GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1.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.

Hiện nay,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. Bên cạnh đó, 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 kèm theo xu hướng điều trị cá thể hóa dựa trên phân típ mô bệnh và đột biến gen *EGFR*. Phân loại mô bệnh học (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. 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 típ 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. 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 típ của UTBMT đối với các bệnh phẩm sinh thiết phổi nhằm mục đích điều trị sớm và cá thể hóa cho UTP. 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 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 típ 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".***

2.Tính cấp thiết của đề tài

Ung thư phổi là bệnh lý ngày càng gia tăng, đặc biệt là UTBMT, với cấu trúc mô bệnh học đa dạng và phức tạp dễ nhầm lẫn với UTBMV nếu chỉ sử dụng phương pháp giải phẫu bệnh thường quy. Trong khi đó, hiện nay phương pháp làm và phát hiện đột biến gen *EGFR* ngày càng được chú trọng gắn liền với điều trị đích phân tử đòi hỏi phân típ MBH chi tiết ngay từ bệnh phẩm sinh thiết nhỏ với mục tiêu điều trị sớm cho bệnh nhân. Do vậy, ứng dụng phân loại MBH của UTBMT theo Hiệp hội ung thư phổi quốc tế 2011 mang tính cập nhật ở Việt Nam.

3. Những đóng góp mới của luận án

Đây là luận án nghiên cứu về ung thư biểu mô tuyến phế quản, nêu bật những triệu chứng lâm sàng, hình ảnh CLVT và nội soi phế quản ống mềm của típ MBH này.

Luận án phân típ chi tiết MBH của UTBMT, xác định đột biến gen *EGFR* cho từng phân típ MBH theo phân loại mới IASLC/ATS/ERS năm 2011. Đồng thời tìm mối liên quan giữa lâm sàng, cắt lớp vi tính, đột biến *EGFR* với mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến phế quản.

4. Bố cục luận án

Luận án gồm 132 trang, trong đó: Đặt vấn đề (2 trang), chương 1: Tổng quan (36 trang), chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang), chương 3: Kết quả nghiên cứu (34 trang), chương 4: Bàn luận (37 trang), kết luận (2 trang), khuyến nghị (1 trang). Trong luận án có (42 bảng), 11 biểu đồ, 27 hình, 1 sơ đồ.

Luận án có 168 tài liệu thao khảo, trong đó 31 tài liệu tiếng Việt, 137 tài liệu tiếng Anh, các tài liệu chủ yếu trong 5 năm gần đây.

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN

1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ PHỔI

1.1.1. Tình hình ung thư phổi trên thế giới

1.1.2. Tình hình ung thư phổi tại Việt Nam

1.2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI

1.2.1. Triệu chứng phế quản

- Ho, khạc đờm, ho máu, khó thở

1.2.2. Hội chứng nhiễm trùng phế quản - phổi

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

1.2.3.2. Triệu chứng chèn ép thực quản

1.2.3.3. Triệu chứng chèn ép thần kinh

1.2.4. Dấu hiệu toàn thân

1.2.5. Triệu chứng di căn của ung thư

1.2.6. Các hội chứng cận ung thư

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

- Những dấu hiệu trực tiếp

❖ *Hình ảnh nốt, đám mờ*

❖ *Dấu hiệu hình bóng Felson*

❖ *Dấu hiệu cổ-ngực*

❖ *Hình xâm lấn thành ngực*

❖ *Hình ảnh mặt trời mọc*

-Những dấu hiệu gián tiếp

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

❖ *Hình tràn dịch màng phổi*

❖ *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)

- Bao gồm các hình thái

❖ *Hình nốt hoặc đám mờ*

- Kích thước tổn thương, đo đường kính lớn nhất của khối u.

- Tỷ trọng tổn thương, tỷ trọng khối u phổi khoảng 20-40HU.

❖*Đường bờ của khối u:* 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.

❖*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 ảnh xâm lấn màng phổi*

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 T_4, đồng nghĩa với BN không còn chỉ định phẫu thuật và xạ trị.

❖*Hình ảnh xâm lấn thành ngực*

❖*Xâm lấn trung thất*

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

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

❖ *Một số hình ảnh tổn thương thứ phát và tổn thương khác trên phim chụp CLVT ngực ở BN UTP:* Hình ảnh lưới - nốt, hình ảnh nhiều nốt mờ lan tỏa, 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)

1.3.1.4. Siêu âm

1.3.1.5. PET Scan và PET- CT

1.3.2. Nội soi phế quản (NSPQ)

1.4. PHÂN LOẠI UTBMT THEO IASLC/ATS/ERS NĂM 2011 VÀ WHO 2015 CHO SINH THIẾT NHỎ

1.4.1. 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

1.4.2.Tương quan lâm sàng, chẩn đoán hình hình ảnh, sinh học phân tử và phân típ 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.

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

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 phổi phối 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: Thăm 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:

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

n : là cỡ mẫu nghiên cứu

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

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

Do vậy n = $1,96^2$. 0,05.0,95/$0,03^2$ = 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.

2.2.3.Tiến trình nghiên cứu

2.2.3.1. Khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng

- Các bệnh nhân được nghiên cứu sinh, cùng bác sỹ chuyên khoa khám lâm sàng tỷ mỉ, cẩn thận, thu thập các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân theo mẫu bệnh án
- *Xét nghiệm cơ bản:* Công thức máu, đông máu cơ bản, sinh hóa máu.
- *Chụp X- quang lồng ngực thẳng – nghiêng.*
- *Chụp CLVT ngực*
- *Đo, đánh giá chức năng hô hấp theo các hội chứng*
- *Nội soi phế quản ống mềm.*
- *Đánh giá bilan di căn xa*

2.2.3.2. Nghiên cứu giai đoạn TNM theo phân loại 2009

2.2.3.3. Nghiên cứu mô bệnh học

❖Mỗi bệnh nhân lấy từ 3 - 4 mẫu bệnh phẩm qua nội soi sinh thiết phế quản, STXTN, STMP làm MBH tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai với phương pháp nhuộm HE, PAS. 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 típ trên tiêu bản thường quy HE, PAS nếu hình thái MBH rõ ràng, chẩn đoán xác định các phân típ UTBMT.

+ **Bước 2:** Trường hợp chưa thể phân típ 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.

❖ Phân típ MBH UTBMT phế quản theo IASLC/ATS/ERS 2011 và WHO 2015.

2.2.3.4. Nghiên cứu mô bệnh học và đột biến EGFR

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 Y học hạt nhân và ung bướu -Bệnh Viện Bạch Mai làm xét nghiệm xác định đột biến EGFR bằng các kỹ thuật:

- oKỹ thuật giải trình tự gene trực tiếp
- oKỹ thuật Scorpions ARMS
- oKỹ thuật Strip Assay.

2.2.4. Xử lý số liệu phần mềm thống kê y học SPSS 22.0

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

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 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). Phân bố ở các nhóm tuổi trên 40 gặp nhiều hơn ở nam.

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

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

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.

3.1.2. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.1. 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: Các triệu chứng hay gặp: đau ngực 218/245 BN (89,0%), sút cân 211/245 BN (86,1%), ho khan 145/245BN (59,2%), 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%).

3.1.3. Công thức máu

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.

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

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

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

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 3.2. 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).

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

Kích thước khối u trung bình : 34,9 ± 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%).

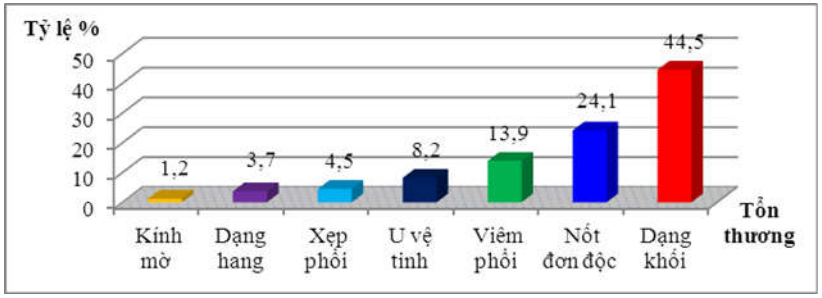
3.1.7. Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT lồng ngực

Bảng 3.3. Đặc điểm hình dạng và mật độ khối u trên CLVT (n=245)

Đặc điểm		n	%
Hình dạng (n=245, 100%)	Nhẵn	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 nhẵn 48/245 BN (19,6%), đa cung 81/245 BN (33,1%), khối u dạng tua gai 116/245 BN (47,3%), dạng kính mờ ít nhất 3/245 BN (1,2%).

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



Biểu đồ 3.1. 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%).

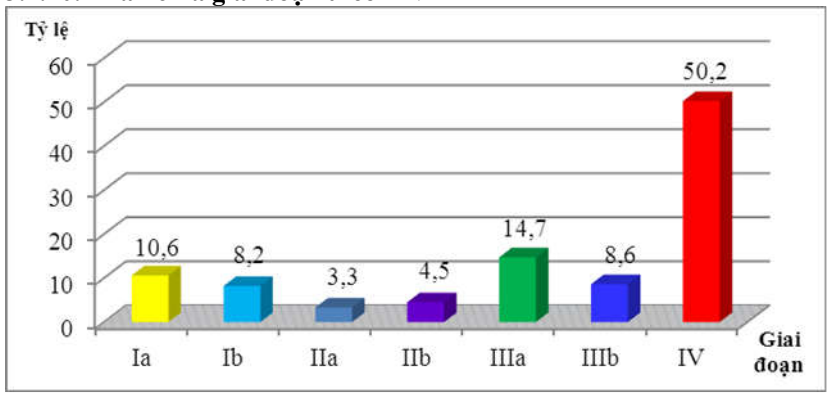
3.1.9. Các tổn thương phối hợp trên phim chụp CLVT lồng ngực

Bảng 3.4. 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%).

3.1.10. Phân chia giai đoạn theo TNM



Biểu đồ 3.2. 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%.

3.1.11. Tổn thương trên nội soi phế quản

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 3.5. 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 3.6. 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
	Thuỳ trên	18	18,0
	Thuỳ giữa	14	14,0
	Thuỳ dưới	22	22,0
Cây PQ bên trái (39BN)	Phế quản gốc	1	1,0
	Thuỳ trên	23	23,0
	Thuỳ 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 3.7. 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 bè cựa 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 bè cựa phế quản 3/100 BN (3,0%).

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

3.2.1. Các bệnh phẩm định típ mô bệnh học

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

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 theo IASLC/ATS/ERS 2011

Bảng 3.8. Phân típ MBH ung thư biểu mô tuyến theo 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 nhầy	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%).

3.2.4. Độ biệt hóa mô bệnh học của UTBMT

Độ biệt hóa 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%).

3.2.5. Một số mối liên quan giữa phân típ MBH với lâm sàng, CLVT

Bảng 3.9. 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).

- Mối liên quan giữa phân típ MBH với phân nhóm tuổi

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 3.10. 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, test χ^2).

- Mối liên quan giữa phân típ MBH với vị trí khối u trên CLVT

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 3.11. 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).

- Mối liên quan giữa phân típ MBH với kích thước khối u trên CLVT

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 3.12. 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

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

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).

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

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).

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

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%.

3.2.7. Đột biến *EGFR* của ung thư biểu mô tuyến

- Tỷ lệ đột biến *EGFR*

Trong nghiên cứu, có 93 bệnh nân được làm đột biến gen *EGFR*, 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).

- Vị trí và các loại đột biến *EGFR*

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.

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.

- 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

Bảng 3.13. 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)	
	Nữ	27(75,0)	9(25,0)	36(100)	**0,001**
Nhóm tuổi	≤ 60	26(56,5)	20(43,5)	46(100)	
	> 60	22(46,8)	25(53,2)	47(100)	0,23
Hút thuốc	Không	28(71,8)	11(28,2)	39(100)	
	Có	20(37,0)	34(63,0)	54(100)	**0,01**
Vị trí khối u	Ngoại vi	35(50,7)	34(49,3)	69(100)	
	Trung tâm	13(54,2)	11(45,8)	24(100)	0,48
Bờ khối u	Nhẵn	7(35,0)	13(65,0)	20(100)	
	Không nhẵn	41(56,2)	32(42,8)	73(100)	0,07
Kích thước u	≤ 30 mm	31(51,7)	29(48,3)	60(100)	
	>30 mm	17(51,5)	16(48,5)	33(100)	0,058
Di căn	Không	37(52,1)	34(47,9)	71(100)	
	Có	11(50,0)	11(50,0)	22(100)	0,43
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).

- Mối liên quan giữa đột biến *EGFR* với giai đoạn TNM

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).

- Mối liên quan giữa đột biến *EGFR* với phân típ MBH của UTBMT

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

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 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%), (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). Theo Yingying Miao và CS (2017), có 135/190 BN (71,0%) không hút thuốc, 55/190BN (29,0%) có hút thuốc.

4.1.1. Lâm sàng: 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.

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%). 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%).

4.1.2.Cận lâm sàng:

-*Vị trí khối u trên phim chụp CLVT lồng ngực:* 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). 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%). 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%).

- *Về hình dạng của khối u :* Khối u có hình dạng nhẵn (19,6%), đa cung (33,1%), khối u dạng tua gai (47,3%). 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%).

- *Các tổn thương phối hợp :* (37,1%) không có tổn thương phối 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 bênh (2,0%), dưới carina (3,9%).

- *Đánh giá giai đoạn TNM:* giai đoạn IV(50,2%), giai đoạn IIIb (8,6%), giai đoạn từ Ia - IIIa (41,2%).

- *Hình ảnh nội soi phế quản:* Không phát hiện thấy tổn thương trong lòng phế quản (59,2%), có tổn thương trong lòng phế quản (40,8%), hình thái tổn thương 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%).

4.2. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHẾ QUẢN THEO IASLC/ATS/ERS 2011 VÀ ĐỘT BIẾN *EGFR*

4.2.1. Các bệnh phẩm định típ mô bệnh học

Bệnh phẩm định típ MBH được lấy qua sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT scanner chiếm tỷ lệ cao nhất 147/245BN (60,0%),

4.2.2. Phân típ MBH ung thư biểu mô tuyến IASLC/ATS/ERS 2011

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 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%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Phân típ dạng chùm nang gặp nhiều nhất (47,3%), dạng nhú (15,5%), dạng lepedic (11,8%), dạng đặc (10,2%), dạng vi nhú (9,0%). Các biến thể UTBMT dạng nhầy (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 típ UTMBT theo phân loại mới này kết quả loại chùm nang là phân típ 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 típ MBH của UTBMT theo IASLC/ATS/ERS 2011

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

4.2.3. Một số mối liên quan giữa phân típ MBH với giới, nhóm tuổi, tiền sử hút thuốc và hình ảnh CLVT

- 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). 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 $p = 0,04$). 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%.

- *Vị trí khối u với phân típ MBH:* 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). Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả của 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 $p=0,023$.

- *Mối liên quan liên quan giữa phân típ MBH với hình thái, kích thước khối u;* 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 chùm nang, dạng đặc gặp ở nhóm khối u $\leq$ 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, $p=0,044$.

4.2.4. Đột biến *EGFR* của ung thư biểu mô tuyến phế quản

Trong 93 bệnh nhân được làm đột biến *EGFR* bằng phương pháp sinh học phân tử; có đột biến 48/93BN(51,6%). 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. 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.

Theo 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%).

- *Mối liên quan giữa đột biến EGFR với phân típ MBH của UTBMT:* UTBMT dạng chùm nang có đột biến (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. 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%).

KẾT LUẬN

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 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 *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: 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

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, sinh học phân tử đột biến gen *EGFR* cho từng phân típ của ung thư biểu mô tuyến phế quản, góp phần tiên lượng và điều trị cá thể hóa cho bệnh nhân.

INTRODUCTION OF THESIS

1. Background:

Lung cancer (LC) or bronchial cancer is a term used to refer to lung malignancy derived from the epithelial lining of the bronchi, bronchioles, alveoli, bronchial glands, or other components of the lung.

Currently, adenocarcinomas (ADC) represent about 85% of non-small cell lung carcinomas in the lung, the most common type in both sexes, especially in Asia. In addition, with understanding of molecular biology, especially the epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with targeted therapies, attached with a tendency for individualized therapeutics based on type of histopathology of lung carcinoma and EGFR gene mutation. The 2004 World Health Organization (WHO) lung cancer classification, based on surgical specimens, became less useful, less likely to be clinically relevant treat. Therefore, the new ADC classification was introduced in 2011 by experts from the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). The focus of this classification is on distinguishing the ADC from the squamous cell carcinoma(SQCC) and at the same time accurately identifies the types of ADC from the small sample of the biopsy, as over 70% of the LC cases are diagnosed according to this method, when hospitalized, late stage disease is not capable of surgery. In 2015, this type of histopathology of adenocarcinomas continues to be used by the World Health Organization in its fourth edition, for epithelial carcinomas for pulmonary biopsy specimens. It aims to treat early and individualize lung cancer. In Vietnam, the clinical study and application of ADC based on IASLC/ATS/ERS classification in 2011 is quite new. Therefore, we do the thesis with the following objectives:

1. ***Description of clinical features, computerized tomography, bronchoscopy of adenocarcinomas.***
2. ***Determine the rate of histopathological and some correlations with clinical characteristics, computerized tomography, EGFR mutations of ADC according to the "International Lung Cancer Association 2011".***

2. Urgency of the themes

Lung cancer is a growing disease, especially ADC, with a varied and complex histopathology model that is easy to confuse with SQCC, if only by means of routine anatomy. At present, the method of making and detecting *EGFR* gene mutations is increasingly focused on molecular therapy requiring detailed histopathology directly from small biopsy specimens with early treatment goals for patients. Thus, the application of histopathology classification of ADC according to the International Lung Cancer Association 2011 is updated in Vietnam.

3. New contributions of the thesis:

This is a thesis on cancer of the bronchial epithelium, highlighting the clinical symptoms, CT image and tubercle bronchoscopy of this type of histopathology.

The dissertation details the histopathology of the ADC, identifying the *EGFR* gene mutation for each new type of histopathology under the new IASLC/ATS/ERS classification. Also find out the relationship between clinical, computerized tomography, mutation *EGFR* with histopathology of bronchial carcinoma.

4. The composition of the thesis:

The dissertation consists of 132 pages, of which: Introduction (2 pages), Chapter 1: Overview (36 pages), Chapter 2: Research Objectives and methodology (20

pages), Chapter 3: Research Results (34 pages), chapter 4: Discussion (37 pages), conclusion (2 pages), recommendations (1 page). In the thesis there are (42 tables), 11 charts, 27 figures, 1 diagrams.

The dissertation contains 168 materials, of which 31 are in Vietnamese, 137 are in English, the main materials are in the last 5 years.

CHAPTER 1 OVERVIEW

1.1. LUNG CANCER EPIDEMIOLOGY

1.1.1. Situation of lung cancer in the world

1.1.2. Situation of lung cancer in Vietnam

1.2. CLINICAL SYMPTOMS OF LUNG CANCER

1.2.1. Bronchial symptoms

- Cough, sputum, blood cough, dyspnea

1.2.2. Bronchopulmonary infection syndrome

1.2.3. Signs associated with local and regional spread of the tumor

1.2.3.1. The superior vena cava syndrome (SCV)

1.2.3.2. Symptoms of esophageal compression

1.2.3.3. Symptoms of nerve compression

1.2.4. Signs of full body

1.2.5. Symptoms of metastatic cancer

1.1.1 1.2.6. Paraneoplastic syndromes

1.3. PARACLINICAL APPROACHES IN LUNG CANCER DIAGNOSIS

1.3.1. Image diagnosis methods

1.1.2 1.3.1.1. Chest radiography

- Direct signs

- ✓ Spot and blur pictures
- ✓ Felson silhouette
- ✓ Neck-chest sign
- ✓ Invasion of the chest
- ✓ Pictures of the sunrise

- Indirect signs

- ✓ Signs of compression, obstruction of the bronchi
- ✓ Pleural effusion
- ✓ The signs suggestive of pleural effusion due to cancer include:

- Pleural effusion along with pulmonary edema: trachea, mediastinal, traction of the lung with pleural effusion.

- Pleural effusions on smokers, tobacco > 15 bags per year, accompanied by the manifestations of near cancer syndrome ...

1.1.3 1.3.1.2. Computed tomography (CT)

- Solid, semisolid or pure ground glass opacity

- Size of the lesion, the largest diameter of the tumor.

- Damage rate, lung tumor density is about 20 - 40HU.

- ✓ Tumor margin: smooth margins, multiple bowed and fringed spines (spider legs). Spines or spider legs are spiked with the appearance of spikes,

lengths, and densities from the mass of the tumor spreading around the surrounding parenchyma.

- ✓ The density of tumors: According to the British Thoracic Society (BTS 2015), the density of tumors is divided into three solid, semisolid or pure ground glass opacity (GGO).
- ✓ Pleural invasive imaging

Typical signs of pleural effusion are images of organophosphates on the pleural surface or pleural thickening. Patients with an enlarged picture of malignant pleural effusion were classified as T4, meaning patients no longer had surgery and radiotherapy.

- ✓ Invasion of chest wall
- ✓ Invasion of the mediastinum
- ✓ Image of pneumonia, atelectasis
- ✓ The mediastinal lymph node metastases
- ✓ Some secondary lesions and lesions on chest CT in lung cancer patients: nodular images, diffuse nodular images, alveolar filling syndrome encountered in pulmonary obstruction after congestion management.

1.3.1.3. Magnetic resonance imaging (MRI)

1.3.1.4. Ultrasound

1.3.1.5. PET Scan and PET-CT

1.3.2. Bronchoscopy

1.4. HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF ADC ACCORDING IASLC/ ATS/ERS 2011 AND WHO 2015 FOR SMALL BIOPSY.

1.4.1. Histopathological classification of adenocarcinoma (ADC)

Histopathological classification of adenocarcinoma According (IASLC/ATS/ERS 2011)	Morphological code (according WHO 2015)
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma	8250/3
Acinar adenocarcinoma	8551/3
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma	8253/3
Variant	
Nonmucinous adenocarcinoma	8254/3
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma	8144/3

1.4.2. Clinical, imaging, molecular biology and histopathology classification of the ADC based on IASLC/ATS/ERS 2011.

Histopathology is the backbone of this classification, but the diagnosis of lung cancer is a multidisciplinary process that requires clinical correlation, imaging diagnosis, molecular pathology, surgical information. In

the classification for small biopsies, the recommended maximum preservation of specimens for diagnostic and molecular pathology. Because the histological nature of lung adenocarcinoma is very complex, it is difficult to diagnose the difference between ADC and SQCC using only routine methods. Because, as the scabs in histology in the gland having different scales, it is necessary to minimize the diagnosis of mixed lung carcinoma. On the other hand, there is a difference between the two types of cells. Therefore, immunohistochemical imprints should be used to diagnose and diagnose discrimination. Markers are recommended for use with TTF-1, CK5 / 6, Napsin A, p63, p40 in the differential diagnosis of ADC and SQCC in the lung

CHAPTER 2 OBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. RESEARCH OBJECTS

2.1.1. Criteria for selecting research objects

Including 245 patients ≥ 16 years old, diagnosed with bronchial carcinoma through lung biopsy at Bach Mai hospital's respiratory Center from 04/2014 to 11/2015. ADC patients are diagnosed on one of two criteria:

- Patients diagnosed with histopathology are ADC with conventional dye (HE, PAS).
- Patients with lung carcinoma not yet confirmed ADC with conventional dying (HE, PAS) but dying with immunohistochemistry (IHC) with specific

markers of ADC under the guidance of the International Lung Cancer Research Association 2011 and WHO 2015.

2.1.2. Exclusion criteria

- Excludes other types of lung cancer, secondary lung cancer, combined lung cancer, patients who do not meet the above criteria (no chest radiography, contraindications with soft tube bronchoscopy, contraindicated with thoracic biopsy.
- Excludes patients with lung cancer diagnosed with histopathology through surgery.
- Excludes cases where biopsy is not enough to make histopathology.

2.2. METHODOLOGY

2.2.1. Research design

- Type of study: prospective study describing cross sectional disease
- Research time: from 04/2014 - 11/2015.
- Site of study: Clinical examination, subclinical examination at Respiratory Center, Histological classification at Center for pathology and cytology - Bach Mai hospital.
- Estimated sample size: By means of medical statistics, an estimate of the proportion:

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

n is the research sample size

α: statistically significant level; with α = 0.05, the confidence coefficient

Z1-α/2 = 1.96

p: The proportion of ADC patients at Bach Mai Hospital, according to Ngo Quy Chau et al (2003), was about 5% of patients hospitalized.

p = 0.05, q = 1- p, d: Estimated error, select d = 0.03.

Thus n = 1.962. 0,05.0,95 / 0,032 = 203 Patients

In fact, we selected 245 eligible patients.

2.2.2. The method of data collection

- Design of clinical samples with the objectives of the project.

2.2.3. Study progress

2.2.3.1. Clinical examination, paraclinical tests

- Patients with extraordinary fellow, with a specialist in clinical examination carefully and carefully, collecting the symptoms of the body, the body, the body according to medical records.
- Basic tests: blood count, blood clotting, blood biochemistry.
- Chest x-ray standard.
- Chest CT
- Measurement and evaluation of respiratory function according to syndromes
- Bronchoscopy
- Distant bilanal metastasis

2.2.3.2. Research on the TNM stage according to the 2009 classification

2.2.3.3. Histopathology study

Each patient took from 3-4 clinical specimens through bronchial biopsy bronchoscopy, Transthoracic biopsy under the guidance of CT scan, pleural biopsy to

histopathology in Center for pathology and cytology - Bach Mai Hospital with HE, PAS dyeing. The specimens were read and analyzed under optical microscope by two different pathologists and were guided by the examiner in the last steps:

+ **Step 1:** Read and write on the HE, PAS routine if the lung carcinoma pattern is clear, identify the ADC subtypes.

+ **Step 2:** In cases where it is not possible to classify histopathology by routine micro technique, continue to carry out IHC with markers to distinguish between ADC and SQCC, including: TTF-1, Napsin A , CK 5/6, p63, CK 7.

Histological classification: all of lung cancer diagnoses were classified according to the IASLC/ATS / ERS 2011 and WHO 2015.

2.2.3.4. Histopathology and *EGFR* mutations

Samples will be sent to the Genetic Resources Center of the Hanoi Medical University or to the Nuclear Medicine Center and Oncology - Bach Mai Hospital for testing for *EGFR* mutation in one of the following techniques:

- ✓ Direct sequencing technique
- ✓ Scorpions ARMS technique
- ✓ Strip Assay technique

2.2.4. Statistical processing of statistical software SPSS 22.0

CHAPTER 3 RESEARCH RESULTS

The study was carried out at the Respiratory Center - Center for pathology and cytology - Bach Mai Hospital

from April 2014 to November 2015 with 245 patients diagnosed as ADC who met the study criteria. We obtained the following results:

3.1. CLINICAL MANIFESTATION, PARACLINICAL CHARACTERISTICS

The average age of patients in the study was 60.2 + 10.4, with the youngest 29 years, the oldest being 87 years. Age group accounted for the highest proportion of 50-69 years (67.8%), men accounted for 165/245 patients (67.3%), and women with 80/245 patients (32.7%). The male / female ratio was 2.1 / 1, significant difference (p = 0.001, 95% CI, 0.77, 0.89, One Sample Test). Distribution in age groups over 40 is more common in men.

There were 156/245 patients (63.7%) with a history of smoking, 89/245 (26.3%) had no history of smoking, significant difference (p = 0.0001, 95% CI; 0,08 - 0,2). The number of packs/year from 11 to 30 is the highest rate of 63/156 (40.4%).

3.1.1. The time from symptom onset to medical examination

The majority of 179/245 (73.1%) patients from symptom onset to medical examination during one month, especially 11/245 (4.5%) patients for periodic health examination.

3.1.2. Clinical symptoms

Table 3.1. Patient's clinical symptoms (n = 245)

Functional symptoms	n = 245 (100%)	Physical symptoms	n=245(100%)
Chest pain	218(89.0)	Infection symptoms	79(32.2)
Weight loss	211 (86.1)	moisture, explosion	71(29.0)
Dry cough	145(59.2)	3 reduction symptoms	51(20.8)
Tired	134(54.7)	Peripheral nodes	25(10.2)
Fever	84 (34.3)	Frozen symptoms	22(9.0)
Hemoptysis	41 (16.7)	Pancost-Tobias symptoms	26 (10.6)
Cough sputum	43 (17.6)	Pierre-Marie	11 (4.5)

		symptoms	
	Joint pain	28 (11.4)	Wheezing	6 (2.4)
	Dyspnea	85 (34.7)	Cushing symptoms	1 (0.4)
	Dysphagia	16 (6.5)	SCV *	11 (4.5)
1.1.4	swallowing	7 (2.9)	anemia	19 (7.8)

(SCV: The superior vena cava syndrome)*

Comment: Common symptoms: chest pain 218/245(89.0%), weight loss 211/245 (86.1%), dry cough 145/245(59.2%), infection symptoms 79/245(32.2%), rales humidity, rales explosion of 71/245(29.0%), 3 reduction symptoms 51/245 patients (20.8%), near tumor syndromes are less common: Wheezing 6 / 245(2.4%), Cushing symptoms was only seen in 1 in 45 patients (0.4%).

3.1.3. Blood formula

The lowest number of RBC was 2.71 G / L, indicating anemia, 6.65 G / L, the highest PTC of 676 T/L. There is a risk of increased blood clotting.

3.1.4. Assessment of airway disturbance on respiratory function

137/245 patients (55.9%) without airway disturbances, 59/245 patients (24.1%) with airway obstruction, 9/245 BN (3.7% have mixed ventilation obstruction.

3.1.5. Tumor position on CT

The tumor position in the periphery of 170/245(69.4%) was higher than the central tumor in 75/245 patients (30.6%), significant difference (p = 0.001,95% CI 0 , 75; 0.87, One Sample Test).

Table 3.2. Classification of tumor position by gender (n = 245)

Position		Gender			
		Male (n,%)	**Female (n,%)**	**Total (n,%)**	
Area	Peripheral	114(67.1)	56(32.9)	170(100)	**.885**
	Center	51(68.0)	24(32.0)	75(100)	
Right lung	Upper lobes	54(69.2)	24(30.8)	78(100)	**.034**
	Middle lobes	10(71.4)	4(28.6)	14(100)	
	Lower lobes	24(49.0)	25(51.0)	49(100)	
Left lung	Upper lobes	34(77.3)	10(22.7)	44(100)	
	Lower lobes	17(60.7)	11(39.3)	28(100)	
Two lungs		23(79.3)	6(20.7)	29(100)	
1.1.4.1.1 Mediastinum		3 (100)	0	0	
Total		**165(67.3)**	**80(32.7)**	**245(100)**	**.001**

Comment: There was no difference in the peripheral and central areas of the tumor between men and women (p = 0.885, testχ2), with tumor localization differences between the right and left lung (p = 0.034 , test χ2).

3.1.6. Tumor size on CT

The average tumor size was 34.9 + 14.5 mm, the smallest was 7.0 mm, the largest was 92 mm, in which the tumor group was 30-50 mm, the highest rate was 114/245 BN (46 , 5%), group size> 70 mm at least 5/245 patients (2.0%).

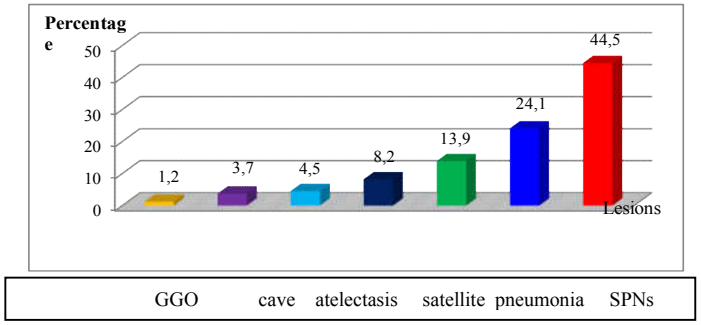
3.1.7. Characteristics of the shape and density of the tumor on CT

Table 3.3. Characteristics of tumor shape and density on CT (n = 245)

Characteristics		n	%
Shape (n=245, 100%)	Smooth	48	19.6
	Multiplier	81	33.1
	Dendritic cells	116	47.3
Density (n=245, 100%)	Solid	72	29.4
	Semisolid	140	57.1
	Caseation	30	12.2
	GGO	3	1.2

Comment: The tumors are smooth 48/245(19.6%), multiplier 81/245(33.1%), dendritic cells 116/245(47.3%), pure ground glass opacity(GGO) at least 3/245(1.2%).

3.1.8. Characteristics of tumor lesions on CT



SPNs: Solitary pulmonary nodules

Chart 3.1. Special line specives on film shootingCLVT cage (n = 245)

Comment:: Organn commercial as mas or the most 109/245(44,5%), the SPNs 59 / 245 (24,1%), GGO 3/245(1,2%).

3.1.9. Combination lesions on CT images

Table 3.4. Combination lesions on CT images (n = 245)

Symptom	n	%
No joint damage	91	37.1
Pleural effusion	51	20.8
Satellite tumors with lobes	33	13.5
Invasive mediastinum	24	9.8
Peritonitis	5	2.0
Press on the vagina	4	1.6
Involve the chest	8	3.2
Invasion of the	2	0.8

esophagus		
Non- lobe satellite tumors	15	6.1
Lymph nodes along the lungs	6	2.5
Lung umbilical cord opposite	5	2.0
Lower Carina	9	3.9

Comments: 91/245(37.1%) had no mixed lesions, pleural effusion 51 / 245 (20.8%).

3.1.10. TNM Staging

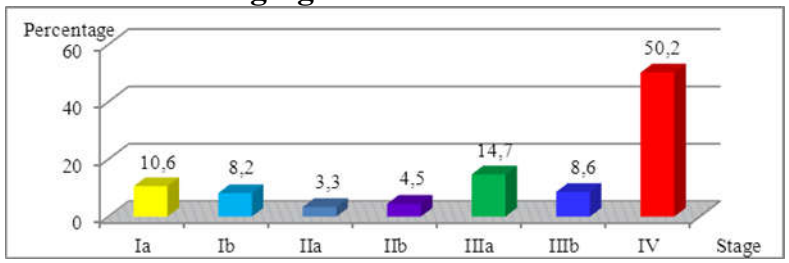


Chart 3.2. TNM Staging (n = 245)

Comments: ADC in the late phase accounted for the highest proportion, in which phase IV 123 / 245BN (50.2%), stage IIIb 21 / 245BN (8.6%), stage Ia - IIIa 41, 2%.

3.1.11. Lesions to bronchoscopy

Bronchial lesions was not detected in 145/245 patients (59.2%), with bronchial lesions in 100/245 patients (40.8%), significant difference (p = 0.035, test $\chi 2$).

Table 3.5. Relationship between tumor position and lesions bronchoscopy (n = 245)

Tumor location	Lesions bronchoscopy		Total	p
	Not lesions (n, %)	There are lesions (n,%)	(n,%)	
Peripheral	129 (75.9)	41(24.1)	**170 (100)**	**< 0.001**
Center	16(21.3)	59(78.7)	**100 (100)**	**< 0.001**
Total	**145 (59.2)**	**100(40. 8)**	**245 (100)**	**0 .035**

Comments: Peripheral lung lesions did not appear to be compromised during bronchoscopy with 129/170 (75.9%), compared with 41/170 (24.1%). In contrast, tumors in the center of the group had a 59/100 (78.7%) lesion compared with 16/100(21.3%) with no lesion, significant difference (p <0.001, test $\chi 2$).

Table 3.6. Location of lesions by bronchoscopy (n = 100)

Position		n	%
Right main bronchus (60 patient)	Main bronchus	6	6.0
	Upper lobes	18	18.0
	Middle lobes	14	14.0
	Lower lobes	22	22.0
Left main bronchus (39 patient)	Main bronchus	1	1.0
	Upper lobes	23	23.0
	Lower lobes	15	15.0
Carina		1	1.0
Total		**100**	**100**

Comment: The lung bronchial lesion in the right lung must be 60/100(60.0%), more than the left lung 39/100(39.0%), carina only 1/100(1.0% The position of

the upper lobes was 18/100(18.0%), the left lobe 23/100(23.0%) or more than the other sites.

Table 3.7. Type of lesions through bronchoscopy (n = 100)

Type of lesions	Number of patient (n)	Percentage %
1.1.4.1.2 Infitration of bronchial mucosa	38	38.0
Narrowing of the bronchi	25	25.0
Tumors in the bronchial lobe	21	21.0
Push the bronchial heart from outside	10	10.0
Bleeding in the bronchial lobe	3	3.0
Bronchitis	3	3.0
Total	**100**	**100**

Comment: The most common infitration of bronchial mucosa findings were 38/100 (38.0%) and 25/100 bronchial retention (21.0%),bronchial blooding and bronchitis 3/ 100(3.0%).

3.2. HISTOPATHOLOGY AND *EGFR* MUTATIONS

3.2.1. Specific pathological specimens

Specimens for histopathology: Chest biopsy under CT scanner guidance is the highest of 147/245(60.0%), followed by specimens of bronchoscopy biopsy 51/245(20.8%), two patients (0.8%) were biopsied through pleura endoscopy.

3.2.2. Methods of histopathology of ADC

The majority of 200/245 (81.6%) patients were assigned by histopathology routine HE and PAS,45/245(18.4%) staining procedures identified by immunohistochemical staining.

3.2.3. Histopathological classification of ADC according IASLC/ATS / ERS 2011

Table 3.8. Histopathological classification of ADC according IASLC/ATS/ERS 2011 (n = 245)

Histopathology	n	%
Acinar	116	47.3
Papillary	38	15.5
Lepedic	29	11.8
Solid	25	10.2
Micropapillary	22	9.0
Mucinous	8	3.3
Colloid	4	1.6
Clear cell	2	0.8
Fetal	1	0.4
Total	**245**	**100**

Comment: Distribution of acinar the most common in 116/245(47.3%), papillary 38/245(15.5%), lepedic lesions 29/245(11.8%), clear cell (0.8%), fetal with less than (0.4%).

3.2.4. Histopathology of ADC

Histopathological histopathology of ADC: average differentiation accounted for the highest rate of 155/245(63.3%), high differentiation of 29/245(11.8%), low variation of 61/245(24.9%).

3.2.5. Relationship between histopathology and clinical presentation, computerized tomography

Table 3.9. Relationship between histopathology and gender (n= 245)

Histopathology	Gender		Total (n,%)	p
	Male (n,%)	Female (n,%)		
Acinar	80(69.0)	36(31.0)	**116(100)**	**< 0.001**
Papillary	24(63.2)	14(36.8)	**38(100)**	0.1
Lepedic	18(62.1)	11(37.9)	**29(100)**	0.2
Solid	18(72.0)	7(28.0)	**25(100)**	**0.04**
Micropapillary	12(54.5)	10(45.5)	**22(100)**	0.6
Mucinous	7(87.5)	1(12.5)	**8(100)**	-
Colloid	3(75.0)	1(25.0)	**4(100)**	-
Clear cell	2(100)	0(0)	**2(100)**	-
Fetal	1(100)	0(0)	**1(100)**	-
Total	**165(67.3)**	**80(32.7)**	**245(100)**	**< 0.001**

Comment: Acinar and solid forms are more common in men than in women (69.0% vs 31.0%, 72.0% vs. 28.0%, significant differences (p <0.001 and p = 0.04, test χ2).

- Relationship between histopathology and age group: There was no correlation between the histopathological subtypes of adenocarcinoma and the age group between 60 and 60 years of age (p> 0.05, test χ2).

- Relationship between histopathology and smoking history

Table 3.10. Relationship between histopathology and smoking history

Histopathology	Smoking history		Total (n,%)	p
	No(n,%)	Yes (n,%)		
Acinar	42(36.2)	74(63.8)	**116(100)**	**0.004**
Papillary	16(42.1)	22(57.9)	**38(100)**	**0.34**
Lepedic	11(37.9)	18(62.1)	**29(100)**	**0.19**
Solid	7(28.0)	18(72.0)	**25(100)**	**0.04**
Micropapillary	11(50.0)	11(50.0)	**22(100)**	-
Mucinous	1(12.5)	7(87.5)	**8(100)**	-
Colloid	1(25.0)	3(75.0)	**4(100)**	-
Clear cell	0(0)	2(100)	**2(100)**	-
Fetal	0(0)	1(100)	**1(100)**	-
Total	**89(36.3)**	**156(63.7)**	**245(100)**	**< 0.001**

Comment: Acinar and solid forms are more common in smokers, with rates (63.8% vs. 36.2% and 72.0% vs. 28.0%, respectively). significant difference with p = 0.004 and p = 0.04, test χ2).

- Relationship between histopathology and tumor location on CT

Acinar and papillary is more common in the peripheral than in the central (77.6% versus 22.4%, 68.4% versus 31.6%), with significant

differences Mean (p = 0.001 and p = 0.03, test χ2). The other subdivisions have no difference.

Table 3.11. Relationship between histopathology and tumor morphology (n = 245)

Histopathology	Tumor morphology		Total (n,%)	p
	Smooth (n, %)	Not smooth (n,%)		
Acinar	25 (21.6)	91(78.4)	**116 (100)**	**< 0.001**
Papillary	12 (31.6)	26(68.4)	**38(100)**	**0. 03**
Lepedic	3(10.3)	26(89.7)	**29(100)**	**< 0.001**
Solid	2(8.0)	23(92.0)	**25(100)**	**0. 001**
Micropapillary	2(9.1)	20(90.9)	**22(100)**	**0. 003**
Mucinous	2(25.0)	6(75.0)	**8(1 00)**	-
Colloid	2(50.0)	2(50.0)	**4(1 00)**	-
Clear cell	0(0)	2(100)	**2(1 00)**	-
Fetal	0(0)	1(100)	**1(1 00)**	-
Total	**48 (19.6)**	**197(80. 4)**	**245 (100)**	**< 0.001**

Comment: Acinar, papillary, leptic, solid, micropapillary, forms of urographolide morphology were not more smooth than those of smooth margins, with significant differences (p <0 , 05, test χ2).

- Relationship between histopathology and tumor size on CT

Acinar, papillary were found in the tumor group < 30 mm more than the tumor group > 30 mm, significant difference (p <0.05, test χ2).

Table 3.12. Relationship between histopathology and tumor density on CT

Histopathology	Density of tumors				Total (n,%)
	Solid (n,%)	Semisolid (n, %)	Cave (n,%)	GGO (n,%)	
Acinar	36(31.0)	67 (57.8)	10(8.6)	3 (2.6)	**116(100)**
Papillary	13(34.2)	20 (52.6)	5 (13.2)	0 (0)	**38(100)**
Lepedic	7 (24.1)	18 (62.1)	4 (13.8)	0 (0)	**29(100)**
Solid	7 (28.0)	14 (56.0)	4 (16.0)	0 (0)	**25(100)**
Micropapillary	3 (13.6)	13 (59.1)	6 (27.3)	0 (0)	**22(100)**
Mucinous	3 (37.5)	3(37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	**8 (100)**
Colloid	1 (25.0)	3(75.0)	0 (0)	0 (0)	**4 (100)**
Clear cell	1 (50.0)	1(50.0)	0	0	**2 (100)**
Fetal	1 (100)	0	0	0	**1 (100)**
Total	**72(29.4)**	**140(57.2)**	**30(12.2)**	**3 (1.2)**	**245(100)**

p = 0.896(Fisher'S Exact Test)

Comment: The histopathological subtypes were more frequently found in the semisolid than the rest, but the difference was not significant (p = 0.896, Fisher'S Exact).

- Relationship between histopathology and distant tumor metastatic

Acinar, papillary, lepedic not metastatic compared to metastatic group, significantly different (p <0.05, test $\chi 2$).

- Relationship between histopathology and lesions through bronchoscopy

Acinar was not associated with injury in bronchial tubes (61.2% vs 38.8%, p <0.05, p <0.05).

3.2.6. Immunohistochemistry of ADC according IASLC/ ATS / ERS 2011

Of the 45 patients treated with HMMD, four were TTF-1, Napsin A, CK7 (+): 88.9%, 93.3%, 91.1%. These are the hallmarks of UTBMT originating in the lungs.

3.2.7. *EGFR* mutations of adenocarcinomas

- Rate of *EGFR* mutations

In the study, 93 patients with *EGFR* mutation, 48 / 93BN mutation (51.6%), no mutagenicity of 45/93(48.4%). Meaningful difference p = 0.04, One Samle Test, 95% CI (0.85; 1.05).

- Location and types of *EGFR* mutations

The highest rates of mutations occurred in exon 21 with 27/48 (56.2%), followed by exon 19 with 17/48(35.4%), two with exon 20 mutations, One patient carries double seizures at exon 19 and exon 20, one at exon 18.

The most commonly encountered mutation was *L858R* 27/48(55.9%), followed by mutations *A750* -

E746 13/48(27.3%). Other mutations were less frequent, with 1 mutation *T790M* site, where this mutation is usually resistant to targeted therapy.

- Relationship of *EGFR* mutation to gender, age group, smoking history, location, size, shape, tumor metastases

Table 3.13. Relationship between *EGFR* mutation with gender, age group, smoking history, location, size, shape, tumor metastasis (n = 93)

Index		Mutation		Total (n,%)	
		Yes (n,%)	No (n,%)		
Gender	Male	21 (36.8)	36 (43.2)	57(100)	**.001**
	Female	27 (75.0)	9(25.0)	36(100)	
Age group	≤ 60	26 (56.5)	20 (43.5)	46(100)	.23
	> 60	22 (46.8)	25 (53.2)	47(100)	
Smoking	No	28 (71.8)	11 (28.2)	39(100)	**.01**
	Yes	20 (37.0)	34 (63.0)	54(100)	
Tumor location	Peripheral	35 (50.7)	34 (49.3)	69(100)	.48
	center	13 (54.2)	11 (45.8)	24(100)	
Tumor wall	Smooth	7(35.0)	13 (65.0)	20(100)	.07
	Not smooth	41 (56.2)	32 (42.8)	73(100)	
Tumor size	≤ 30 mm	31 (51.7)	29 (48.3)	60(100)	.058
	>30 mm	17 (51.5)	16 (48.5)	33(100)	
Metastasis	No	37 (52.1)	34 (47.9)	71(100)	.43
	Yes	11 (50.0)	11 (50.0)	22(100)	
Total		**48**	**45**	**9**	

	(51.6)	(48.4)	3(100)	.04

Comment: EGFR mutations are more common in women (75.0%) than in men (36.8%), in non-smokers (71.8%) and in smokers (37.0%). Significant difference ($p < 0.05$; test $\chi 2$). Mutations did not differ between age group, location, tumor margin, size, tumor metastasis ($p > 0.05$; test χ^2).

- Relationship between *EGFR* mutation and TNM staging

The incidence of EGFR mutations in study patients was not correlated with TNM ($p > 0.05$, Fisher-exact test).

- Relationship between *EGFR* mutation and histopathology of ADC

Acinar 21/44 mutation (47.7%), papillary, lepedic, micropapillary have more mutations than the other types with corresponding rates (57.9%, 60.0% , 57.1%), the mutant solid mutation (50.0%) mutation, we did not encounter other mutation variants. However, there was no difference among types ($p = 0.94$; Fisher-exact test).

CHAPTER 4 DISCUSSION

4.1. CLINICAL MANIFESTATION, PARACLINICAL CHARACTERISTICS

The average age of patients in the study was 60.2 + 10.4, with the youngest 29 years, the oldest being 87 years. Group under 60 age (51,0%), over 60 years used (49,0%), the age group accounted for the highest proportion is from 50 to 69 years old (67.8%), (63.7%)

smoking history, 89/245 (26.3%) had no history of smoking, significant difference ($p = 0.0001$, 95% CI; 0.08-0.2). According to Yingying Miao and CS (2017), there are 135/190(71.0%) non-smoking, 55/190(29.0%) smokers.

4.1.1. Clinical: Most (73.1%) patients from symptom onset to medical examination over a month, over 24.7%, especially (4.5%) patients having routine medical examinations are diagnosed for suspected pulmonary tumors and diagnostic tests are performed to determine lung cancer.

The most common functional symptoms were chest pain (89.0%), weight loss (86.1%), dry cough (59.2%), fatigue (54.7%), 7%), choked swallowing (2.9%). Group of common realistic symptoms include: Infection symptoms (32.2%), rales humidity, rales explosion (29.0%), 3 decrese syndrome (20.8%), (2.4%), Cushing's syndrome is only seen in about 1 in 45 patients (0.4%). Our study is well suited to previous clinical studies of lung cancer for more common functional symptoms such as chest paint, weight loss. According to Ngo Quy Chau and CS (2003), symptoms of chest pain (74,3%), Cough (58.2%), weight loss (48.7%), peripheral nodes (25.3%), Pancoast - Tobias syndrome (4.6%). Spiro SG and CS (2007) reported dryness (75%), weight loss (68%), dyspnea (60%), chest pain (20-49%), blood cough (35%).

4.1.2. Paraclinical

- *Tumor location on chest CT :* Peripheral tumors (69.4%), central tumors (30.6%), significant differences (p = 0.001, 95% CI 0.75, 0.87, One Sample Test). The tumor location in the right lung (57.5%) was greater than in the left lung (29.4%). The lobes on both sides were more common than the other lobes: upper right (31.8%), upper left , The middle (5,7%), the two lungs (11,8%), the mediastinum (1,2%). The average tumor size was 34.9 + 14.5 mm, the smallest was 7.0 mm, the largest was 92 mm, in which the tumor group was 30-50 mm, the highest proportion (46.5%). followed by the <30 mm group (39.6%), group size> 70mm at least (2.0%). Our study is relatively consistent with Rami-Porta (2015), recorded in 8807 lung cancer patients with (13.0%) patients with tumor size less than 2 cm (16.0%) of size u 2-3 cm, (53.0%) tumor size 3-5 cm, tumor 5-7 cm (13.0%) and tumor size greater than 7 cm (5%).

- *On the shape of the tumor:* Tumors are smooth (19.6%), multi-pronged (33.1%), fringed tumors (47.3%). The most common block lesions (44.5%), solitary (24.1%), pneumonia (13.9%), satellite tumors (8.2%), atelectasis (4,5%), the cave type (3.7%), the least faint glass type (1.2%). According to Lederlin (2013), 174 ADC, the percentage of solitary nodules (37.4%).

- *Combination lesions*: (37.1%) had no associated lesions, pleural effusion (20.8%), pericardial effusion (2.0%), mediastinal invasion (9.8%), invasive esophagus (0.8%), invasive mediastinal lymph nodes less common:

lymph nodes of the same side (1.6%), lung umbilical lymph nodes (2.0%), under carina (3.9%).

- *TNM staging:* Stage IV (50.2%), stage IIIb (8.6%), stage Ia - IIIa (41.2%).

- *Bronchoscopy:* No bronchial lesions (59.2%), bronchial lesions (40.8%), bronchial mucosal lesions 38 /100 (38.0%) followed by narrowed bronchi of 25/100(25.0%), bronchial asthenia 21/100(21.0%), pressure from the outside causing bronchial stenosis (10%), bronchial blooding (3.0%) is less common.

4.2.HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF ADC ACCORDING IASLC/ ATS / ERS 2011 AND *EGFR* MUTATION.

4.2.1. Specific pathological specimens

MBH specimens were obtained through thoracic biopsies under the CT scanner guidelines, accounting for the highest rate of 147 / 245BN (60.0%).

4.2.2. Histopathological classification of ADC according IASLC/ATS/ERS 2011

The majority of 200/245(81.6%) patients were assigned histopathology by routine HE and PAS dyeing, with 45/245(18.4%) defined by immunohistochemical staining. According to William Sterlacci et al (2012), when specific research on 371 patients with non small cell carcinoma, the rate was classified by HE, PAS method 75.2%.

In our study, acinar was most common (47.3%), papillary (15.5%), lepedic (11.8%), solid (10.2%), micropapillary (9.0%), variants viscous (3.3%),

colloid (1.6%), clear cells (0.8%), fetal variations (0.4%). Our study is relatively consistent with recent international and Vietnamese studies on the ADC. According to this new classification, the cluster type results are the most common types of UTBMT, the variations depending on each study, distribution is uneven.

Table 4.2. Comparison of some studies on histopathological classification of ADC according IASLC/ATS/ERS 2011

Author (year, n)	cinar %)	P apillary (%)	epedic %)	olid %)
Yoshizawa A et al (2011), 514	5,1	2 7,8	,6	3,0
Warth A et al (2012), 500	2,5	4 ,7	,4	7,6
Hui-Di-Hu et al (2013), 188	8,7	3 9,2	,2	1,7
Urer et al (2014), 226	3,8	4 ,8	,8	9,3
Yu-Jie-Dong (2016), 200	8,5	2 4,5	,5	6,0
Pham Nguyen Cuong (2015), 124	1,9	1 5,3	3,7	4,5
Tran Van Chuong (2015), 135	2,6	8 ,9	,7	8,1
Bui Nguyen Duc (2015), 92	5,4	1 8,5	,7	,3
We (2018), 245	7,3	1 5,5	1,8	0,2

4.2.3. Some correlations between histopathology and classification and gender, age group, smoking history and CT image

- Acinar and solid form are more common in men than in women (69% versus 31%, 72% versus 28%, significant difference ($p < 0.001$ and $p = 0, 04$, $\chi 2$ test). Acinar was found to be more common equal or over 60 ages equivalent to 50.9% and 49.1% , papillary form (52.6% and 47.4%), respectively, with more than 60 ages for micro- papillary form (68.2%). Colloid variant are only seen in people over 60 years of age. However, there is no significant difference ($p > 0.05$).

- *The relationship between histopathology classification and smoking history:* Acinar and solid form was more common in smokers, with rates of smoking (63.8% vs. 36.2% 72.0% vs. 28.0%, significant difference with $p = .004$ and $p = .04$). According to Campos-Parra AD (2014), lepedic and clustered were found to be under 60 years of age, accounting for 55.2%, papillary, solid and micropapillary form were more at 48.8 years of age. %.

- *Tumor location with histopathology:* acinar and papillary was more common in the peripheral than in the central (77.6% vs. 22.4%, 68.4% 31.6%), significant difference ($p = 0.001$ and $p = 0.03$, test $\chi 2$). Our study is quite consistent with the results of Mathieu Lederlin et al (2013), 174 patients with ADC, 38.28% peripheral acinar, 44.25% central, solid was 30.3% peripheral, central 37.0%, lepedic at peripheral 15.2%, central 6.4%, with $p = 0.023$.

- *Relationship between histopathology classification and morphology, tumor size*: acinar, papillary, lepedic,

solid, micopapilary are not more smooth than smooth ones, The difference was significant (p <0.05, test $\chi 2$).

Acinar, solid assays were more common in tumor groups <30 mm than in tumor group> 30 mm, respectively: 60.3% vs. 39.7%, 80.0% with 20.0%, significant difference (p <0.05, test $\chi 2$), lepedic classification has no difference in size between the two groups. Study we differ from the results of Hui-Di -Hu et al (2013), showed a difference in related histopathology subtypes with tumor size subtypes for single-node lesions; in which tumor groups less than 2 cm in size lepedic classification were more common than groups of 2 to 3 cm, p = 0.044.

4.2.4. *EGFR* mutation of ADC

In 93 patients mutated with *EGFR* by molecular biology; have 48/93 mutation (51.6%). The highest rates of mutations occurred in exon 21(56.2%), followed by exon 19 (35.4%), two patients with exon 20 mutations, one with double seizures exon 19 and exon 20, one patient in exon 18. *EGFR* mutation is more common in women (75.0%) than in men (36.8%) (p = 0.001, $\chi 2$-test, 95% CI 0 , In the non-smokers group (71.8%) than in the non-smokers (37.0%) (p = 0.001, $\chi 2$-test, 95% CI 1.7-10 , 5). The results of our study are well suited to Vietnamese and international studies, especially in Asian countries, with more frequent findings in women than in men, in non-smokers. more cigarettes smokers. According to Yuankai Shiv et al (2014), 1482 patients in Asia reported an increase

in the rate of *EGFR* mutations in females (61.4%) than in males (44%).

- Relationship between *EGFR* mutation and histopathological classification of ADC: acinar mutant (47.7%), papillary , lepedic, micropapillary have more mutations than other types with similar rates (57.9%, 60.0%, 57.1%), solid variant (50.0%) mutation, we did not experience other mutations. Tissue histopathology: in our study is quite consistent with Ying Liu and CS (2016), *EGFR* mutations in the fecal subunits (46.3%), papillary (54.2%), lepedic (61.2%), and micropapilary (52.9%).

CONCLUSION

1. Clinical manifestation, paraclinical characteristics

1.1. Clinical manifestation

Average age: 60.2 + 10.4 years old, male (67.3%), female (32.7%), (63.7%) had a history of smoking. The time from symptom onset to medical examination: (73.1%) per month, (4.5%) casual visit. Chest pain (89.0%), weight loss (86.1%), dry cough (59.2%), fatigue (54.7%), fever (34.3%), cough blood (16.7%)

1.2. Paraclinical characteristics

1.2.1. Characterization of tumors on the CT

- Peripheral tumors (69.4%), central (30.6%), right lung (57.5%), left lung (29.4%), right lobe (31.8%), average size: 34.9 + 14.5 mm, smallest 7.0 mm, largest

92mm, smooth (19.6%), multiple (33.1%), fringe (47.3%), solid density (29.4%), semisolid (57.1%), necrotic tumors (12.2%), GGO (1,2%).

- In the form mass (44.5%), solitary (24.1%), pneumonia (13.9%), GGO (1.2%), stage IV (50.2%), Stage IIIb (8.6%), stage Ia - IIIa (41.2%).

1.2.2. Bronchoscopy:

Bronchoscopic lesions (40.8%): Common lesions of the lesions: infectious bronchial mucosa (38.0%), bleeding in bronchial tubes (3.0%)

2.Histopathological classification of ADC according to the "International Lung Cancer Association 2011" and *EGFR* mutation

2.1.Histopathological classification of ADC according to IASLC/ATS/ERS

- (81.6%) were determined by HE and PAS staining, (18.4%) defined by immunohistochemical staining.

- *Histopathological classification:* acinar (47.3%), papillary (15.5%), lepedic (11.8%), solid (10.2%), micropapillary (9.0%). Variations: mucus (3.3%), colloid (1.6%), clear cells (0.8%), fetal (0.4%), no enteric adenocarcinoma variation.

- *Histopathological classification:* average difference (63.3%), high differentiation (11.8%), low differentiation (24.9%). Acinar, papillary, lepedic, solid, more characteristic peripheral and non-smooth appearance, and acinar, solid fragmentation, are common in men, with a history of smoking.

2.2. *EGFR* mutation of ADC and subtypes

- *EGFR* gene mutation (51.6%), exon 21 mutation (56.2%), exon 19 (35.4%), mutation: *L858R* (55.9%), *A750-E746* 27.3%), 1 case with *T790M* mutation. *EGFR* mutations in women (75.0%), men (36.8%), and non-smokers (71.8%).

- Mutations in all types: acinar (47.7%), papillary (57.9%), lepedic (60.0%), micropapillary (57.1%). There were no differences in age group, location, tumor margin, size, tumor metastasis, stage of disease.

RECOMMENDATION

The histopathological classification of adenocarcinomas according to IASLC/ATS/ERS 2011 should be applied from small scale biopsy specimens by routine method and immunehistochemistry, mutant molecular biology *EGFR* for each type of adenocarcinomas, contributing to prognosis and personalized treatment for patients.