mã tiêu bản

Hình 1. Bệnh án lâm sàng minh họa


BỆNH VIỆN BẠCH MAI
TRUNG TÂM Y HỌC HẠT NHÂN VÀ UNG BƯỚU
ĐƠN VỊ GEN TRỊ LIỆU

Địa chỉ: số 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội Điện thoại: (04) 3576 6210
 Email: gen@bvhachmai@gmail.com Website: http://gen@bvhachmai.com.vn/

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM ĐỘT BIẾN GEN EGFR

1. THÔNG TIN NGƯỜI BỆNH:
 Họ và tên: **NGÔ [REDACTED]** Tuổi: 61 Giới tính: Nam
 Địa chỉ: Xuân Trường, Nam Định
 Điện thoại liên lạc: 091.434.5950 (Huân, con trai BN)
 Chẩn đoán: Ung thư phổi



2. THÔNG TIN BÁC SỸ CHỈ ĐỊNH:
 Bác sĩ chỉ định: **BS. Hương**
 Địa chỉ: Trung tâm hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai
 Điện thoại liên lạc:
 Yêu cầu xét nghiệm: Xác định đột biến gen EGFR

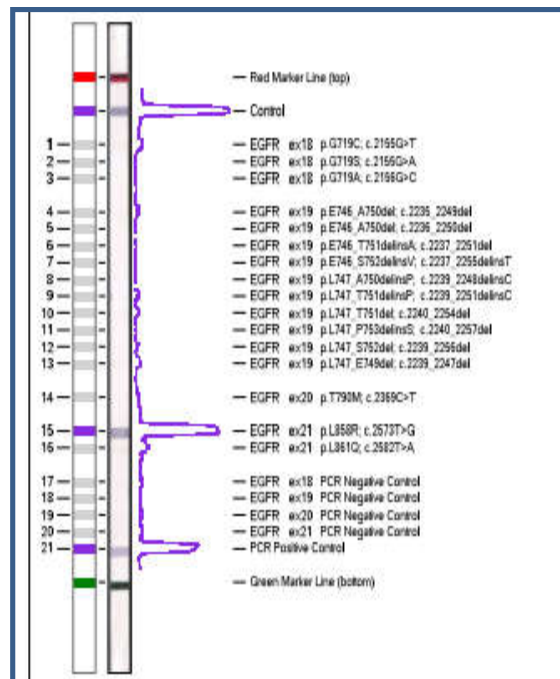
3. THÔNG TIN MẪU BỆNH PHẨM:
 Ngày nhận mẫu bệnh phẩm:
 Mã số bệnh phẩm: **SJ 0341**
 Nơi thực hiện: Bệnh viện Bạch Mai
 Loại bệnh phẩm: Mẫu mô cố định formalin - vùi paraffin (FFPE)
 Vị trí - phương pháp lấy mẫu: Khối u phổi (Sinh thiết)
 Chẩn đoán mô bệnh học: Ung thư biểu mô tuyến

4. KỸ THUẬT THỰC HIỆN:
 Phương pháp PCR kết hợp lai đầu dò phân tử.

5. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM:
 Hiện tại phát hiện đột biến **L858R** trên exon 21 gen EGFR.
 Xin xem kết quả chi tiết ở mặt sau.

Ngày 17 tháng 06 năm 2015

Lãnh đạo Đơn vị Gen trị liệu Bác sĩ chuyên khoa
 



**Kết quả đột biến EGFR – Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu
 Bệnh viện Bạch Mai**

PHỤ LỤC 1

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UTBMT

Số bệnh án: Mã bệnh án:
Số TB MBH: Ngày đọc:

1. HÀNH CHÍNH

Họ tên BN: Tuổi:

Giới: Nam = 1, Nữ = 2 Nam Nữ

Địa chỉ:.....

Điện thoại liên lạc:.....

Nghề nghiệp: 1 Nông dân 2 Công nhân 3 Hưu trí
4 Giáo viên 5 Kỹ sư 6 Nghề khác

Ngày vào viện:..... Ngày ra viện:.....

2. LÝ DO VÀO VIỆN

1. Đau ngực 2. Ho đờm 3. Ho máu 4. Khó thở 5
.Sốt 6. Gầy sút 7. Nói khàn 8. Ho khan 9 Nuốt nghẹn 10
.Tình cờ 11. Mệt mỏi

3. TIỀN SỬ

3.1. Hút thuốc lá: Hút thuốc lá, lao: 1 Có 0 Không

Số năm hút: 1. < 5 năm 2. 5- 10 năm 3. 10-20 năm 4. > 20 năm

Số bao-năm: 1. < 5 bao/ năm 2. 5- 10 bao / năm
3. 10-20 bao/năm 4. > 20 bao/ năm

3.2. Tiếp xúc với hoá chất độc hại : 1. Có 0. Không

3.3. Tiền sử khác:

Lơ xê mi kinh Bệnh Kahler
Hội chứng thận hư Dùng corticoid dài ngày
Dùng ks dài ngày Giãn phế quản

Áp xe phổi	<input type="checkbox"/>	Phẫu thuật lồng ngực	<input type="checkbox"/>
Hen phế quản	<input type="checkbox"/>	Suy tủy xương	<input type="checkbox"/>
U lympho	<input type="checkbox"/>	Bệnh COPD	<input type="checkbox"/>

3.4. Gia đình có người mắc bệnh ung thư: 1 Có 0 Không

4. CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

4.1. Thời gian bắt đầu bị bệnh đến khi vào viện:

1 < 1 tháng 2. 1- 2 tháng 3. > 3 tháng

4.2. Lâm sàng: 0 .Không có 1 .Có

Đau ngực <input type="checkbox"/>	Ho khan <input type="checkbox"/>	Ho, khạc đờm <input type="checkbox"/>
Ho ra máu <input type="checkbox"/>	Khó thở <input type="checkbox"/>	Nói khàn <input type="checkbox"/>
Nuốt nghẹn <input type="checkbox"/>	Nấc <input type="checkbox"/>	Đau đầu <input type="checkbox"/>
Đau khớp <input type="checkbox"/>	Đau cột sống <input type="checkbox"/>	Hạch ngoại vi <input type="checkbox"/>
Sốt <input type="checkbox"/>	Sút cân <input type="checkbox"/>	
Hội chứng thiếu máu <input type="checkbox"/>	Hội chứng nhiễm trùng <input type="checkbox"/>	
Hội chứng 3 giảm <input type="checkbox"/>	Ran rít, Wheezing <input type="checkbox"/>	
Ran nổ, ran ẩm <input type="checkbox"/>	HC Pancoast Tobias <input type="checkbox"/>	
Hội chứng Cushing <input type="checkbox"/>	HC Schwartz – Barter <input type="checkbox"/>	
HC tăng canxi huyết <input type="checkbox"/>	C vú to ở nam giới <input type="checkbox"/>	
HC Lambert – Eaton <input type="checkbox"/>	Hội chứng huyết học <input type="checkbox"/>	
Biểu hiện về da <input type="checkbox"/>	Hội chứng Pierre Marie <input type="checkbox"/>	
HC chèn ép TMCT <input type="checkbox"/>	HC Claude- Bernard- Horner <input type="checkbox"/>	
HC đông đặc <input type="checkbox"/>	HC SIAD <input type="checkbox"/>	

5. CẬN LÂM SÀNG

5.1. Xét nghiệm huyết học

SI HC (G/L) BC TC..... Hb(g/l):

5.2. SHM: Na:mmol/l. Ka:..... mmol/l.

Cl:mmol/l. Ca:mmol/l.

5.3. CNHH: 1.KRLTK 2. RLTKTN 3. RLTKHC 4. RLTKHH

5.4. Các Marker ung thư:

Marker	Nồng độ	Marker	Nồng độ
Alpha FP		CA 15-3	
CEA		CA 125	
CA 19-9		Cyfra 21-1	
NSE			

5.5. Xét nghiệm mô bệnh học

1. MBH qua STMP mù 2. Mô bệnh sau STXTN: 3. Mô bệnh học NSPQ :

4. Cell- Block dịch 5. Mô bệnh hạch ngoại vi: 6. MBH qua STMP qua NSMP

7. Mô bệnh hạch trung thất:

5.6. Xquang CT scanner ngực:

5.6.1. Kích thước tổn thương

Kích thước(mm) : 1.< 10 2. 10-20 3.20-30 4. > 30

5.6.2. Hình thái tổn thương: 1.Nhẫn 2.Đa cung 3.Tua gai 4. Khe nứt

5.6.3. Mật độ tổn thương :1.Đặc hoàn toàn 2.Đặc một phần 3.Hoại tử

4.Kính mờ

5.6.4. Vị trí tổn thương:

1. Trên phải 2. Giữa phải 3. Dưới phải 4. Trên trái 5. Dưới trái

6. Hai Phổi 7. Trung thất

5.6.5. Dạng tổn thương:

1. Nốt đơn độc 2. Dạng khối 3. Dạng viêm phổi 4. Tổn thương có hang

5. Xẹp phổi 6. Hình ảnh kính mờ 7. U vệ tinh

5.6.6. Số lượng khối u : 1. 1 khối 2. ≥ 2 khối

5.6.7. Tổn thương phổi hợp

STT	Tổn thương P. Hợp	STT	Tổn thương P. Hợp
0	Không có TT phổi hợp	7	Chèn ép TMCTR
1	Tràn dịch MP	8	Xâm lấn thực quản
2	Tràn khí màng phổi	9	Hạch trung thất cùng bên
3	Phá hủy xương sườn	10	Hạch trung thất đối bên
4	Xâm lấn cơ hoành	11	Hạch rốn phổi cùng bên
5	Xâm lấn MP trung thất	12	Hạch rốn phổi đối bên
6	Tràn dịch màng tim	13	Hạch dưới Carina

5.7. Di căn: 1. Không di căn 2. Có di căn

5.8. Hình ảnh nội soi phế quản

5.8.1. Tổn thương trong lòng phế quản: 1. Có 0. Không

5.8.2. Vị trí tổn thương

STT	Vị trí tổn thương	STT	Vị trí tổn thương
1	Phế quản gốc phải	5	Thùy trên phải
2	Phế quản gốc trái	6	Thùy giữa phải
3	Thùy trên trái	7	Thùy dưới phải
4	Thùy dưới trái	8	Carina

5.8.3. Hình ảnh tổn thương NSPQ

STT	Hình ảnh tổn thương	STT	Hình ảnh tổn thương
1	Thâm nhiễm niêm mạc PQ	5	Đè ép từ bên ngoài
2	U nhú trong lòng phế quản	6	Chảy máu trong lòng PQ
3	U sùi lòng phế quản	7	Tù bè cựa phế quản
4	Chít hẹp lòng phế quản	8	Hình ảnh khác

5.9. Bilan di căn xa

0. Không phát hiện di căn 1. Di căn gan 2. Di căn thượng thận
3. Di căn xương 4. Di căn não 5. Di căn nơi khác

6. Giai đoạn TNM

6.1. T Khối u :

1. Tis 2. To 3. T1a 4. T1b 5. T2a 6. T2b 7. T3 8. T4

6.2. N: hạch vùng:

1. No 2. N1 3. N2 4. N3

6.3. M: di căn xa:

1. Mo 2. M1a 3. M1b

6.4. Giai đoạn bệnh

1. Ia 2. Ib 3. IIa 4. IIb 5. IIIa 6. IIIb 7. IV

7. Kết quả giải phẫu bệnh lý

7.1. Bệnh phẩm sinh thiết làm MBH

1. STXTN 2. STPQ 3. STXTPQ 4. ST hạch
5. Cell- Block 6. STMP 7. Sinh thiết NSMP

7.2. Phương pháp làm mô bệnh học UTBMT

1. UTBMT qua nhuộm HE, PAS
2. UTBMT qua nhuộm HMMD

7.3. Typ UTBMT Theo (IASLC/ATS/ERS) năm 2011.

STT	UTBMT	STT	Biến thể
1	UTBMT chùm nang	8	UTBMT dạng thai
2	UTBMT thể nhú	9	UTBMT dạng TB nhân
3	UTBMT vi nhú	10	UTBMT dạng TB sáng
4	UTBMT đặc	11	UTBMT dạng keo
5	UTBMT lepedic		
6	UTBMT nhày		
7	UTBMT TB sáng		

7.4. Dấu ấn HMMD: 1. Dương tính 2. Âm tính

STT	Marker	Kết quả	STT	Marker	Kết quả
1	CK 5/6		13	EGFR	
2	CK7		14	Nasin A	
3	CK 8		15	Claudin-5	
4	CK 20		16	CEA	
5	CK 18		17	CDX2	
6	p63		18	Meso	
7	Claudin- 1		19	EMA	
8	p53		20	Calre	
9	TTF-1		21	CK 19	
10	Ki 67		22	Heppar-1	
11	NSE		23	Glypican 3	
12	Chromogranin			PSA	

8. Đột biến EGFR 1. Đột biến 2. Không đột biến

- Vị trí đột biến:

STT	Vị trí đột biến	STT	Vị trí đột biến
1	L858re21	5	E746-S752e19
2	A750e19	6	ex20
3	S752e19	7	ex19-20
4	P753e19	8	L747-P753e19

PHỤ LỤC 2. PHÂN CHIA GIAI ĐOẠN TNM CỦA UNG THƯ PHỔI

(Theo AJCC và UICC năm 2009)

1. Định nghĩa và ký hiệu T, N, M

Bảng 1. Định nghĩa ký hiệu T, N, M

Ký hiệu	Định nghĩa	Dưới nhóm ⁽¹⁾
T: Khối u tiên phát ⁽²⁾ (Primary tumor)		
T ₀	Không có u tiên phát	
T ₁	U ≤ 3cm, được bao bọc bởi phổi hoặc màng phổi tạng, không gần hơn phế quản thùy	
T _{1a}	U ≤ 2cm	T _{1a}
T _{1b}	U > 2cm nhưng ≤ 3cm	T _{1b}
T ₂	U > 3cm nhưng ≤ 7cm hoặc u có bất kỳ đặc điểm: ⁽³⁾ Xâm lấn vào màng phổi tạng, tổn thương tại phế quản gốc nhưng cách carina ≥ 2cm, xẹp phổi/ viêm phổi tắc nghẽn lan đến rốn phổi nhưng không tổn thương toàn bộ phổi.	
T _{2a}	U > 3cm nhưng ≤ 5cm	T _{2a}
T _{2b}	U > 5cm nhưng ≤ 7cm	T _{2b}
T ₃	U > 7cm. Hoặc xâm lấn trực tiếp vào thành ngực, vòm hoành, thần kinh hoành, màng phổi trung thất, hoặc màng ngoài tim. Hoặc u ở phế quản gốc cách carina < 2cm ⁽⁴⁾ Hoặc xẹp phổi/ viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi. Hoặc có những khối u khác ở cùng thùy.	T ₃ >7 T ₃ xâm lấn T ₃ trung tâm T ₃ trung tâm T ₃ vệ tinh
T ₄	U có đường kính bất kỳ xâm lấn vào tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh thanh quản quặt ngược, thực quản, thân đốt sống, hoặc carina. Hoặc có những khối u khác ở thùy phổi khác cùng bên.	T ₄ xâm lấn T ₄ khác thùy, cùng bên

N: Hạch Lympho vùng		
N ₀	Không di căn vào hạch vùng	
N ₁	Di căn vào hạch lympho quanh phế quản và/hoặc hạch quanh rốn phổi cùng bên và những hạch trong phổi, kể cả tổn thương xâm lấn trực tiếp.	
N ₂	Di căn vào hạch lympho trung thất và/hoặc dưới cariana	
N ₃	Di căn vào hạch lympho trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đối bên, hoặc hạch lympho thượng đòn.	
M: Di căn xa (Distant metastasis)		
M	Không có di căn xa	
M _{1a}	Có khối u khác ở thùy phổi đối bên Hoặc u với những nốt(nodes) ở màng phổi hoặc sự lan tràn màng phổi ác tính (dissemination) ⁽⁵⁾	M _{1a} nốt đối bên M _{1a} lan tràn
M _{1b}	Di căn xa	M _{1b}
Những tình huống đặc biệt		
TX, NX, MX	Trạng thái T, M, N không có khả năng đánh giá.	
T _{is}	Ung thư khu trú tại chỗ	T _{is}
T _{1ss}	Những khối u với bất kỳ kích thước lan đến bề mặt nhưng tiếp giáp với thành khí quản hoặc phế quản gốc	T _{1ss}

1. Khối u với đường kính lớn nhất
2. Tiêu đề dưới nhóm không được xác định trong ấn bản của IASLC nhưng được thêm vào đây để thuận tiện cho việc bàn luận rõ ràng.
3. Những khối u T₂ với những đặc điểm này cũng được phân loại như T_{2a} nếu $u \leq 5\text{cm}$.
4. Những khối u lan đến bề mặt không phổ biến, ở đường thở trung tâm được phân loại như T₁.
5. Tràn dịch màng phổi được loại trừ nếu tế bào học âm tính, không có máu, dịch thấm, và đánh giá lâm sàng không phải do ung thư.

2. Phân nhóm giai đoạn

Bảng 2. Những đặc điểm TNM trong phân nhóm giai đoạn.

Phân nhóm giai đoạn	Ký hiệu, % cho tất cả các trường hợp			Bệnh nhân, % (làm tròn số)
	T	N	M	
Ia	T _{1a,b}	N ₀	M ₀	15
Ib	T _{2a}	N ₀	M ₀	13
IIa	T _{1a,b}	N ₁	M ₀	2
	T _{2a}	N ₁	M ₀	4
	T _{2b}	N ₀	M ₀	4
IIb	T _{2b}	N ₁	M ₀	2
	T ₃	N ₀	M ₀	14
IIIa	T ₁₋₃	N ₂	M ₀	20
	T ₃	N ₁	M ₀	6
	T ₄	N _{0,1}	M ₀	2
IIIb	T ₄	N ₂	M ₀	1
	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	3
IV	T bất kỳ	N bất kỳ	M _{1a,b}	14

Bảng 3. Phân nhóm giai đoạn theo ký hiệu TNM và dưới nhóm.

T/M	Dưới nhóm	N0	N1	N2	N3
T₁	T _{1a}	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T _{1b}	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T₂	T _{2a}	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T _{2b}	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T₃	T ₃ >7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T ₃ xâm lấn	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T ₃ vệ tinh	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T₄	T ₄ xâm lấn	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T ₄ nốt khác thùy, cùng bên	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M₁	M _{1a} nốt đối bên	IV	IV	IV	IV
	M _{1a} lan tràn màng phổi	IV	IV	IV	IV
	M _{1b}	IV	IV	IV	IV