

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ



LÊ HOÀN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ TÌNH TRẠNG KHÁNG THUỐC
ỨC CHẾ TYROSINE KINASE Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ PHỔI CÓ ĐỘT BIẾN GEN *EGFR***

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hà Nội - 2020

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ

LÊ HOÀN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ TÌNH TRẠNG KHÁNG THUỐC
ỨC CHẾ TYROSINE KINASE Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ PHỔI CÓ ĐỘT BIẾN GEN *EGFR***

Chuyên ngành: NỘI HÔ HẤP

Mã số: 62.72.01.44

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. NGÔ QUÝ CHÂU

Hà Nội - 2020

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình thực hiện luận án này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của Lãnh đạo cơ quan, các đơn vị thực hiện nghiên cứu, các Thầy Cô, các bệnh nhân, bạn bè, đồng nghiệp và gia đình thân yêu của mình.

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng tri ân sâu sắc tới GS.TS. Ngô Quý Châu, Phó Giám đốc phụ trách Bệnh viện Bạch Mai, Trưởng Bộ môn Nội tổng hợp- Trường Đại học Y Hà Nội, là người Thầy, người hướng dẫn khoa học, luôn tận tình giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu, góp ý và sửa chữa luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Trần Văn Khánh, Phó Giám đốc Trung tâm Gen & Protein- Trường Đại học Y Hà Nội, là người thầy đã tận tình truyền đạt kiến thức và những kinh nghiệm quý báu đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Nội tổng hợp- Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi được học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện K Trung ương, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi thực hiện nghiên cứu của mình.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến tập thể lãnh đạo, các bác sỹ và nhân viên của Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu- Bệnh viện Bạch Mai, các Khoa Nội- Bệnh viện K Trung ương, Khoa Hô hấp- Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, nơi tôi trực tiếp thực hiện nghiên cứu của mình.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến các Thầy Cô trong hội đồng chấm chuyên đề tiến sỹ, tiểu luận tổng quan đã hướng dẫn, và đóng góp những ý kiến quý báu để tôi có thể hoàn thiện luận án này.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc đến các bệnh nhân tham gia nghiên cứu cùng gia đình của họ đã giúp tôi có được các số liệu trong luận án này.

Xin cảm ơn các bạn bè, đồng nghiệp cùng các học trò thân yêu đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện luận án.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của bố mẹ tôi, bố mẹ vợ tôi cùng sự ủng hộ, động viên của vợ, hai con và các em trong gia đình, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày tháng 01 năm 2020

Lê Hoàn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Hoàn, 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 Ngô Quý Châu.
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 02 tháng 01 năm 2020

Người viết cam đoan

Lê Hoàn

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADN	: Acid Deoxyribo Nucleic
ALK	: Anaplastic lymphoma kinase
AJCC	: Liên Ủy ban ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
BN	: Bệnh nhân
CLVT	: Cắt lớp vi tính
DNA	: Deoxyribo nucleic Acid
EGFR	: Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (Epidermal Growth Factor Receptor)
EML4-ALK	: Echinoderm Microtubule associated protein Like 4- Anaplastic Lymphoma Kinase
FDA	: Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration)
FISH	: Lai tại chỗ gắn huỳnh quang (Fluorescence In Situ Hybridization)
HMMD	: Hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry)
MRI	: Cộng hưởng từ hạt nhân (Magnetic Resonance Imaging)
NST	: Nhiễm sắc thể
PET- Scan	: Positron Emission Tomography Scan
PET- CT	: Positron Emission- Computed Tomography
RTK	: Receptor Tyrosine Kinases
RT- PCR	: Reverse transcriptase- Polymerase Chain Reaction

STXTN	: Sinh thiết xuyên thành ngực
TNM	: Tumor- Node- Metastasis
TCYTTG	: Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)
UICC	: Hiệp hội kiểm soát ung thư quốc tế (Union for International Cancer Control)
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTP	: Ung thư phổi
UTPKTBN	: Ung thư phổi không tế bào nhỏ
XQ	: X- quang

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Tổng quan về ung thư phổi	4
1.1.1. Dịch tễ học ung thư phổi.....	4
1.1.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh ung thư phổi	5
1.2. Đặc điểm lâm sàng ung thư phổi	14
1.2.1. Các triệu chứng cơ năng hô hấp	14
1.2.2. Các triệu chứng liên quan đến sự lan tỏa tại chỗ của u	15
1.2.3. Các hội chứng cận ung thư	16
1.3. Đặc điểm mô bệnh học ung thư phổi.....	18
1.4. Đánh giá giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ.....	19
1.5. Điều trị và tiên lượng ung thư phổi không tế bào nhỏ	20
1.5.1. Phẫu thuật.....	21
1.5.2. Xạ trị	22
1.5.3. Hóa trị	24
1.6. Điều trị đích ung thư phổi không tế bào nhỏ	26
1.6.1. Tổng quan điều trị đích ung thư phổi	26
1.6.2. Điều trị đích ung thư phổi phổi không tế bào nhỏ hướng tới các đột biến EGFR nhạy cảm TKIs.....	26
1.7. Tình trạng đề kháng EGFR-TKIs và nguyên nhân.....	30
1.7.1. Các đột biến EGFR gây kháng thuốc	32
1.7.2. Khuếch đại gen <i>MET</i>	35
1.7.3. Một số nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs khác.....	37
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	40
2.2.2. Cách thức tiến hành	40
2.3. Phương pháp xử lý thống kê	52
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu	52
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen <i>EGFR</i> trước điều trị EGFR-TKIs và khi bệnh tiến triển.....	54
3.1.1. Đặc điểm chung	54
3.1.2. Một số yếu tố nguy cơ	55
3.1.3. Triệu chứng lâm sàng	57
3.1.4. Đặc điểm hình ảnh học	60
3.1.5. Phương pháp chẩn đoán xác định bệnh trước điều trị EGFR-TKIs	64
3.1.6. Kết quả mô bệnh học trước điều trị EGFR-TKIs	65
3.1.7. Kết quả phân tích đột biến gen	65
3.2. Tình trạng đột biến T790M của gen <i>EGFR</i>, khuếch đại gen <i>MET</i> ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	66
3.2.1. Kết quả điều trị EGFR-TKIs với bệnh nhân UTP có đột biến EGFR.....	66
3.2.2. Xác định một số nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs	76
3.2.3. Liên quan giữa đột biến gen <i>EGFR-T790M</i> , khuếch đại gen <i>MET</i> với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs	79
Chương 4: BÀN LUẬN.....	83

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen <i>EGFR</i> trước điều trị EGFR-TKIs và khi bệnh tiến triển.....	83
4.1.1. Đặc điểm chung	83
4.1.2. Một số yếu tố nguy cơ	86
4.1.3. Triệu chứng lâm sàng	89
4.1.4. Đặc điểm hình ảnh học	93
4.1.5. Phương pháp chẩn đoán xác định ung thư phổi trước điều trị	95
4.1.6. Kết quả mô bệnh học	96
4.1.7. Kết quả phân tích đột biến gen	97
4.2. Tình trạng đột biến T790M của gen <i>EGFR</i>, khuếch đại gen <i>MET</i> ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	98
4.2.1. Hiệu quả của EGFR-TKIs với bệnh nhân UTP có đột biến EGFR	98
4.2.2. Xác định một số nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs	104
4.2.3. Liên quan giữa đột biến gen <i>EGFR-T790M</i> , khuếch đại gen <i>MET</i> với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs	110
KẾT LUẬN	114
KIẾN NGHỊ	118
CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ TRONG KHUÔN KHỔ ĐỀ TÀI TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Các hội chứng cận ung thư liên quan đến ung thư phổi.....	16
Bảng 1.2: Phân nhóm giai đoạn theo ký hiệu TNM và dưới nhóm.	20
Bảng 1.3: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III so sánh hiệu quả của TKIs với hóa trị cho ung thư phổi không tế bào nhỏ có dạng đột biến EGFR nhạy cảm	28
Bảng 2.1: Đánh giá toàn trạng dựa theo tiêu chuẩn của TCYTTG	41
Bảng 2.2: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị của khối u	43
Bảng 2.3: Thành phần và điều kiện phản ứng PCR.....	45
Bảng 2.4: Thành phần tham gia phản ứng xác định đột biến gen EGFR.....	47
Bảng 2.5: Giá trị cut-off của gen EGFR	50
Bảng 3.1: Các triệu chứng do u di căn ung và HC cận ung thư	59
Bảng 3.2: Kích thước u trên CLVT trước điều trị EGFR-TKIs.....	60
Bảng 3.3: Vị trí u trên CLVT trước điều trị EGFR-TKIs	60
Bảng 3.4: Đánh giá hạch trên CLVT trước điều trị EGFR-TKIs	61
Bảng 3.5: Đánh giá tổn thương di căn trước điều trị EGFR-TKIs	62
Bảng 3.6: Số lượng tổn thương di căn	62
Bảng 3.7: Hình ảnh học ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs	63
Bảng 3.8: Phương pháp chẩn đoán xác định.....	64
Bảng 3.9: Tác dụng phụ của EGFR-TKIs.....	67
Bảng 3.10: Đánh giá đáp ứng điều trị EGFR-TKIs sau 6 tháng	68
Bảng 3.11: So sánh thể trạng trước và sau điều trị 6 tháng	68

Bảng 3.12: Phương pháp lấy bệnh phẩm ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs.....	76
Bảng 3.13: Tai biến của các kỹ thuật sinh thiết lại tổn thương ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs	77
Bảng 3.14: Đột biến gen <i>EGFR-T790M</i> và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	79
Bảng 3.15: Khuếch đại gen <i>MET</i> và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	81

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới	54
Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo tuổi	55
Biểu đồ 3.3: Hút thuốc và ung thư phổi	55
Biểu đồ 3.4: Các bệnh đồng mắc và ung thư phổi	56
Biểu đồ 3.5: Tiền sử gia đình liên quan đến ung thư phổi	57
Biểu đồ 3.6: Các triệu chứng toàn thân	57
Biểu đồ 3.7: Các triệu chứng hô hấp	58
Biểu đồ 3.8: Kết quả mô bệnh học	65
Biểu đồ 3.9: Kết quả phân tích đột biến <i>EGFR</i>	65
Biểu đồ 3.10: Thuốc EGFR-TKIs được lựa chọn điều trị	66
Biểu đồ 3.11: Thời gian xuất hiện tái tiến triển	69
Biểu đồ 3.12: Thời gian sống bệnh không tiến triển	70
Biểu đồ 3.13: Liên quan giữa PFS với giới tính	71
Biểu đồ 3.14: Liên quan giữa PFS với tuổi	72
Biểu đồ 3.15: Liên quan giữa PFS với tình trạng hút thuốc	72
Biểu đồ 3.16: Liên quan giữa PFS với bệnh đồng mắc	73
Biểu đồ 3.17: Liên quan giữa PFS với số lượng di căn	74
Biểu đồ 3.18: Liên quan giữa PFS với loại đột biến <i>EGFR</i>	74
Biểu đồ 3.19: Liên quan giữa PFS với loại thuốc EGFR-TKIs	75
Biểu đồ 3.20: Kết quả mô bệnh học tại thời điểm kháng thuốc EGFR- TKIs	77
Biểu đồ 3.21: Kết quả phân tích đột biến gen tại thời điểm kháng thuốc EGFR-TKIs	78
Biểu đồ 3.22: Liên quan giữa đột biến <i>EGFR-T790M</i> với PFS	80
Biểu đồ 3.23: Liên quan giữa khuếch đại gen <i>MET</i> với PFS	82

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Các con đường tín hiệu phân tử trong bệnh sinh ung thư phổi	6
Hình 1.2: Con đường tín hiệu phát triển ung thư phổi thông qua RTKs	7
Hình 1.3: Cấu trúc và sự hoạt hóa phân tử EGFR	9
Hình 1.4: Cấu trúc gen EGFR và các dạng đột biến gen <i>EGFR</i> quyết định tính đáp ứng với các thuốc ức chế tyrosine kinase của EGFR	10
Hình 1.5: Nguyên nhân gây kháng thuốc EGFR-TKIs.....	32
Hình 1.6: Các đột biến gen <i>EGFR</i> gây kháng EGFR-TKIs.....	34
Hình 1.5: Khuếch đại gen <i>MET</i> gây kháng EGFR-TKIs.....	36
Hình 2.1: Phân tích đột biến EGFR bằng kỹ thuật Scorpions ARMS real-time PCR trước và sau điều trị EGFR-TKIs.....	50
Hình 2.2: Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ FISH phát hiện khuếch đại gen <i>MET</i>	52

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, từ các tuyến của phế quản, hoặc các thành phần khác của phổi.

Theo ghi nhận tình hình ung thư trên toàn thế giới (GLOBOCAN) năm 2018, UTP có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư. Ở nam giới, ung thư phổi có tỷ lệ mắc mới cũng như tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư. Trong khi ở nữ giới, ung thư phổi cũng có tỷ lệ mắc mới đứng hàng thứ 3 và tỷ lệ tử vong đứng thứ 2 trong các loại ung thư [1].

Hút thuốc lá đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây UTP, tuy nhiên có khoảng 15-20% những trường hợp UTP không có tiền sử hút thuốc lá được ghi nhận. Những nguyên nhân khác được xác định có nguy cơ gây UTP bao gồm: ô nhiễm không khí, các bức xạ ion hóa, phơi nhiễm nghề nghiệp, virus, chế độ ăn, tiền sử mắc các bệnh phế quản phổi [2], [3].

Trong hơn một thập kỷ trở lại đây, với sự phát triển mạnh mẽ của y sinh học phân tử, người ta đi sâu vào nghiên cứu cơ chế phát sinh ung thư và đã xác định được vai trò của một số gen gây ung thư (oncogene) và gen áp chế ung thư (tumor suppressor gene), từ đó mở ra những hướng điều trị mới cho căn bệnh hiểm nghèo này. Bằng việc giải trình tự toàn bộ hệ gen của một dòng tế bào UTP, rất nhiều trình tự sai khác trên phân tử DNA cũng như nhiều đột biến chuyển đoạn của nhiễm sắc thể đã được xác định. Mặc dù có rất nhiều bất thường được phát hiện nhưng khả năng phát triển thành ung thư lại phụ thuộc vào nguồn tín hiệu từ một số oncogene nhất định. Những oncogene này mã hóa cho một số protein đóng vai trò mắt xích trong các con đường tín hiệu nội bào, khi bị kích hoạt, chúng sẽ khởi động hàng loạt các tín

hiệu dẫn đến tế bào không ngừng tăng sinh, biệt hóa và kháng lại sự chết tế bào [2], [4]. Trên cơ sở đó, phương pháp điều trị nhắm trúng các đích phân tử đã được nghiên cứu với mục đích ngăn chặn sự kích hoạt các oncogene này. Một số đích phân tử đã được nhắm đến, điển hình là *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, và gần đây là *EMLA-ALK*, *ROS1*, *MET* [4], [5].

Việc sử dụng các thuốc ức chế Tyrosine kinase của *EGFR* (EGFR-TKIs) đã được khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ mang đột biến *EGFR* nhạy cảm và thực tế đã mang lại những kết quả ngoạn mục, đặc biệt đối với những bệnh nhân UTP giai đoạn cuối, khi các phương pháp điều trị truyền thống không mang lại hiệu quả hoặc làm giảm chất lượng cuộc sống [6], [7], [8]. Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng quan sát thấy sau khoảng 12- 24 tháng điều trị, bệnh bắt đầu có dấu hiệu tiến triển trở lại ở hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng tốt ban đầu, thuốc điều trị đích trở nên hoàn toàn mất tác dụng với bệnh nhân mang khối u đã kháng lại EGFR-TKIs [9], [10]. Chính vì thế, một hướng nghiên cứu mới đã mở ra để tìm kiếm nguyên nhân gây ra hiện tượng kháng với các thuốc ức chế *EGFR* tyrosine kinase. Một số cơ chế đã được chứng minh, trong đó nổi bật lên là đột biến T790M của gen *EGFR* và sự khuếch đại của gen *MET*, chiếm tới hơn 70% các trường hợp kháng với thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase [11], [12], [13]. Trên cơ sở đó, các nhà khoa học tiếp tục nghiên cứu những phương pháp điều trị mới với mục tiêu nâng cao hiệu quả điều trị cho nhóm đối tượng này.

Tại Việt Nam, trong một vài năm trở lại đây, chúng ta đã có những công trình nghiên cứu phát hiện đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Phương pháp điều trị đích tác động lên *EGFR* cho những bệnh nhân UTP mang đột biến gen *EGFR* cũng đã được áp dụng và bước đầu mang lại những kết quả khả quan [14], [15], [16]. Những ghi

nhận trên thực tế lâm sàng đã quan sát thấy hiện tượng không đáp ứng với thuốc ức chế tyrosine kinase của *EGFR* sau một thời gian điều trị. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào về tình trạng kháng thuốc ức chế tyrosine kinase của *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: “*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng kháng thuốc ức chế tyrosine kinase ở bệnh nhân ung thư phổi có đột biến gen EGFR*” với mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi có đột biến gen EGFR trước điều trị thuốc ức chế Tyrosine kinase và khi bệnh tiến triển.*
2. *Xác định đột biến T790M của gen EGFR, khuếch đại gen MET ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về ung thư phổi

1.1.1. Dịch tễ học ung thư phổi

1.1.1.1. Tình hình ung thư phổi trên thế giới

Những nghiên cứu dịch tễ học hiện nay ghi nhận, UTP là loại ung thư thường gặp nhất và có tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư. Theo số liệu thống kê tình hình ung thư trên toàn thế giới (GLOBOCAN) năm 2018, ước tính thế giới có khoảng 2,09 triệu ca UTP mới mắc và khoảng 1,76 triệu ca tử vong, đứng đầu trong các loại ung thư [1]. 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. Ước tính năm 2019, Hoa Kỳ có khoảng 228.150 trường hợp UTP mới được phát hiện và khoảng 142.670 ca tử vong, chiếm đến 23% tổng số ca tử vong do ung thư [17]. Tại Pháp, UTP cũng là nguyên nhân tử vong cao nhất trong các loại ung thư với ước tính khoảng 28.900 ca tử vong năm 2010 [18].

Các thống kê cho thấy, UTP phổ biến hơn ở nam giới. Năm 2018, toàn thế giới ước tính có khoảng 1.377.500 ca UTP được phát hiện ở nam giới chiếm khoảng 66% tổng số ca UTP mới được phát hiện, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,94/1 [1]. Tại các nước đang phát triển, tỷ lệ nam/nữ thường cao hơn con số trên, trong khi tại các nước phát triển, tỷ lệ UTP ở nữ có xu hướng ngày một tăng nhanh [1]. Theo thống kê của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, năm 2007, ước tính có khoảng 114.760 ca UTP mới phát hiện ở nam giới và 98.620 ca UTP mới phát hiện ở nữ giới [19]. Trong khi đó, thống kê gần đây nhất, năm 2019, số ca UTP mới phát hiện ở nam giới là 116.440 và ở nữ là 111.710. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ UTP mới phát hiện ở nữ giới đã xấp xỉ nam giới [17].

1.1.1.2. Tình hình ung thư phổi ở Việt Nam

Ghi nhận từ những nghiên cứu tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh trong những năm gần đây đều cho thấy, ung thư phổi là loại ung thư có tỷ lệ mắc cũng như tỷ lệ tử vong hàng đầu trong các loại ung thư ở cả 2 giới [20], [21].

Hiện nay, theo số liệu báo cáo cập nhật nhất về tình hình ung thư tại Việt Nam của GLOBOCAN 2018, ước tính chúng ta có khoảng 23.667 ca ung thư phổi mới mắc, đứng thứ 2 trong các loại ung thư, chỉ sau ung thư gan. Ung thư phổi ở nam giới chiếm 70% số trường hợp, đứng thứ 2 trong các loại ung thư phổ biến nhất sau ung thư gan. Trong khi đó ung thư phổi ở nữ giới chiếm khoảng 30% và đứng thứ 3, sau ung thư vú, ung thư đại tràng [1].

1.1.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh ung thư phổi

1.1.2.1. Bệnh nguyên ung thư phổi

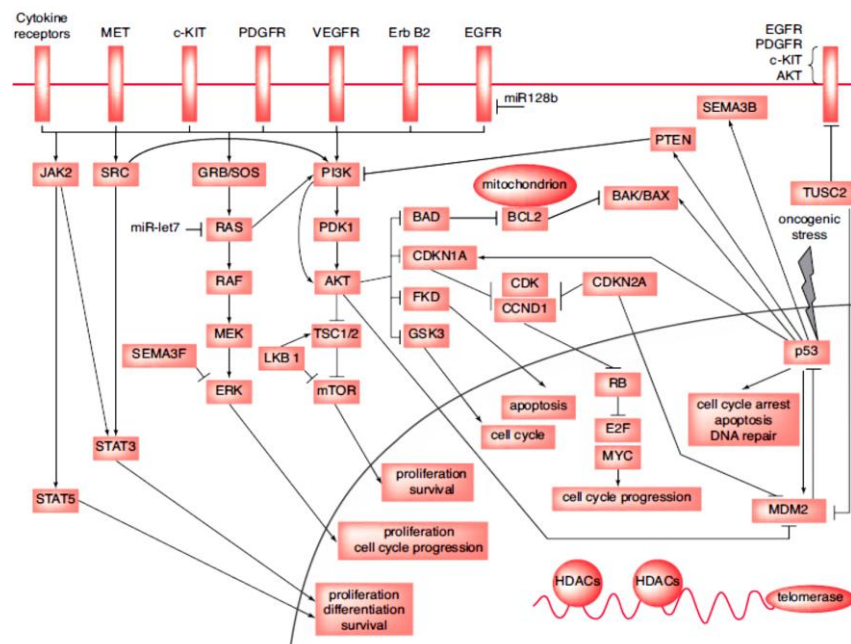
Hút thuốc lá được coi là yếu tố nguy cơ chính gây nên UTP, khoảng 80-85% ca được chẩn đoán UTP trên thế giới có hút thuốc lá. Mức độ tăng nguy cơ phụ thuộc vào: tuổi bắt đầu hút, số lượng thuốc hút (bao-năm) và thời gian hút. Nguy cơ UTP ở người hút thuốc lá cao gấp 10 lần so với người không hút thuốc. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, ngay cả những người không trực tiếp hút thuốc lá nhưng thường xuyên tiếp xúc với người hút thuốc (hút thuốc thụ động) cũng có nguy cơ UTP rất cao [2], [3], [22].

Mặc dù hút thuốc lá là căn nguyên hàng đầu gây UTP, vẫn có khoảng 15-20% những trường hợp UTP không có tiền sử hút thuốc lá được ghi nhận. Những nguyên nhân khác được xác định có nguy cơ gây UTP bao gồm: ô nhiễm không khí, các bức xạ ion hóa, phơi nhiễm nghề nghiệp, virus, chế độ ăn, tiền sử mắc các bệnh phế quản phổi [2], [3], [23].

Nhiều nghiên cứu về UTP ở người không hút thuốc lá đã được tiến hành, người ta ghi nhận những đặc điểm khác biệt về lâm sàng và sinh học của UTP giữa những người hút thuốc lá và không hút thuốc lá. Nhiều biến đổi trong vật chất di truyền (gen, NST) đã được phát hiện ở những người UTP không hút thuốc lá, từ đó có thể giúp các nhà lâm sàng lựa chọn các phương pháp điều trị phù hợp. Nhìn chung, sự cải thiện về khả năng sống tốt hơn ở người UTP không hút thuốc lá và lợi thế điều trị đặc biệt rõ ràng đối với liệu pháp điều trị đích [23], [24], [25].

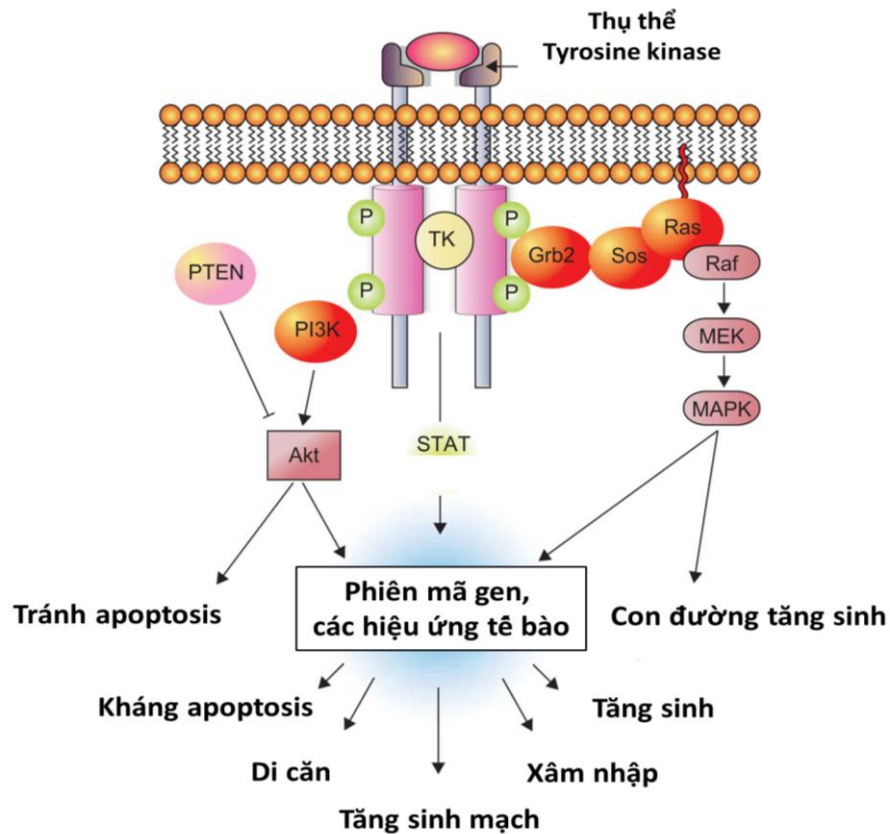
1.1.2.2. Cơ chế phân tử trong ung thư phổi

Các nghiên cứu ở cấp độ phân tử cho thấy, sự phát sinh, phát triển UTP diễn ra qua nhiều giai đoạn dưới tác động của các yếu tố nguy cơ, sự mất cảm gen và quá trình tích lũy đột biến xảy ra trên các gen gây ung thư (oncogene) và gen áp chế ung thư (tumor suppressor gene). Các cơ chế điều hòa gen vốn hoạt động nhịp nhàng và chặt chẽ khi bị rối loạn sẽ dẫn tới sự tăng cường hay ức chế bất thường các gen chức năng (Hình 1.1) [2], [3], [26], [27].



Hình 1.1: Các con đường tín hiệu phân tử trong bệnh sinh ung thư phổi
(Theo Pass và cộng sự [2])

Bằng việc giải trình tự toàn bộ hệ gen của một dòng tế bào UTP, người ta đã phân nào giải thích được các con đường tín hiệu phân tử nội bào liên quan đến sự kích hoạt các oncogene và bất hoạt các suppressor gene. Sự kích hoạt các oncogene thông qua các con đường tín hiệu từ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR) và một số thụ thể Tyrosine kinase khác như *MET*, *Her-2*, *c-KIT*, *IGF-1R*, *EML4-ALK*. Tiếp đó các tín hiệu này sẽ hoạt hóa 1 loạt các con đường *RAS/RAF/MEK/MAPK*, *PI3K/AKT* và *JAK/STAT* dẫn đến tế bào không ngừng tăng sinh, biệt hóa, xâm lấn, di căn và kháng lại chết tế bào (apoptosis) (Hình 1.2).



Hình 1.2: Con đường tín hiệu phát triển ung thư phổi thông qua RTKs

Sự hoạt hóa các thụ thể Tyrosine kinase (RTK) kích hoạt các con đường *RAS/RAF/MEK/MAPK*, *PI3K/AKT* và *JAK/STAT* dẫn đến tế bào không ngừng tăng sinh, biệt hóa, xâm lấn, di căn và kháng lại chết tế bào (Theo Brambilla và cộng sự [26])

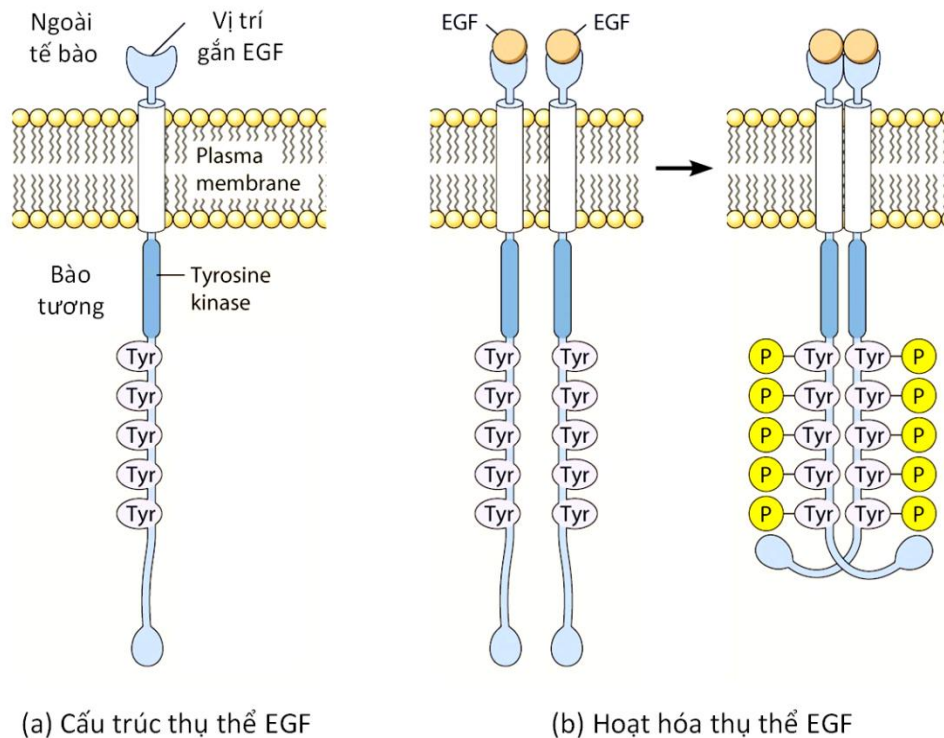
Bên cạnh đó, một số đột biến của các gen áp chế ung thư cũng được phát hiện như đột biến gen *TP53*, *RBI*, *CDKN2A*, *FHIT*, *RASSF1A*, và *PTEN* trong đó phổ biến nhất là đột biến *TP53*, những đột biến này làm mất đi khả năng kiểm soát sự nhân lên của các tế bào, hậu quả là các tế bào không ngừng phân chia, phát triển thành ung thư [2], [3], [28].

1.1.2.3. Đột biến *EGFR* trong ung thư phổi

EGFR là nhóm thụ thể mang hoạt tính tyrosine kinase được phát hiện đầu tiên bởi Carpenter và cộng sự năm 1978. Họ protein *EGFR* được mã hóa bởi gen cùng tên nằm trên NST số 7, bao gồm 4 thành viên: *EGFR* (*HER1/ErbB1*), *HER2* (*ErbB2*), *HER3* (*ErbB3*) và *HER4* (*ErbB4*). Các protein này có vai trò quan trọng trong việc điều hòa các quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất và sinh lý của tế bào. Phân tử *EGFR* gồm một vùng gắn kết các phối tử nằm ngoài màng tế bào, một vùng xuyên màng đặc hiệu và một vùng nội bào. Phần ngoài màng của *EGFR* có trọng lượng khoảng 100 kDa có hai vùng giàu cystein là nơi để gắn kết các phối tử của *EGFR*. Vùng xuyên màng trọng lượng nhỏ chỉ 3 kDa, tập trung tại vùng phân cực phospholipid màng. Phần trong tế bào có trọng lượng khoảng 60 kDa là protein kinase với đuôi tận cùng carboxyl nơi xảy ra phản ứng tự phosphoryl hóa của *EGFR* [29].

Hoạt tính tyrosine nội bào của *EGFR* được hoạt hóa khi *EGFR* liên kết với các phối tử như yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF), Amphiregulin,... (Hình 1.3). Ngay sau khi được hoạt hóa, vùng nội bào của *EGFR* sẽ tự phosphoryl hóa, khởi đầu một dòng thác tín hiệu lan tỏa khắp tế bào gây kích hoạt: con đường PI3K/Akt, sự tăng sinh mạch máu, di căn và ức chế quá trình chết theo chương trình, tín hiệu Ras/mitogen-activated protein kinase, và các con đường dẫn truyền tín hiệu phiên mã [29], [30].

Trong tế bào bình thường, sự hoạt hóa của EGFR cần thiết cho nhiều chức năng quan trọng của tế bào như quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào. Tuy nhiên sự hoạt hóa quá mức do đột biến của gen *EGFR* có thể dẫn đến tăng sinh bất thường cũng như sự chuyển dạng tế bào. Quan trọng hơn nữa, những rối loạn hoạt động của EGFR do đột biến có thể dẫn đến bệnh lý ác tính. Đột biến xảy ra tại các exon 18- 21 khiến cho protein EGFR luôn trong trạng thái hoạt hóa không phụ thuộc vào chất truyền tín hiệu. Đột biến gen *EGFR* xảy ra ở giai đoạn rất sớm và có tỷ lệ khá cao trong UTPKTBN, chiếm khoảng 60% trong các nghiên cứu trên quần thể người châu Á.

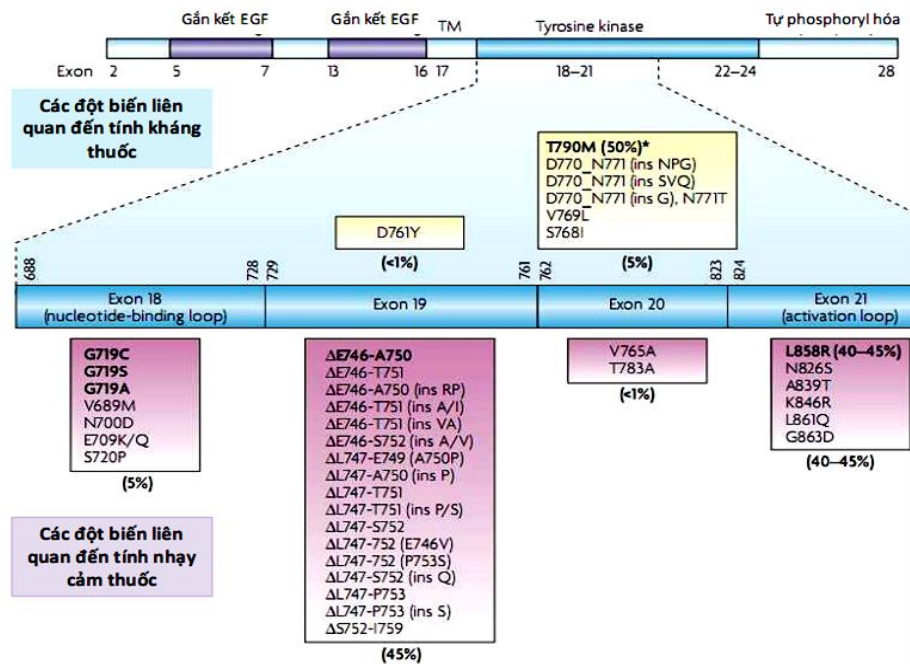


Hình 1.3: Cấu trúc và sự hoạt hóa phân tử EGFR

(a) Cấu trúc thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR); (b) Sự hoạt hóa của EGFR khi gắn kết phối tử. (Theo Kumar và cộng sự [29])

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 hoạt tính tyrosine kinase [31], [32].

Đột biến gen *EGFR* thuộc bốn exon mã hóa vùng tyrosine kinase (exon 18- 21) có tác dụng tăng sự nhạy cảm của khối u hoặc giúp kháng lại thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase. Những đột biến này được chia làm ba nhóm, trong đó các đột biến quyết định tính nhạy cảm của khối u với thuốc ức chế tyrosine kinase chủ yếu thuộc hai nhóm I và II (*Hình 1.4*).



Hình 1.4: Cấu trúc gen *EGFR* và các dạng đột biến gen *EGFR* quyết định tính đáp ứng với các thuốc ức chế tyrosine kinase của *EGFR*

(Theo Shama và cộng sự [32])

- Nhóm I: gồm các đột biến mất đoạn nhỏ ở exon 19, phổ biến nhất là kiểu đột biến mất acid amin vị trí 747- leucine tới acid amin vị trí 749- acid glutamic (đột biến LREA). Dạng đột biến này chiếm khoảng 45% tổng số các đột biến của gen *EGFR*.
- Nhóm II: gồm các đột biến thay thế một nucleotide làm thay đổi acid amin ở exon 18 và 21. Đột biến điển hình thường gặp nhất là đột biến ở exon 21 thay arginine bằng leucine tại codon 858 (đột biến L858R). Đột biến L858R chiếm khoảng 41% tổng số các đột biến gen *EGFR*. Một số đột

biến khác thuộc nhóm II như đột biến gây thay thế glycine ở vị trí 719 (G719) thành serine, alanine hoặc cysteine chiếm 4%; một số đột biến vô nghĩa khác chiếm 6%.

- Nhóm III: gồm các đột biến lặp đoạn và thêm đoạn tại exon 20, những đột biến này chiếm khoảng 5% tổng số các đột biến gen *EGFR*.

Những nghiên cứu về đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTPKTBN đã ghi nhận một số đặc trưng sau đây: chiếm tỷ lệ cao ở nhóm người không hút thuốc lá; ưu thế hơn ở nhóm ung thư biểu mô tuyến so với các tổn thương mô bệnh học khác của UTPKTBN; nữ giới gặp nhiều hơn so với nam giới, và ở nhóm bệnh nhân Đông Á gặp tỷ lệ cao hơn so với các chủng tộc khác [2], [3], [32].

1.1.2.4. Một số đột biến gen khác trong ung thư phổi

❖ Đột biến *KRAS*

Gen *KRAS* mã hóa cho protein *KRAS* đóng vai trò truyền tín hiệu nội bào xuôi dòng từ *EGFR*. Các protein này có hoạt tính serine/threonine kinase với chức năng truyền tín hiệu từ các thụ thể bề mặt tế bào tới những mục tiêu nội bào thông qua các dòng tín hiệu. Trong tế bào, protein *RAS* được giữ cân bằng thông qua sự hình thành hai phức hợp tương ứng với các trạng thái hoạt động, gồm phức hợp *RAS*- GTP (protein *RAS* hoạt hóa) và phức hợp *RAS*-GDP (protein *RAS* bất hoạt). Gen *KRAS* bị đột biến sẽ mã hóa những protein *RAS* mới có khả năng chống lại hoạt tính GTPase của GAPs. Do đó, những protein *RAS* đột biến này luôn luôn tồn tại ở trạng thái hoạt hóa *RAS*- GTP. Không giống như các protein *RAS* lành tính luôn bị bất hoạt sau một khoảng thời gian rất ngắn, các protein *RAS* đột biến có khả năng kích hoạt vĩnh viễn các con đường truyền tín hiệu nằm xuôi dòng nó (con đường MEK-ERK và con đường PI3K/AKT) bất kể có sự hoạt hóa của thụ thể *EGFR* hay không

[22]. Đây chính là cơ sở ở mức độ phân tử giải thích việc các thuốc EGFR-TKIs trở nên vô tác dụng khi gen *KRAS* bị đột biến, bởi lúc này protein RAS không còn bị phụ thuộc vào sự hoạt hóa từ EGFR [33].

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* [33]. Đột biến tại codon 12 và 13 đã được chứng minh đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tiến triển ung thư và tạo nguy cơ kháng thuốc ức chế EGFR của khối u [34].

Đột biến gen *KRAS* không phát hiện trên bệnh nhân UTPTBN và xảy ra với tần suất khoảng 15-25% trên bệnh nhân UTPKTBN, trong đó chủ yếu ở nhóm UTBM tuyến hơn là UTBM vảy. Đột biến gen *KRAS* xảy ra phổ biến ở người da trắng và hút thuốc lá lâu năm [35].

❖ Đột biến *BRAF*

BRAF là phân tử điều hòa hạ nguồn *KRAS*, có khả năng kích hoạt con đường tín hiệu MAP. Đột biến gen *BRAF* hiện diện ở khoảng 1-3% UTPKTBN, phổ biến hơn ở bệnh nhân hút thuốc lá và mô bệnh học là UTBM tuyến. Đã có giả thuyết cho rằng đột biến *BRAF* là một trong những cơ chế gây kháng EGFR-TKIs [36].

❖ Dung hợp gen *EML4-ALK*

Những ghi nhận về bất thường của gen *ALK* trong UTP được mô tả lần đầu tiên năm 2007 khi Soda và cộng sự phát hiện dung hợp gen *EML4-ALK* ở một BN ung thư biểu mô tuyến, nam giới, 62 tuổi tại Nhật Bản [37]. Ngay sau đó, Rikova và cộng sự (2007) cũng công bố việc phát hiện các dung hợp gen *EML4-ALK* và *TFG-ALK* trên một số bệnh nhân UTPKTBN ở Trung Quốc

[38]. Mặc dù có nhiều dung hợp gen của *ALK* được phát hiện nhưng dung hợp gen *EML4-ALK* được xác định là phổ biến hơn cả.

Dung hợp gen *EML4-ALK* phát sinh do xuất hiện một đảo đoạn trên cánh ngắn của NST số 2- $inv(2)(p21;p23)$. Kể từ khi được mô tả lần đầu tiên, đã có nhiều biến thể khác nhau của dung hợp gen *EML4-ALK* được phát hiện. Các biến thể này mang phần exon 20 của gen *ALK* mã hóa Tyrosine kinases kết hợp với các exon khác của gen tổng hợp *EML4* (bao gồm các exon 2, 6, 13, 14, 15, 18 và 20) [39]. Theo các nghiên cứu, dung hợp gen *EML4-ALK* xuất hiện trong khoảng 7% UTPKTBN [2], [3].

Khi nghiên cứu về các dấu hiệu lâm sàng ở những bệnh nhân UTP mang dung hợp gen *EML4-ALK*, người ta ghi nhận một số đặc tính: thường khởi phát ở tuổi còn khá trẻ, không có tiền sử hút thuốc lá, phổ biến hơn ở nhóm ung thư biểu mô tuyến, không ghi nhận có sự khác biệt về tỷ lệ mắc giữa nam và nữ hay giữa các chủng tộc khác nhau [40], [41], [42].

❖ Khuếch đại gen *MET*

Gen *MET* mã hóa cho protein MET đóng vai trò là thụ thể bề mặt nhận tín hiệu từ phối tử HGF. Bên cạnh đột biến *T790M* của *EGFR*, khuếch đại gen *MET* đã được các nhà khoa học chứng minh là một nguyên nhân gây kháng thuốc EGFR-TKIs ở bệnh nhân UPTKTBN [43]. Thông qua hoạt tính tyrosine kinase, MET gây phosphoryl hóa phân tử ERBB3, duy trì sự hoạt hóa con đường tín hiệu PI3K/Akt làm kích hoạt các quá trình xâm lấn, di căn và sinh mạch của khối u. Lúc này thay vì phụ thuộc vào EGFR, nguồn tín hiệu sinh trưởng của tế bào ung thư lại đến từ MET và các con đường xuôi dòng của MET. Do đó, các thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase (*gefitinib*, *erlotinib*) không còn tác dụng trên những tế bào mang khuếch đại gen *MET* [44].

1.2. Đặc điểm lâm sàng ung thư phổi

Phổi là cơ quan ở sâu, các triệu chứng của UTP thường xuất hiện muộn và không đặc hiệu. Vì vậy, nhiều BN không có dấu hiệu lâm sàng nhưng bệnh đã ở giai đoạn muộn, có di căn. Để phát hiện các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng cần hỏi kỹ bệnh sử, tiền sử, khám bệnh tử mỹ kỹ lưỡng.

Các triệu chứng của UTP bao gồm [2], [20], [45], [46]:

1.2.1. Các triệu chứng cơ năng hô hấp

- Ho: là triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất ở bệnh nhân ung thư phổi. Ho là do kích thích các thụ thể nội phế quản do u chèn ép hoặc do tình trạng viêm. Bệnh nhân ho khan hoặc khạc đờm, thường ho khạc đờm trong, đôi khi khạc đờm mủ nếu có bội nhiễm do tắc nghẽn phế quản. Ho kéo dài là một trong những lý do khiến người bệnh đi khám.
- Ho máu: thường số lượng ít, lẫn với đờm thành dạng dây máu màu đỏ hoặc hơi đen hoặc đôi khi chỉ khạc máu đơn thuần. Mặc dù không phải là triệu chứng phổ biến trong UTP nhưng ho máu là dấu hiệu báo động, cần nội soi phế quản và làm các thăm dò khác để tìm UTP ngay cả khi phim chụp XQ ngực thường quy hoặc chụp CLVT lồng ngực bình thường.
- Đau ngực: là triệu chứng gặp khá phổ biến trong UTP, tuy nhiên triệu chứng này thường không đặc hiệu. Đau ngực rõ ràng hơn ở những bệnh nhân có tràn dịch màng phổi hoặc u xâm lấn ra thành ngực, có thể chẩn đoán nhầm là viêm thần kinh liên sườn.
- Khó thở: không đặc hiệu và thường tăng dần theo sự tiến triển của u. Các nguyên nhân gây khó thở ở bệnh nhân UTP bao gồm: u gây tắc nghẽn khí quản, phế quản gốc, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim hoặc có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kèm theo...

1.2.2. Các triệu chứng liên quan đến sự lan tỏa tại chỗ của u

❖ 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.
- Phù: phù ở mặt, cổ, lồng ngực, có khi cả hai tay, cổ thường to bạnh, hố 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.

❖ Triệu chứng chèn ép thực quản: Khó nuốt hoặc nuốt đau do khối u hoặc hạch chèn ép thực quản.

❖ Triệu chứng chèn ép thần kinh

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

❖ Các triệu chứng do u lan tỏa khác

- 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.
- Xuyên lấn vào thành ngực hoặc tràn dịch màng phổi.

- Một số trường hợp tổn thương ung thư di căn thành ngực phát triển và đẩy lùi da lên, có thể gây sùi loét da thành ngực.

1.2.3. Các hội chứng cận ung thư

Hội chứng cận ung thư 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 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 2% đến 20% ở các bệnh lý ác tính.

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

<i>Các hội chứng nội tiết</i>	<i>Các hội chứng mạch collagen</i>
- Hội chứng tiết ADH không phù hợp	- Viêm da cơ
- Tăng can xi huyết không do di căn	- Viêm đa cơ
- Hội chứng Cushing	- Viêm mạch
- Vú to nam giới	- Lupus ban đỏ hệ thống
- Tăng calcitonin huyết	<i>Các hội chứng về da</i>
- Tăng hormon sinh dục LH và FSH	- Chứng rậm lông mắc phải
- Hạ đường huyết	- Ban đỏ đa hình thái
- Hội chứng carcinoid	- Chứng sùng hóa
<i>Các hội chứng thần kinh</i>	- Đỏ da
- Bệnh lý thần kinh cảm giác bán cấp	- Viêm da bong vảy

<i>Các hội chứng nội tiết</i>	<i>Các hội chứng mạch collagen</i>
- Viêm dây thần kinh	- Hội chứng ra mồ hôi
- Giả tắc ruột non	- Ngứa và mày đay
- Hội chứng nhược cơ Lambert -Eaton	<i>Các hội chứng huyết học</i>
- Viêm não tủy	- Thiếu máu
- Bệnh tủy hoại tử	- Tăng bạch cầu ái toan
- Bệnh võng mạc do ung thư	- Phản ứng ban dạng bạch cầu
<i>Bệnh xương</i>	- Huyết khối
- Bệnh xương khớp phì đại	- Ban xuất huyết giảm bạch cầu
- To đầu chi	<i>Rối loạn đông máu</i>
<i>Các hội chứng thận</i>	- Huyết khối tĩnh mạch
- Viêm cầu thận	- Đông máu rải rác trong lòng mạch
- Hội chứng thận hư	<i>Các hội chứng toàn thân</i>
<i>Các hội chứng chuyển hóa</i>	- Gầy sút, chán ăn
- Nhiễm toan lactic	- Sốt
- Giảm ure huyết	

1.3. Đặc điểm mô bệnh học ung thư phổi

Trước hết phải khẳng định mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định ung thư. Trong chẩn đoán ung thư phổi, mô bệnh học giúp phân loại các tổn thương ung thư, từ đó giúp các thầy thuốc lâm sàng tiên lượng bệnh nhân cũng như lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất.

Sự phân loại mô học ung thư phổi dựa trên những đặc điểm khác biệt về hình thái và mức độ biệt hóa của các tế bào ung thư, từ đó đánh giá khác biệt về sự tiến triển và đáp ứng với các biện pháp điều trị. Hệ thống phân loại mô học ung thư phổi được Tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) đề xuất lần đầu tiên năm 1967. Hệ thống này luôn được cập nhật với mục tiêu đưa ra sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa các nhóm tổn thương và giảm thiểu tối đa các tổn thương không được xếp loại [47]. Bản phân loại lần thứ 2 được đưa ra năm 1999, sau đó cập nhật lần thứ 3 năm 2004 [47], [48].

Những năm sau đó, phân loại mô bệnh học ung thư phổi- phế quản năm 1999 và 2004 của TCYTTG trở nên ít hữu ích hơn vì một quan điểm lâm sàng mới, do hầu hết các loại ung thư biểu mô tuyến type hỗn hợp và ung thư biểu mô tuyến type tiểu phế quản phế nang gây nhiều nhầm lẫn giữa các bác sỹ lâm sàng. Do đó, bản phân loại ung thư mới đã được giới thiệu vào năm 2011 bởi một nhóm chuyên gia thuộc Hội nghiên cứu Ung thư phổi Quốc tế (IASLC), Hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) và Hội Hô hấp châu Âu (ERS) [49], [50]. Hệ thống phân loại này đã được TCYTTG chính thức cập nhật trong ấn bản lần thứ 4 năm 2015 với những thay đổi quan trọng dựa trên các đặc tính hóa mô miễn dịch [51]. Theo đó, bản phân loại mới hiện nay phân biệt giữa tổn thương tiền xâm lấn, tổn thương xâm lấn tối thiểu và xâm lấn. Do thuật ngữ UTBM tiểu phế quản phế nang dễ nhầm lẫn nên không được sử dụng nữa và type mới bao gồm UTBM tuyến tại chỗ và UTBM tuyến xâm lấn tối thiểu.

Việc phân loại mới này nhấn mạnh tương quan loại tổn thương mô bệnh học với các kỹ thuật hình ảnh cũng như tác động của nó về chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh.

Mục đích phân loại mô bệnh học UTP là đem lại sự thống nhất trong chẩn đoán bệnh học, thuận tiện cho việc ghi nhận ung thư, nghiên cứu khoa học cũng như phục vụ các bác sỹ lâm sàng trong việc lập kế hoạch điều trị.

1.4. Đánh giá giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ

Chẩn đoán giai đoạn của UTP là vô cùng quan trọng và cần thiết cho các nhà lâm sàng quyết định lựa chọn phương pháp điều trị hiệu quả nhất cho bệnh nhân. Chẩn đoán giai đoạn UTP dựa trên hệ thống phân loại TNM được sử dụng rộng rãi cho hầu hết các loại ung thư, trong đó: T: u tiên phát; N: hạch lympho; và M: tình trạng di căn. Hệ thống xếp giai đoạn TNM cho ung thư phổi ban đầu được đề xuất bởi Bác sỹ Clifton Mountain và đã được AJCC thông qua vào năm 1973, UICC thông qua năm 1974. Sau đó được Liên ủy ban xếp giai đoạn ung thư Hoa Kỳ sử dụng để đưa ra khuyến cáo xếp giai đoạn lâm sàng cho UTPKTBN [53]. Hiện nay, người ta sử dụng hệ thống phân loại TNM lần thứ 8 năm 2018 [54].

Bảng 1.2: Phân nhóm giai đoạn theo ký hiệu TNM và dưới nhóm [54].

T/M	Dưới nhóm	N0	N1	N2	N3
T₁	T _{1a} ≤1	I _{A1}	II _B	III _A	III _B
	T _{1b} >1-2	I _{A2}	II _B	III _A	III _B
	T _{1c} >2-3	I _{A3}	II _B	III _A	III _B
T₂	T _{2a} xâm lấn màng phổi tạng/trung tâm	I _B	II _B	III _A	III _B
	T _{2a} >3-4	I _B	II _B	III _A	III _B
	T _{2b} >4-5	II _A	II _B	III _A	III _B
T₃	T ₃ >5-7	II _B	III _A	III _B	III _C
	T ₃ xâm lấn	II _B	III _A	III _B	III _C
	T ₃ vệ tinh	II _B	III _A	III _B	III _C
T₄	T ₄ >7	III _A	III _A	III _B	III _C
	T ₄ xâm lấn	III _A	III _A	III _B	III _C
	T ₄ nốt khác thùy, cùng bên	III _A	III _A	III _B	III _C
M₁	M _{1a} nốt đối bên	IV _A	IV _A	IV _A	IV _A
	M _{1a} lan tràn màng phổi/màng tim	IV _A	IV _A	IV _A	IV _A
	M _{1b} một di căn xa	IV _A	IV _A	IV _A	IV _A
	M _{1c} nhiều di căn xa	IV _B	IV _B	IV _B	IV _B

1.5. Điều trị và tiên lượng ung thư phổi không tế bào nhỏ

Những hiểu biết về UTP cho thấy, đây là một bệnh lý ác tính, thường tiến triển nhanh và di căn sớm. Mặc dù thế giới đã tốn kém rất nhiều thời gian, công sức và tiền bạc nhằm nâng cao hiệu quả điều trị UTP nhưng cho đến nay, khả năng điều trị và tiên lượng bệnh còn nhiều hạn chế. Hiệu quả điều trị cũng như tiên lượng bệnh phụ thuộc chặt chẽ vào giai đoạn của bệnh khi phát hiện. Nhiều trường hợp u khá lớn nhưng chưa có di căn, phẫu thuật có thể là phương pháp điều trị hiệu quả, kéo dài thời gian sống thêm. Ngược lại, có

những u dù kích thước còn nhỏ khi phát hiện nhưng đã có di căn, do vậy không còn khả năng phẫu thuật và tiên lượng rất kém. Vì vậy, việc xác định giai đoạn trong chẩn đoán UTP là rất quan trọng và cần thiết.

Cho đến nay, phẫu thuật vẫn được xem là phương pháp điều trị hiệu quả cho những bệnh nhân UTP giai đoạn sớm, khi ung thư còn khu trú tại một thùy phổi hoặc một bên phổi, chưa lan rộng. Ở những giai đoạn muộn hơn, hóa trị và xạ trị là phương pháp được lựa chọn, tuy nhiên hiệu quả khá hạn chế, bệnh nhân gặp phải nhiều tác dụng không mong muốn và giảm chất lượng cuộc sống.

Gần đây, phương pháp điều trị đích hướng đến mục tiêu là các phân tử đặc hiệu trong con đường phát sinh, phát triển ung thư mang lại những kết quả đáng kể. Các thuốc ức chế con đường tín hiệu phân tử nội bào, ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư đã được chứng minh làm kéo dài thời gian sống không bệnh và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Tuy nhiên các thuốc này chỉ tỏ ra hiệu quả cho những bệnh nhân mang một số gen đột biến nhạy cảm như *EGFR* hay dung hợp gen *EML4-ALK*, đồng thời chi phí cho việc sử dụng các thuốc này hiện nay vô cùng tốn kém cũng là những rào cản cho những quốc gia như Việt Nam.

1.5.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn đầu tiên và cơ bản, thực hiện ở giai đoạn sớm (I, II, IIIA). Phẫu thuật chuẩn được khuyến cáo là cắt thùy phổi nạo vét hạch vùng hệ thống theo bản đồ ở các chặng N₁, N₂. Mục đích của phẫu thuật là loại bỏ triệt để khối u và các hạch di căn trong lồng ngực, ngăn chặn xâm nhiễm cục bộ và di căn xa, làm giảm bớt hoặc mất các triệu chứng lâm sàng phát sinh do khối u gây ra, tạo điều kiện thuận lợi cho các phương pháp điều trị hỗ trợ khác [55].

Phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ của video (Video Assisted Thoracic Surgery: VATS) có thể thực hiện được cắt phổi lớn như cắt thùy phổi, cắt một lá phổi kèm theo nạo vét hạch vùng triệt căn. Các kỹ thuật đã và đang có những thành tựu nhất định, ngày càng phát triển thay thế dần các phẫu thuật mở kinh điển, có thể thực hiện được 45- 60% số BN có chỉ định mổ [56], [57].

Phẫu thuật cắt thùy phổi không điển hình, bao gồm cắt một hoặc một vài phân thùy phổi hoặc cắt góc nhu mô phổi (phẫu thuật Wedge) được thực hiện cho những bệnh nhân không đủ khả năng cho phẫu thuật cắt thùy phổi do chức năng thông khí giảm nặng, tuổi cao, hoặc nhiều bệnh đồng mắc. Cách tiếp cận này nên giới hạn trong những khối $u \leq 3\text{cm}$. Những tiến bộ của VATS giúp thực hiện các phẫu thuật cắt phổi không điển hình dễ dàng hơn. Nhìn chung, cắt thùy phổi không điển hình có nguy cơ tái phát cao hơn và tỷ lệ sống còn thấp hơn. Một nghiên cứu trên 276 BN u phổi ngoại vi $T_1N_0M_0$ (giai đoạn IA) được phân 2 nhóm: phẫu thuật cắt thùy phổi và cắt thùy phổi không điển hình. Kết quả cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ tái phát (5,4 so với 1,9%) giữa nhóm cắt thùy phổi và cắt thùy phổi không điển hình [58].

Với những khối u xâm lấn thành ngực T_3N_0 (giai đoạn IIB), phẫu thuật cắt thùy phổi nên kèm cắt bỏ vùng tổn thương thành ngực (phẫu thuật en-bloc). Một nghiên cứu trên 212 BN cho thấy những khối u T_3N_0 sau phẫu thuật có tỷ lệ sống trên 5 năm cao hơn so với T_2N_1 (cùng giai đoạn IIB) [59]. Với các khối u giai đoạn IIIA (N_0, N_1), phẫu thuật vẫn là một phần quan trọng trong điều trị.

1.5.2. Xạ trị

Xạ trị có vai trò quan trọng trong điều trị UTPKTBN, bao gồm xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật, xạ trị tiền phẫu, hoặc xạ trị triệt căn phối hợp với hoá trị.

Xạ trị tiền phẫu 40 Gy cho diện u và hạch N_1 , N_2 . Xạ trị hậu phẫu liều 60 Gy cho diện u và hạch, xạ trị bổ trợ giúp kiểm soát bệnh tại chỗ và cải thiện sống thêm cho những trường hợp diện cắt (+) và tình trạng hạch (+). Xạ trị triệt căn đơn thuần với liều 65- 70 Gy bao gồm diện u, hạch rốn phổi, hạch trung thất, hạch thượng đòn. Trường hợp u nhỏ T_1 chưa di căn hạch, BN từ chối phẫu thuật, có thể xạ trị định vị phân liều cao (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT).

Đối với những trường hợp UTP giai đoạn sớm nhưng thể trạng không cho phép phẫu thuật (chức năng thông khí phổi kém, nhiều bệnh đồng mắc phổi hợp) hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật, xạ trị là phương pháp thay thế. Xạ trị định vị phân liều cho phép kiểm soát tốt các tổn thương ung thư, đồng thời ít ảnh hưởng đến các mô lành lân cận. Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ của kỹ thuật xạ trị định vị phân liều có thể lên đến 90% [60]. Một nghiên cứu khác trên 676 BN UTP giai đoạn sớm ghi nhận thời gian sống thêm trung bình là 41 tháng, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trên 5 năm là 89% [61]. Xạ trị phân đoạn thường quy có thể áp dụng nếu không có xạ trị định vị. Một phân tích tổng quan trên 2000 BN UTP giai đoạn sớm nhưng không thể phẫu thuật cho thấy tỷ lệ sống sót trên 5 năm có thể từ 13-39% [62].

Xạ trị rất có giá trị trong điều trị giảm nhẹ ở những BN giai đoạn IIIA thể trạng yếu kết hợp với hóa trị có thể giảm được 10% tỷ lệ chết so với nhóm xạ trị đơn thuần. Xạ trị triệu chứng giảm đau trong di căn xương, xạ trị chống chèn ép giải phóng đường thở, giải phóng chèn ép TM chủ trên [63].

Với những BN giai đoạn IIIB thể trạng kém, không thể dung nạp với hóa trị liệu, xạ trị đơn thuần được chỉ định. Xạ trị cho những BN này bên cạnh việc kiểm soát khối u tại chỗ còn có thể giúp giảm bớt các triệu chứng ho, đau ngực, khó thở. Một nghiên cứu ghi nhận xạ trị đơn thuần với liều 40-50 Gy giúp

cải thiện thời gian sống thêm hơn so với nhóm không xạ trị. Các BN UTP giai đoạn IIIB được xạ trị đơn thuần có thời gian sống thêm trung bình khoảng 10 tháng và tỷ lệ sống sót trên 5 năm khoảng 5% [64].

1.5.3. Hóa trị

Chiến lược lựa chọn phác đồ điều trị là rất cần thiết dựa vào từng giai đoạn bệnh, type mô bệnh học và thể trạng bệnh nhân. Hóa trị toàn thân với thuốc căn bản là Platinum kết hợp với các nhân tố mới như Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabine, Pemetrexed, Vinorelbine... đã góp phần đáng kể cải thiện kết quả điều trị UTPKTBN hiện nay.

Hóa trị có thể phối hợp với phẫu thuật và xạ trị trong điều trị triệt căn UTP giai đoạn IB, IIA, IIB, IIIA, làm giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm. Việc điều trị tiền phẫu bằng hóa chất phác đồ có Cisplatin, Carboplatin sẽ đưa số bệnh nhân mổ được lên 65- 75%, nếu hạch N₂ còn tồn tại dai dẳng sau hóa trị thì không phẫu thuật được thường có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ khoảng 2- 5% [65].

Đối với giai đoạn tiến triển tại chỗ, di căn xa và tái phát IIIB- IV, hóa trị vẫn đóng vai trò chủ chốt làm kéo dài thời gian sống thêm cho BN. Các phác đồ tổ hợp platinum mới cho kết quả khả quan tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 25- 35%, sống thêm trung bình 8- 11 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 30- 40%, tỷ lệ sống thêm 2 năm 10- 15% [66], [67]. Ở các giai đoạn muộn phẫu thuật không còn được chỉ định, hóa xạ trị có vai trò cơ bản, có thể hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị hoặc kết hợp với điều trị đích.

Hóa trị liệu bổ trợ sau phẫu thuật được chỉ định cho các khối u giai đoạn IB và II. Những nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò của hóa trị liệu bổ trợ sử dụng Cisplatin sau phẫu thuật giúp cải thiện thời gian sống thêm cho các khối u giai đoạn II và đưa ra những lợi ích về thời gian sống ở nhóm IB [68]. Hóa

trị liệu tiền hỗ trợ trước phẫu thuật được sử dụng nhưng không thấy có những bằng chứng cải thiện so với hóa trị liệu hỗ trợ sau phẫu thuật. Hóa trị liệu hỗ trợ với Cisplatin được xem là điều trị tiêu chuẩn giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân giai đoạn IIIA [69]. Xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật mặc dù cho thấy những cải thiện trong kiểm soát tại chỗ nhưng không ghi nhận những cải thiện về thời gian sống thêm trong các thử nghiệm ngẫu nhiên [70].

Các khối u giai đoạn IIIB (N_2, N_3) được chỉ định hóa trị triệt căn và hoặc xạ trị mà không phẫu thuật. Hóa xạ trị triệt căn là lựa chọn ưu tiên cho những bệnh nhân này. Một số nghiên cứu cho rằng hóa liệu tuần tự kết hợp với xạ trị có thể cải thiện tỷ lệ sống trong một năm nhưng lợi ích về thời gian sống thêm không thực sự rõ ràng, cần theo dõi thêm [71]. Hóa xạ trị đồng thời mang lại hiệu quả hơn so với hóa trị liệu tuần tự kết hợp với xạ trị [72]. Chưa có phác đồ hóa trị nào tối ưu cho sự kết hợp với xạ trị, hai phác đồ được sử dụng phổ biến nhất tại Hoa Kỳ là Cisplatin + Etoposide và Carboplatin + Paclitaxel. Một số phác đồ sử dụng Gemcitabine có thể làm tăng độc tính lên phổi [73].

Đối với ung thư phổi giai đoạn IV, mục tiêu điều trị là kéo dài sự sống, duy trì chất lượng cuộc sống và giảm thiểu tối đa các tác dụng phụ do điều trị. Các hóa chất gây độc tế bào, các tác nhân nhắm tới các đích phân tử đặc hiệu và liệu pháp miễn dịch hiện là các phương pháp điều trị toàn thân tiêu chuẩn cho BN ung thư phổi giai đoạn này. Những trường hợp không mang gen đột biến, hóa trị liệu phối hợp có platin là phác đồ được lựa chọn ban đầu cho điều trị toàn thân. Có thể hóa trị liệu đơn độc hoặc kết hợp với hỗ trợ chăm sóc tốt nhất.

1.6. Điều trị đích ung thư phổi không tế bào nhỏ

1.6.1. Tổng quan điều trị đích ung thư phổi

Điều trị đích là phương pháp tác động vào các phân tử đặc hiệu liên quan đến quá trình phát sinh và phát triển ung thư. Với cơ chế phân tử của các thuốc nhắm trúng đích, các tế bào lành không mang đích tác động sẽ không bị ảnh hưởng. Hầu hết các thuốc trong nhóm này không gây chết tế bào ung thư một cách cấp tính mà làm cho chúng bị ức chế phát triển tự phát hoặc chuyển dạng sang tình trạng yên lặng.

Ngày nay nhiều loại thuốc nhắm tới đích phân tử đã được phát hiện, đặc biệt là các thuốc có trọng lượng phân tử nhỏ, các chất ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) của các thụ thể trên bề mặt tế bào nhằm phá vỡ đường truyền tín hiệu nội bào. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) là một yếu tố phát triển biểu bì bộc lộ quá mức trong UTP, một số thuốc ức chế EGFR có kết quả rất tốt trên lâm sàng là *erlotinib* và *gefitinib*. Các nghiên cứu cho thấy các TKIs này đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống bệnh không tiến triển và cải thiện chất lượng cuộc sống hơn so với hóa trị đơn thuần. *Crizotinib* được chỉ định cho UTP giai đoạn tiến xa có đột biến ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase). Kháng thể kháng yếu tố phát triển nội mạch VEGF *bevacizumab*; *cetuximab* kết hợp với hóa trị đã cho những kết quả khả quan với UTP giai đoạn tiến xa.

1.6.2. Điều trị đích ung thư phổi phổi không tế bào nhỏ hướng tới các đột biến EGFR nhạy cảm TKIs

Đột biến *EGFR* xảy ra với tần suất khá cao ở bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ, đặc biệt ở loại ung thư biểu mô tuyến và thường xảy ra ở những người không hút thuốc. Những nghiên cứu ở châu Âu và Bắc Mỹ ghi nhận tỷ

lệ đột biến *EGFR* khoảng 17%, trong khi đó các nghiên cứu tại khu vực Đông Á ghi nhận tỷ lệ đột biến lên đến 78,8% [3], [74], [75].

Bằng việc giải trình tự gen, người ta đã xác định được rất nhiều đột biến trên phân tử *EGFR* quyết định tính đáp ứng với các thuốc ức chế Tyrosin kinase. Các đột biến nhạy cảm TKIs phổ biến bao gồm đột biến LREA (exon 19) và L858R (exon 21), một nghiên cứu thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen & Protein- Trường Đại học Y Hà Nội ghi nhận có đến 51,9% bệnh nhân có dạng đột biến LREA và 40% bệnh nhân có dạng đột biến L858R [76].

Các trường hợp đột biến *EGFR* nhạy cảm thuốc ức chế Tyrosine kinase sẽ được điều trị với các thuốc này. Một số *EGFR*- TKIs hiện được sử dụng là *erlotinib*, *gefitinib*, *afatinib*. Nhiều thử nghiệm cho thấy các *EGFR*-TKIs này giúp cải thiện thời gian sống không tiến triển so với hóa trị liệu tiêu chuẩn. Sáu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III đã so sánh TKIs với hóa trị liệu như là điều trị bước một cho UTP mang đột biến *EGFR* nhạy cảm (Bảng 1.5), và tất cả cho thấy tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống không tiến triển tốt hơn ở nhóm điều trị TKIs (có ý nghĩa thống kê), nhưng không có sự khác biệt về thời gian sống thêm. Điều này được lý giải bởi một giao thoa giữa hai phương pháp có sự kháng chéo ở những BN tái phát hoặc thất bại.

Bảng 1.3: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III so sánh hiệu quả của TKIs với hóa trị cho ung thư phổi không tế bào nhỏ có dạng đột biến EGFR nhạy cảm

Tác giả	Phương pháp điều trị	n	Tỷ lệ đáp ứng %	p	Thời gian sống không tiến triển trung bình (tháng)	p	Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	p
MAEMONDO và INOUE [77]	Gefitinib	114	73	<0.001	10.8	<0.001	27.7	0.483
	Carboplatin+ paclitaxel	114	30		5.4		26.6	
MITSUDOMI[78]	Gefitinib	86	62	<0.001	9.2	<0.0001	Không đạt	0.211
	Cisplatin+ docetaxel	86	32		6.3		30.9	
ZHOU [79]	Erlotinib	83	82	<0.001	13.1	<0.0001	22.7	NS
	Gemcitabine+ carboplatin	82	36		4.6		28.9	
ROSELL [80]	Erlotinib	86	58	<0.001	9.7	<0.0001	19.3	0.87
	Hóa trị liệu	87	15		5.2		19.5	
SEQUIST[81]	Afatinib	230	56	0.001	11.1	0.001	Không đạt	0.60
	Cisplatin+ pemetrexed	115	23		6.9		Không đạt	
WU [82]	Afatinib	242	67	<0.001	11	<0.0001	22.1	0.76
	Gemcitabine+ cisplatin	122	23		5.6		1	

*NS= không có ý nghĩa

Nghiên cứu đầu tiên được thực hiện bởi một nhóm nghiên cứu ở Đông Bắc Nhật Bản, cập nhật của một công bố trước đó về thời gian sống còn [77]. Nghiên cứu so sánh *gefitinib* với carboplatin và paclitaxel ở 228 BN được lựa chọn ngẫu nhiên. Thời gian sống trung bình là 27,7 tháng với nhóm điều trị

TKI và 26,6 tháng với nhóm hóa trị liệu (HR 0,887; $p=0.483$). Một phác đồ quản lý sau hóa trị liệu được phân tích. Thời gian sống của 186 BN được điều trị hoàn toàn bởi Platin không có sự khác biệt có ý nghĩa so với 40 BN không nhận được điều trị này. Ở nhóm điều trị *gefitinib*, 82 BN (72%) nhận được ít nhất một lộ trình điều trị tiếp theo. Trong số này, 74 BN (65%) nhận được phác đồ kết hợp 2 Platin. Đối với những người nhận được hóa trị liệu ban đầu, 109 BN (95,6%) BN nhận được một TKI cho điều trị bước hai.

Nghiên cứu thứ hai, LUX-Lung 3 [81], so sánh *afatinib* với hóa trị liệu kết hợp cisplatin và pemetrexed. Tổng số có 1269 BN được sàng lọc, trong đó 345 trường hợp có đột biến *EGFR*, chủ yếu đến từ Đông Nam Á, được lựa chọn ngẫu nhiên. Thời gian sống không tiến triển được cải thiện đáng kể với *afatinib* (HR=0,58; $p<0,001$).

Nghiên cứu thứ ba được thực hiện tại Trung Quốc và cũng so sánh *afatinib* với cisplatin và gemcitabine [82]. Kết quả ghi nhận thời gian sống không tiến triển được kéo dài đáng kể ở nhóm TKIs (HR=0,28; $p<0,0001$). Trong phân tích cộng gộp được đề cập trước đó [83], ở nhóm UTP có đột biến *EGFR*, thời gian sống không tiến triển là tốt hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng TKIs như là điều trị bước một (HR=0,43; $p<0,001$), điều trị bước hai (HR=0,34; $p<0,001$) và điều trị duy trì (HR=0,15; $p<0,001$). Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đều ghi nhận, điều trị *EGFR*-TKIs không tác động đến tổng thời gian sống thêm. Một phân tích cộng gộp khác được thực hiện so sánh *gefitinib*, *erlotinib*, *afatinib* và hóa trị liệu như là điều trị bước một cho BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa mang đột biến *EGFR* [84]. Thực tế không có một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào so sánh sự khác nhau giữa các TKIs trong chỉ định điều trị. Các tác giả khẳng định rằng, *gefitinib*, *erlotinib* và *afatinib* hiệu quả hơn hóa trị liệu về thời gian sống

không tiến triển, tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh, nhưng không làm thay đổi tổng thời gian sống thêm.

Hiện nay, các EGFR-TKIs cũng được sử dụng như một lựa chọn bước hai sau khi hóa trị liệu ban đầu cho các BN ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Không có bằng chứng cho thấy sự phối hợp EGFR-TKIs với hóa trị liệu bước đầu làm cải thiện thời gian sống thêm cho BN giai đoạn này. Nếu không có tác dụng phụ đáng kể, các EGFR-TKIs được duy trì cho đến khi BN có các dấu hiệu bệnh tiến triển. Trong bối cảnh đó, hóa trị liệu toàn thân cần thêm vào khi tiến triển và các EGFR-TKIs nên dừng lại.

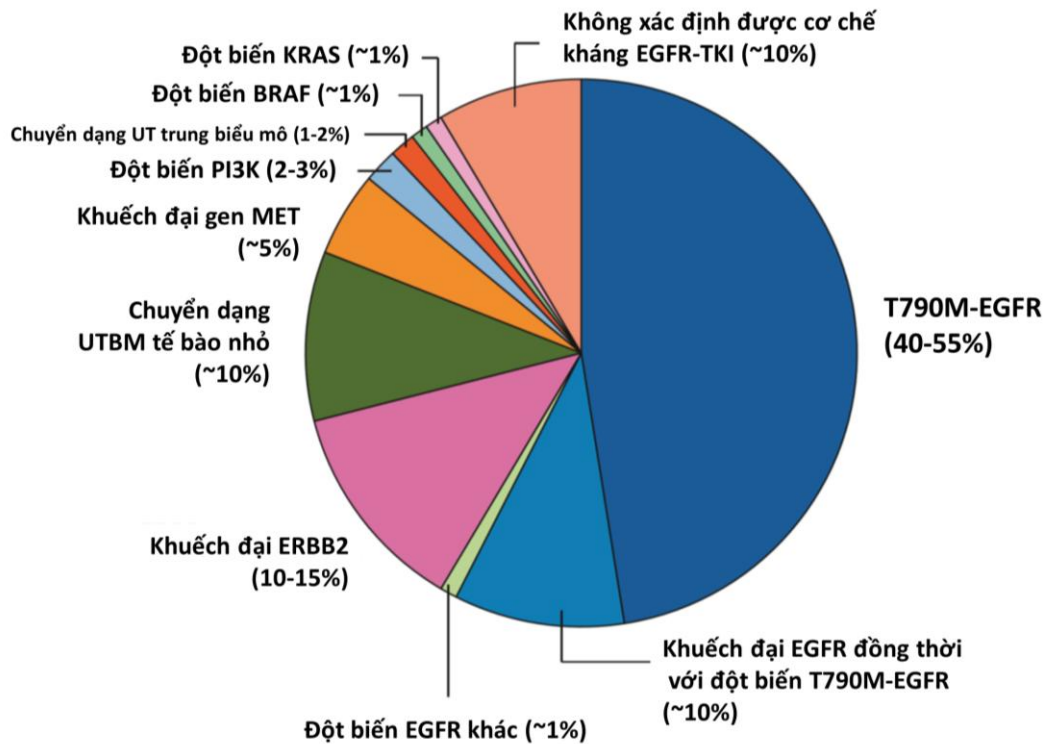
Một câu hỏi quan trọng là khi đang được điều trị TKIs mà bệnh tiến triển thì đề xuất phương pháp điều trị nào tiếp theo, hiện vẫn còn thiếu những nghiên cứu có mức độ bằng chứng cao. Các phương pháp tiếp cận khác nhau có thể thực hiện, chẳng hạn như kiểm tra xem khối u có chuyển dạng sang loại tế bào nhỏ (đòi hỏi phải sinh thiết lại) hoặc xem xét hóa trị liệu với Platin nếu BN dung nạp với hóa chất và sau đó có thể điều trị lại TKIs nếu lại có thất bại nữa của hóa trị liệu. Các lựa chọn khác bao gồm tiếp tục điều trị TKIs nếu khối u phát triển chậm, thay đổi sang TKIs khác, hoặc điều trị tại chỗ, hoặc thêm thuốc gây độc tế bào. Để hiểu được cơ chế đề kháng EGFR-TKIs, việc sinh thiết lại cần được thực hiện và xem xét tiến hành các thử nghiệm lâm sàng [85].

1.7. Tình trạng đề kháng EGFR-TKIs và nguyên nhân

Kết quả giải trình tự gen *EGFR* cho thấy, phần lớn các BN có đáp ứng tốt với thuốc đều có đột biến tại vùng tyrosine kinase của gen *EGFR* [86]. Nghiên cứu của Lynch và cộng sự cho thấy những bệnh nhân mang đột biến gen *EGFR* có tỉ lệ đáp ứng với *gefitinib* và *erlotinib* tới hơn 75% [87], [88]. Tất cả các đột biến gây hoạt hóa EGFR đều thuộc vùng bám adenosine triphosphate (ATP) của thụ thể tyrosine kinase, đây đồng thời là vị trí tương

tác của các loại thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase. Đột biến gen *EGFR* thuộc bốn exon mã hóa vùng tyrosine kinase (exon 18-21) quyết định tính nhạy cảm với thuốc điều trị đích. Những BN mang đột biến xóa đoạn nhỏ (đột biến LREA) tại exon 19, hoặc đột biến thay thế nucleotid làm thay đổi acid amin ở exon 18 và 21 (đột biến G719, L858R) thuộc nhóm có đáp ứng tốt với thuốc điều trị đích [86], [87]. Nhóm đột biến này mã hóa nên phân tử EGFR đột biến có ái lực yếu với ATP nhưng có khả năng tương tác mạnh với các thuốc như *gefitinib*, *erlotinib*; thụ thể trở nên nhạy cảm một cách đặc biệt với các thuốc điều trị đích [89]. Trong số các dạng đột biến gen *EGFR*, đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R chiếm tới gần 90%. Những BN có đột biến này đáp ứng rất tốt với EGFR-TKIs (tỷ lệ đáp ứng thuốc là 60- 80%) so với nhóm BN không được sàng lọc bằng xét nghiệm gen (10-20%) [87].

Tuy nhiên, thật đáng tiếc là những nghiên cứu này đã chỉ ra sau khoảng 12- 24 tháng điều trị, bệnh bắt đầu có dấu hiệu tiến triển trở lại ở hầu hết các bệnh nhân có đáp ứng tốt ban đầu. Thuốc điều trị đích trở nên hoàn toàn mất tác dụng với BN mang khối u đã kháng lại các EGFR-TKIs [90]. Cho đến nay, nhiều nguyên nhân gây đề kháng lại các thuốc ức chế EGFR-TKIs đã được phát hiện (*Hình 1.5*) [91].



Hình 1.5: Nguyên nhân gây kháng thuốc EGFR-TKIs

(Theo Westover và CS [91])

Nguyên nhân phổ biến nhất gây kháng lại các EGFR-TKIs được xác định là do xuất hiện đột biến tại chính phân tử EGFR, đó là đột biến T790M. Đột biến này chiếm khoảng 40-55% các trường hợp. Bên cạnh đó, một số nguyên nhân ít phổ biến hơn được xác định như là khuếch đại gen *MET*, khuếch đại gen *ERBB2*, chuyển dạng tế bào từ loại không tế bào nhỏ sang loại tế bào nhỏ, hoặc một số đột biến gen khác *KRAS*, *BRAF* [91].

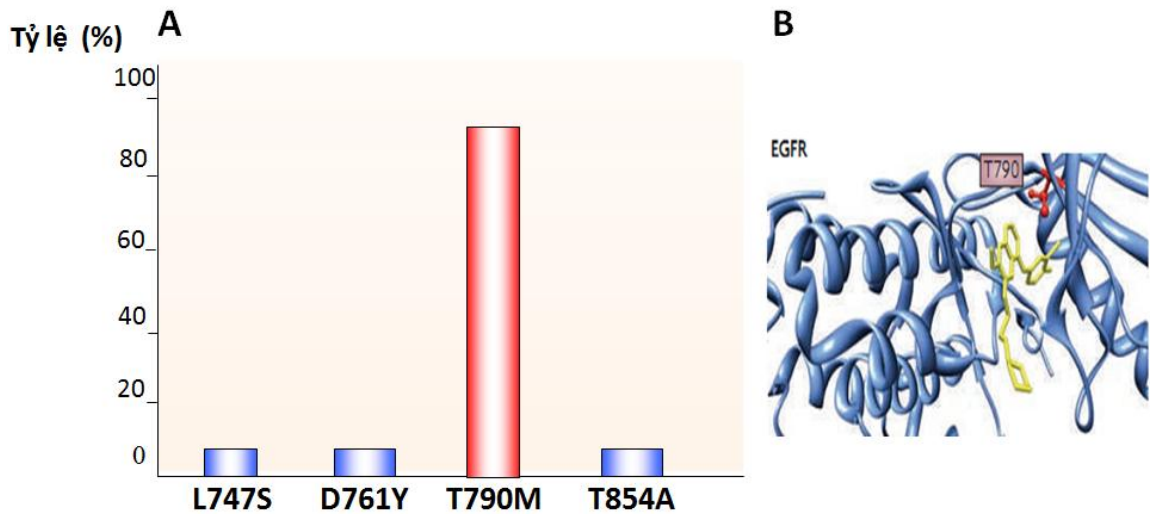
1.7.1. Các đột biến EGFR gây kháng thuốc

Cơ chế kháng thuốc điều trị đích đầu tiên ở bệnh nhân UPTKTBN được chứng minh là sự xuất hiện đột biến điểm T790M (một acid amin là Threonin ở vị trí thứ 790 bị biến đổi thành Methionin) tại exon 20 của gen *EGFR* (*EGFR-T790M*). Phát hiện này được công bố bởi hai nhóm nghiên cứu độc lập của Kobayashi và Pao năm 2005 sau khi tiến hành phân tích những bệnh

nhân mang đột biến LREA, L858R xuất hiện đề kháng sau khoảng thời gian ban đầu đáp ứng tốt với thuốc điều trị đích [92], [93]. Kết quả giải trình tự cho thấy xuất hiện thêm đột biến T790M trên mẫu sinh thiết lại của bệnh nhân bên cạnh dạng đột biến gốc.

Những nghiên cứu về cấu trúc chỉ ra rằng có nhiều điểm tương đồng giữa protein EGFR mang đột biến T790M và protein ABL1 mang đột biến T315I (bệnh nhân Lơ-xê-mi kinh dòng hạt kháng *imatinib*). Thử nghiệm *in vitro* cho thấy nồng độ *gefitinib* hoặc *erlotinib* tối thiểu để ức chế protein EGFR-T790M cao gấp 300 lần nồng độ cần thiết để ức chế protein EGFR-ΔLREA, L858R [94], [95]. Hệ quả là dòng tế bào ung thư phổi mang đột biến *EGFR-T790M* (dòng H1975) có khả năng chịu *gefitinib*, *erlotinib* tốt hơn nhiều so với dòng mang đột biến LREA (dòng H3255) và L858R (dòng HCC827). Hiện nay, có 2 cơ chế được các nhà khoa học đề xuất nhằm giải thích mối liên quan giữa đột biến T790M và tính kháng của tế bào ung thư phổi:

- Ở mức độ cấu trúc, sự thay đổi Threonin thành Methionin gây biến đổi vị trí tương tác của vùng kinase, ức chế sự bám của *erlotinib* và *gefitinib*.
- Ở góc độ tương tác giữa các phân tử sinh học, đột biến T790M khôi phục lại ái lực của vùng kinase với ATP trong khi giảm ái lực với *erlotinib* và *gefitinib* [92], [96]. Tiến hành phân tích trên số lượng lớn bệnh nhân UPTKTBN, các nhà khoa học phát hiện thấy đột biến T790M chiếm khoảng 50% trường hợp kháng thuốc sau điều trị *erlotinib* hoặc *gefitinib*, các dạng đột biến còn lại chiếm dưới 5% [93], [97] (*Hình 1.6*).



Hình 1.6: Các đột biến gen EGFR gây kháng EGFR-TKIs
(Theo Pao và cộng sự [93])

A. Tỷ lệ xuất hiện các đột biến điểm gen EGFR gây kháng thuốc điều trị đích ở bệnh nhân UPTKTBN. Trong 50% các trường hợp xuất hiện tính kháng sau điều trị đích, bệnh nhân mắc thêm đột biến điểm gen EGFR gây biến đổi cấu trúc vùng tương tác thuốc-ATP-kinase. Trong đó, dạng đột biến điểm T790M chiếm tỷ lệ 95%, các đột biến L747S, D761Y, T790M, T854A chiếm dưới 5%.

B. Cấu trúc phân tử protein EGFR-T790M.

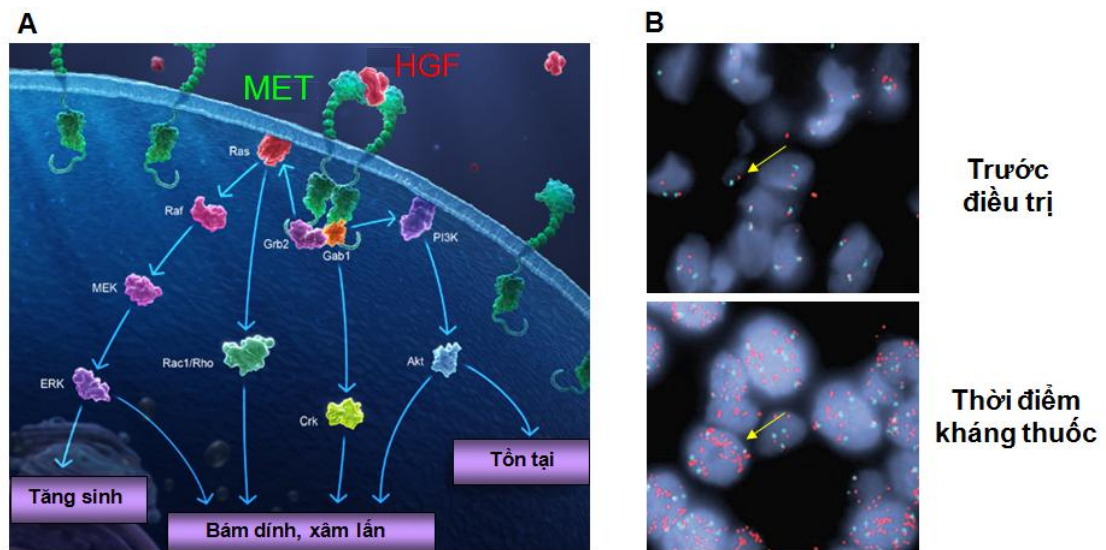
Bên cạnh đột biến T790M, 3 dạng đột biến L747S (exon 19), D761Y (exon 19) và T854A (exon 21) cũng được chứng minh gây kháng thuốc điều trị đích. Tương tự đột biến T790M, T854A nằm trong vùng tương tác thuốc và tyrosine kinase, đột biến thay thế Threonine thành Alanine làm tăng kích cỡ vùng tương tác, giảm khả năng bám của erlotinib [98]. Đột biến L747S nằm tại vị trí giao giữa vòng xoắn α và nếp gấp β_3 , gây thay đổi cấu trúc phân tử EGFR, protein EGFR luôn trong trạng thái được hoạt hóa [99]. Đáng chú ý, những nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng nồng độ tối thiểu khi sử dụng erlotinib để vượt qua tính kháng của các dạng đột biến này chỉ cao hơn gấp 3

lần so với nồng độ cần thiết cho đột biến gốc L858R [95]. Điều này gợi ý giải pháp tăng liều dùng *erlotinib* tới liều phù hợp cho những BN mang đột biến kháng thuốc D761Y, L747S, T854A mà không cần tới những thuốc mới.

1.7.2. Khuếch đại gen *MET*

Bên cạnh đột biến T790M, khuếch đại gen *MET* đã được các nhà khoa học chứng minh là một nguyên nhân gây kháng thuốc điều trị đích ở các tế bào UPTKTBN [43], [100]. Bằng việc nuôi cấy dòng tế bào ung thư HCC827 (mang đột biến LREA- nhạy cảm với thuốc điều trị đích) trong các dải nồng độ *gefitinib* từ thấp đến cao, Engelman và cộng sự đã tạo thành công dòng tế bào ung thư mới có khả năng kháng *gefitinib* ngay cả ở nồng độ cao [101]. Trong những tế bào kháng thuốc này, kết quả phân tích gen không phát hiện thấy sự có mặt của đột biến T790M, thay vào đó có sự tăng cường số bản sao gen *MET* lên gấp hàng chục lần so với dòng tế bào gốc (Hình 1.7) [102].

Gen *MET* mã hóa cho protein MET đóng vai trò là thụ thể bề mặt nhận tín hiệu từ phối tử HGF. Thông qua hoạt tính tyrosine kinase, MET gây phosphoryl hóa phân tử ERBB3, duy trì sự hoạt hóa con đường tín hiệu PI3K/Akt làm kích hoạt các quá trình xâm lấn, di căn và sinh mạch của khối u [44], [103]. Lúc này thay vì phụ thuộc vào EGFR, nguồn tín hiệu sinh trưởng của tế bào ung thư lại đến từ MET và các con đường xuôi dòng của MET. Do đó, các thuốc ức chế EGFR tyrosine kinase (*gefitinib*, *erlotinib*) không còn tác dụng trên những tế bào mang khuếch đại gen *MET*.



Hình 1.5: Khuếch đại gen MET gây kháng EGFR-TKIs
(Theo Turke và cộng sự [102])

A. Con đường tín hiệu MET trong tế bào UPTKTBN. Sau khi nhận tín hiệu từ phối tử HGF ở môi trường ngoại bào, hoạt tính tyrosine kinase của MET được kích hoạt thực hiện sự truyền tín hiệu tới các phân tử protein xuôi dòng như ERK, RAC1, AKT duy trì các quá trình tăng sinh, phát triển, xâm lấn của tế bào ung thư.

B. Hình ảnh FISH phân tích số lượng bản sao gen MET ở mẫu bệnh nhân trước và sau khi kháng gefitinib. Số lượng các chấm đỏ (gen MET) tăng đột biến, nhiều hơn gấp hàng chục lần ở các tế bào kháng thuốc điều trị đích.

Tuy nhiên, khi tiến hành ức chế MET bằng công nghệ RNAi, các tế bào ung thư này lại trở nên nhạy cảm với gefitinib [104]. Kết quả phân tích gen MET trên 18 mẫu BN kháng thuốc bằng kỹ thuật quantitative PCR và FISH cho thấy gen MET bị khuếch đại trong 4 trường hợp (22%), đột biến T790M xuất hiện trong 10 trường hợp (55%). Nghiên cứu của Turke và cộng sự trên 27 BN kháng gefitinib/erlotinib sử dụng kỹ thuật FISH và giải trình tự cho thấy: đột biến T790M chiếm 55%, khuếch đại gen MET chiếm 15% [102].

Tổng hợp các nghiên cứu phát hiện khuếch đại gen MET ở các bệnh nhân UPTKTBN kháng EGFR-TKIs chỉ ra rằng, khuếch đại gen MET là cơ chế gây kháng thuốc điều trị đích ở khoảng 20% BN UTPKTBN và là đích

tác động cần được hướng đến từ những thuốc điều trị đích thế hệ 2 [105]. Trên mô hình thử nghiệm tiền lâm sàng, sự kết hợp giữa 2 loại thuốc ức chế *EGFR* và *MET* cho kết quả tốt hơn khi sử dụng riêng từng loại [105]. Thử nghiệm lâm sàng NCT01244191 đã so sánh hiệu quả điều trị trên 2 nhóm bệnh nhân UTPKTBN: Nhóm được điều trị kết hợp *erlotinib* và ARQ 197, chất ức chế *MET* (n= 84) và nhóm đơn trị liệu với *erlotinib* (n= 83). Thời gian bệnh không tiến triển ở nhóm sử dụng phác đồ kết hợp *erlotinib* + ARQ 197 đạt 16,1 tuần so với 9,7 tuần ở nhóm chỉ sử dụng *erlotinib* (HR= 0,68; 95% CI 0,47-0,95; p < 0.05) [106]. Từ kết quả này, chiến lược điều trị kết hợp *erlotinib* + ARQ 197 được coi như giải pháp hứa hẹn giúp vượt qua tình trạng kháng thuốc ức chế Tyrosine kinase ở bệnh nhân UTPKTBN. Hiện tại, thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của phác đồ kết hợp *erlotinib* + ARQ 197 đã bước sang pha III. Vì một nửa trường hợp bệnh nhân có khuếch đại gen *MET* cũng mang đột biến T790M, do đó trong tương lai giải pháp tổng thể để giải quyết tính kháng của tế bào ung thư phổi là sự kết hợp EGFR-TKIs với thuốc có khả năng ức chế đồng thời *MET* và T790M [105], [106].

1.7.3. Một số nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs khác

Gần đây, khuếch đại gen *ERBB2*, một gen mã hóa cho thành viên gia đình *ERBB HER2* được phát hiện ở một số BN UTP kháng lại EGFR-TKIs. Nghiên cứu của Takezawa và cộng sự ghi nhận có khoảng 10% trường hợp kháng lại EGFR-TKIs có xuất hiện khuếch đại gen *ERBB2* [107]. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có liệu pháp điều trị nào nhắm tới đích HER2 được phê duyệt cho bệnh nhân UTP đề kháng EGFR-TKIs do khuếch đại *ERBB2*, cũng chưa có đủ dữ liệu để đề xuất những BN này có được hưởng lợi từ các liệu pháp nhắm vào *HER2* hay không [91].

Việc chuyển dạng đặc tính của khối u gần đây cũng được xác nhận là một nguyên nhân đề kháng lại các EGFR-TKIs [91]. Các đặc điểm hình thái của tế bào UTP bị chuyển đổi từ dạng không tế bào nhỏ sang dạng tế bào nhỏ, hoặc chuyển đổi từ dạng ung thư biểu mô sang trung mô, do đó không đáp ứng với các thuốc điều trị đích ban đầu. Những báo cáo gần đây ghi nhận các chuyển dạng tế bào ung thư gây đề kháng EGFR-TKIs lên đến 10% các trường hợp [91], [108], [109]. Với những BN này, chỉ có sinh thiết lại bệnh phẩm ung thư mới mang lại chẩn đoán chính xác, còn các phương pháp khác không xác định được. Nếu nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs là do chuyển dạng tế bào, các phương pháp hóa trị liệu phù hợp sẽ được chỉ định [91].

Một số nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs khác được ghi nhận, bao gồm đột biến *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*, khuếch đại *CRKL* và tăng cường hoạt hóa *AXL* [91]. Tuy nhiên, các đột biến này xuất hiện với tỷ lệ thấp và hiện nay cũng chưa có bằng chứng nào về các thuốc điều trị đích có hiệu quả với những đột biến này.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi lựa chọn được 66 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư phổi không tế bào nhỏ mang đột biến gen *EGFR* nhạy cảm TKIs, được điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase (*erlotinib* hoặc *gefitinib*), được đánh giá bệnh đáp ứng hoặc ổn định ít nhất trong vòng 6 tháng, sau đó bệnh tiến triển.

Cụ thể, 66 bệnh nhân nghiên cứu bao gồm 33 bệnh nhân tại Bệnh viện Bạch Mai, 22 bệnh nhân tại Bệnh viện K Trung ương và 11 bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa trên bằng chứng mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới
- Bệnh nhân được quản lý điều trị tại Bệnh viện K Trung ương, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu- Bệnh viện Bạch Mai và Khoa Hô hấp- Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong khoảng thời gian từ tháng 6/2014 đến tháng 6/2019.
- Đáp ứng được các tiêu chuẩn của Hội ung thư học lâm sàng Hoa Kỳ đưa ra để đánh giá sự kháng thuốc ức chế Tyrosine kinase cho ung thư phổi không tế bào nhỏ [110]:
 - + Được chẩn đoán xác định là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn không phẫu thuật, mang đột biến gen *EGFR* nhạy cảm thuốc ức chế tyrosine kinase.

- + Được điều trị thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 (*erlotinib* hoặc *gefitinib*)
- + Có đáp ứng hoặc ổn định trong vòng ít nhất 6 tháng
- + Tôn thương tiến triển hoặc xuất hiện các tôn thương mới mặc dù vẫn đang điều trị với *erlotinib* hoặc *gefitinib*
- + Không điều trị hóa chất toàn thân trong khoảng thời gian giữa kết thúc điều trị *erlotinib* hoặc *gefitinib* với bắt đầu một điều trị mới.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân ung thư phổi đang điều trị thuốc ức chế Tyrosine kinase nhưng không được xác định có đột biến gen *EGFR* nhạy cảm TKIs.
- Bệnh nhân không được đánh giá là ổn định bệnh hoặc đáp ứng điều trị sau ít nhất 6 tháng điều trị thuốc ức chế Tyrosine kinase.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh, tiền cứu

2.2.2. Cách thức tiến hành

2.2.2.1. *Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR tại thời điểm trước điều trị TKIs và khi bệnh tiến triển*

Các bệnh nhân sẽ được khai thác các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu (*phụ lục I*), bao gồm:

❖ **Các thông tin chung:**

- Tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ.

❖ **Các đặc điểm lâm sàng**

- Các triệu chứng hô hấp: ho, khạc đờm, ho ra máu, đau ngực, khó thở
- Các triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, gầy sút cân, hạch ngoại vi
- Đánh giá điểm thể trạng theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới

Bảng 2.1: Đánh giá toàn trạng dựa theo tiêu chuẩn của TCYTTG

Bậc 0 (PS0)	Hoạt động bình thường
Bậc 1 (PS1)	Mệt, hoạt động bị hạn chế ít
Bậc 2 (PS2)	Nằm tại giường dưới 50% thời gian ban ngày
Bậc 3 (PS3)	Nằm tại giường trên 50% thời gian ban ngày
Bậc 4 (PS4)	Nằm liệt giường

- Các triệu chứng liên quan đến sự xâm lấn, lan tỏa tại chỗ của u: khàn tiếng, nuốt nghẹn, nấc, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên, hội chứng Pancoast Tobias.
- Những biểu hiện của ung thư di căn: đau đầu, đau bụng, đau xương khớp, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim,...
- Các hội chứng cận ung thư.
- Tiền sử gia đình: ông, bà, bố, mẹ, anh, chị, em, con mắc UTP.
- Tiền sử bản thân:
 - + Hút thuốc lá, thuốc lào.

- + Ảnh hưởng của môi trường, tiếp xúc chất độc hại.
- + Tiền sử có các bệnh đồng mắc: bệnh lý hô hấp (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen, lao phổi,...); bệnh tim mạch (tăng huyết áp, bệnh mạch vành, rối loạn nhịp tim); các rối loạn chuyển hóa

❖ **Các đặc điểm cận lâm sàng:**

- Mô tả vị trí, kích thước, số lượng và các đặc điểm hình thái, tính chất xâm lấn của u trên hình ảnh XQ lồng ngực tiêu chuẩn và hình ảnh CLVT lồng ngực có tiêm thuốc cản quang.
- Kết quả chẩn đoán mô bệnh học: áp dụng theo hệ thống phân loại mô bệnh học của TCYTTG đưa ra năm 2015 cho các khối u phổi, màng phổi [51] (**phụ lục 2**)
- Chẩn đoán giai đoạn TNM: Bệnh nhân có thể được chụp PET-CT hoặc cộng hưởng từ toàn thân hoặc tối thiểu là cộng hưởng từ não, xạ hình xương toàn thân và siêu âm ổ bụng để đánh giá các tổn thương di căn xa trong ung thư phổi. Đánh giá giai đoạn ung thư dựa vào hệ thống phân loại TNM cho UTP lần thứ 8 năm 2018 [54] (**phụ lục 3**).
- Kết quả phân tích đột biến gen *EGFR* trước điều trị (được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Gen & Protein - Trường Đại học Y Hà Nội hoặc các labo y sinh học phân tử của các bệnh viện tham gia nghiên cứu: Bệnh viện K Trung ương, Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108), bao gồm các đột biến đã được công bố là nhạy cảm với các EGFR- TKIs:
 - + Đột biến LREA exon 19
 - + Đột biến L858R exon 21
 - + Đột biến G719S exon 28
 - + Đột biến lặp đoạn exon 20

+ Đột biến thêm đoạn exon 20

2.2.2.2. Xác định tình trạng kháng thuốc ức chế tyrosine kinase ở bệnh nhân ung thư phổi mang đột biến gen EGFR

- ❖ Đánh giá thời gian xuất hiện tình trạng kháng thuốc EGFR-TKIs (từ khi bắt đầu điều trị EGFR-TKIs đến khi bệnh tiến triển): sử dụng tiêu chuẩn RECIST [111] để đánh giá sự đáp ứng điều trị của các khối u:

Bảng 2.2: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị của khối u
(*RECIST- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)

Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Khối u không còn
Đáp ứng một phần (PR)	Giảm $\geq 30\%$ đường kính lớn nhất của khối u
Ổn định (SD)	Giảm $< 30\%$ đường kính lớn nhất của khối u, hoặc: Tăng $< 20\%$ đường kính lớn nhất của khối u
Tiến triển (PD)	Tăng $\geq 20\%$ đường kính lớn nhất của khối u

- ❖ Phân tích 1 số yếu tố lâm sàng có khả năng ảnh hưởng đến đáp ứng với các thuốc EGFR-TKIs: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, tổn thương mô bệnh học, tình trạng đột biến gen nhạy cảm TKIs
- ❖ Thực hiện lấy mẫu bệnh phẩm ung thư tại thời điểm kháng thuốc EGFR-TKIs đối với các bệnh nhân nghi ngờ kháng với các thuốc ức chế Tyrosine kinase theo tiêu chuẩn của Hội ung thư học lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) năm 2009 [110]. Việc lấy mẫu bệnh phẩm ở vị trí nào phụ thuộc

vào từng cá thể người bệnh, thông thường chúng tôi lựa chọn phương pháp đơn giản nhất để tiếp cận được mẫu bệnh phẩm ung thư, có thể là:

- + Sinh thiết phổi lại dưới hướng dẫn của CLVT hoặc nội soi phế quản
- + Sinh thiết hạch ngoại vi
- + Sinh thiết tổn thương di căn khác: gan, xương, thân đốt sống,...
- + Xét nghiệm khối tế bào các dịch di căn ung thư (màng phổi, màng tim...)

Lấy mẫu bệnh phẩm ung thư được tiến hành tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện K Trung ương và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Bệnh phẩm được xử lý và đọc kết quả tại khoa Giải phẫu bệnh của các bệnh viện trên và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

- ❖ Phân tích gen phát hiện các bất thường liên quan đến tình trạng kháng thuốc ức chế EGFR Tyrosine kinase được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Gen & Protein - Trường Đại học Y Hà Nội, bao gồm:

a. *Xác định đột biến kháng thuốc trên EGFR bằng kỹ thuật Scorpions ARMS real-time PCR*

- Quy trình đánh giá nồng độ DNA tối ưu với cặp mỗi gen nội chuẩn GAPDH sử dụng kỹ thuật Scorpions ARMS

Sử dụng gen nội chuẩn nhằm kiểm tra chất lượng DNA sau khi tách chiết đồng thời đánh giá nồng độ DNA cho mỗi phản ứng, từ đó chọn nồng độ DNA cho vào mỗi phản ứng thích hợp.

- + Chuẩn bị phản ứng realtime PCR: Chuẩn bị trên khay lạnh

Bảng 2.3: Thành phần và điều kiện phản ứng PCR

TT	Thành phần	Thể tích		
		μL	μL	μL
1	Master mix đối chứng	19,5	19,5	19,5
2	Taq DNA polymerase	0,5	0,5	0,5
3	DNA khuôn:			
3.1	DNA đối chứng dương	5,0		
3.2	Đối chứng âm: Nước		5,0	
3.3	DNA bệnh nhân			5,0
	Tổng thể tích	25	25	25

+ Cài đặt chương trình cho máy realtime PCR:

- Bật máy realtime PCR, nhất là đèn của đầu đọc realtime ít nhất 15 phút trước khi chạy chương trình. Bật máy tính và chờ cho máy tính khởi động xong, gọi chương trình realtime PCR lên. Phải kiểm tra chắc chắn máy realtime PCR và máy tính đã kết nối với nhau.
- Chọn chức năng chờ cho đến khi “Heat lid” đạt 105°C thì chương trình luân nhiệt mới bắt đầu.
- Cài đặt vị trí mẫu “Plate setup” trên phần mềm đúng với vị trí mẫu đã đặt trên máy realtime PCR.
- Với mẫu: Chọn loại mẫu là “Unknown”. Đặt tên hoặc số tương ứng với ký hiệu của mẫu.
- Với chứng dương và âm: Đặt tên “Chứng dương”, “Chứng âm” tương ứng.

- Chọn màu “FAM” và “HEX” cho mẫu, chứng dương và chứng âm.
- Cài đặt chương trình “Protocol” cho máy realtime PCR hoạt động:
1 chu kỳ: 95°C-4 phút; 40 chu kỳ: 95°C-30 giây, 60°C-1 phút (chọn đọc kết quả tại bước này), giữ mẫu ở 15°C.

+ Cách phân tích kết quả kiểm tra chứng nội chuẩn:

- Sau khi kết thúc quá trình realtime PCR, chuyển sang chế độ “Analysis” để phân tích kết quả.
- Phân tích chứng dương và âm: Chọn màu FAM để phân tích kết quả, chứng dương (PC) phải cho tín hiệu rõ ràng và có giá trị Ct đạt 26,26- 30,95. Chứng âm phải chắc chắn rằng không bị ngoại nhiễm tức là không cho tín hiệu.
- Phân tích mẫu: Chọn màu FAM để phân tích kết quả:
 - Mẫu cho tín hiệu Ct từ 26,26-30,95: mẫu đạt yêu cầu để thực hiện phản ứng với các môi đột biến.
 - Mẫu cho tín hiệu Ct từ 30,69-37,00: Mẫu cho tín hiệu yếu có thể có thể làm cho đột biến không thể phát hiện. Trường hợp này phải tăng thêm lượng DNA khuôn bằng cách cho gấp đôi lượng DNA sẽ cho tín hiệu giảm 1 chu kỳ.
 - Mẫu cho tín hiệu Ct từ 37,00-40,00: Kết quả cho tín hiệu quá yếu chứng tỏ chỉ có một vài DNA được khuếch đại. Không thể phát hiện được đột biến nếu các DNA được khuếch đại đó không phải hầu hết là DNA mang đột biến. Trường hợp này phải tách chiết DNA lại.
 - Mẫu cho tín hiệu Ct < 23.00: trường hợp này phải tiến hành pha loãng DNA đưa kết quả tín hiệu về 26,69-30,95 bằng cách cứ pha loãng ½ lượng DNA thì sẽ cho tín hiệu tăng lên 1 chu kỳ.

- + DNA khuôn lần lượt là:
 - Chứng dương (PC): là DNA đã xác định có các đột biến trên khi chạy với cặp mỗi đột biến sẽ cho kết quả dương tính được pha ở nồng độ thích hợp
 - Chứng âm (NC): là nước PCR không chứa DNA khi chạy với các cặp mỗi đột biến cho kết quả âm tính
- + Trộn đều các thành phần sau đó ly tâm nhẹ cho toàn bộ dịch xuống đáy ống
- + Đặt mẫu vào máy realtime PCR đã được cài đặt sẵn chương trình chạy
- + Cài đặt chương trình cho máy realtime PCR:
 - Bật máy realtime PCR, nhất là đèn của đầu đọc realtime ít nhất 15 phút trước khi chạy chương trình. Bật máy tính và chờ cho máy tính khởi động xong, gọi chương trình realtime PCR lên. Phải kiểm tra chắc chắn máy realtime PCR và máy tính đã kết nối với nhau (xem HDSD máy realtime PCR).
 - Chọn chức năng chờ cho đến khi “Heat lid” đạt 105°C thì chương trình luân nhiệt mới bắt đầu.
 - Cài đặt vị trí mẫu “Plate setup” trên phần mềm đúng với vị trí mẫu đã đặt trên máy realtime PCR.
 - Với mẫu: Chọn loại mẫu là “Unknown”. Đặt tên hoặc số tương ứng với ký hiệu của mẫu.
 - Với chứng dương và âm: Đặt tên “Chứng dương”, “Chứng Âm” tương ứng.
 - Chọn màu “FAM” và “HEX” cho mẫu, chứng dương và chứng âm.

- Cài đặt chương trình “Protocol” cho máy realtime PCR hoạt động: 1 chu kỳ: 95°C-4phút; 40 chu kỳ: 95°C-30 giây, 60°C-1 phút (chọn đọc kết quả tại bước này), giữ mẫu ở 15°C

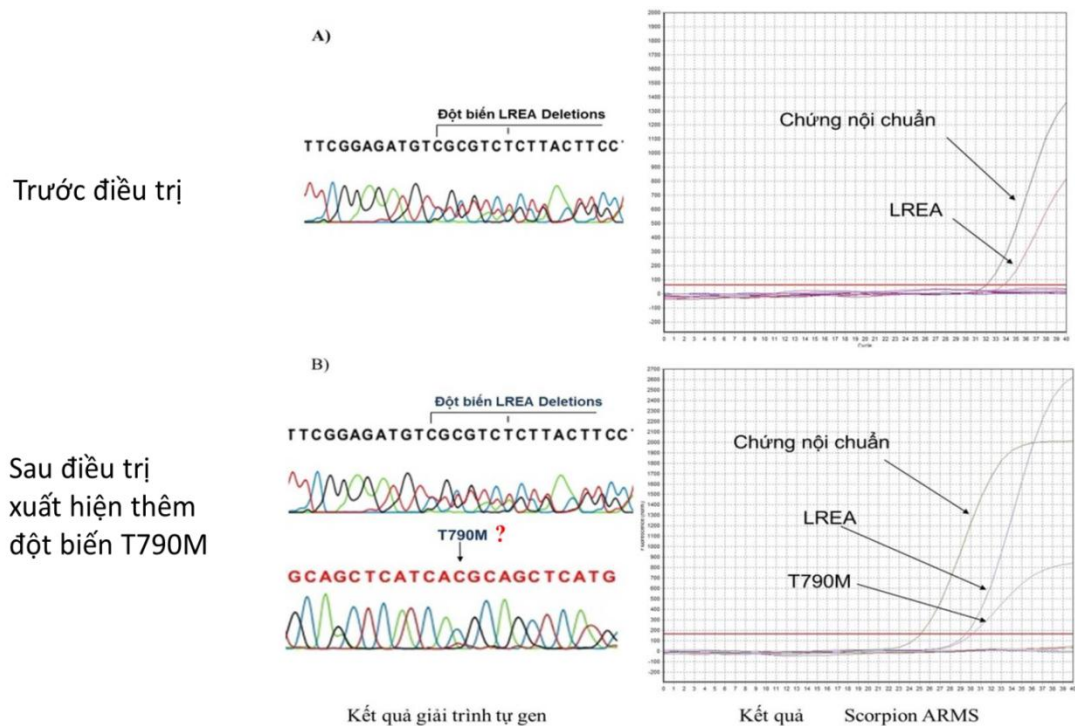
+ Cách phân tích kết quả real-time với các môi đột biến:

- Sau khi kết thúc quá trình realtime PCR, chuyển sang chế độ “Analysis” để phân tích kết quả.
- Phân tích chứng dương và âm: Chọn màu FAM để phân tích kết quả, chứng dương (PC) với các môi đột biến phải cho tín hiệu rõ ràng và có giá trị Ct đạt 26,26- 30,95. Chứng âm phải chắc chắn rằng không bị ngoại nhiễm tức là cho tín hiệu không vượt qua tín hiệu nền.
- Phân tích mẫu: Chọn màu FAM để phân tích kết quả:
 - Mẫu chạy với môi đột biến cho kết quả là đường biểu diễn tín hiệu âm tính (không vượt qua tín hiệu nền). Mẫu này không có đột biến với môi tương ứng.
 - Mẫu chạy với môi đột biến cho kết quả là đường biểu diễn tín hiệu dương tính (vượt qua tín hiệu nền), tiến hành tính toán giá trị ΔCt theo công thức: $Ct \text{ đột biến} - Ct \text{ chứng} = \Delta Ct$. So sánh giá trị ΔCt với giá trị ngưỡng “Cut-off” (Bảng 2.5). Nếu mẫu có giá trị ΔCt thấp hơn hoặc bằng giá trị “cutoff” thì mẫu đó được coi là (+) với đột biến đó, còn nếu mẫu có giá trị ΔCt cao hơn giá trị “Cut-off” thì mẫu đó được coi là (-) với đột biến đó hoặc ngoài giới hạn phát hiện của kit.

Bảng 2.5: Giá trị cut-off của gen EGFR

Gen EGFR	
Đột biến	Giá trị cut-off ΔCt
T790M	6,38
LREA	9,06
L858R	8,58
L861Q	9,26
G719X	9,32
S768I	9,26
Thêm đoạn exon 20	7,91

- Kết quả phân tích đột biến *EGFR* bằng kỹ thuật Scorpions ARMS real-time PCR:

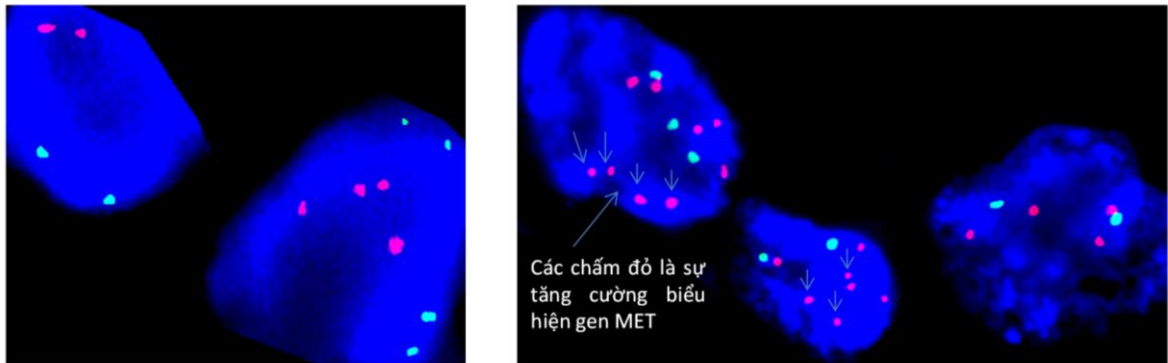


Hình 2.1: Phân tích đột biến *EGFR* bằng kỹ thuật Scorpions ARMS real-time PCR trước và sau điều trị *EGFR*-TKIs

b. Xác định mức độ khuếch đại gen MET bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ FISH

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ FISH được thực hiện để xác định sự gia tăng mức độ biểu hiện của gen *MET* gây ra tình trạng kháng thuốc điều trị đích ở bệnh nhân ung thư phổi trong trường hợp mẫu bệnh phẩm là mẫu mô đúc parafin hay khi cần đánh giá sự phân bố của các gen này trong tế bào và mô. Nghiên cứu sử dụng mẫu dò đánh dấu huỳnh quang của hãng Empiregenomics- Hoa Kỳ.

- Các tế bào và mẫu mô ung thư được cố định xử lý bằng các phương pháp mô học (cố định, khử nước, tẩm parafin...) sau đó cắt thành những lát mỏng (7-10 μ m) và trải lên lam kính.
- Các lam kính sau đó được rửa, xử lý bằng enzym protease để loại bỏ protein, sau đó làm biến tính DNA bằng dung dịch formamide 70% và loại bỏ nước bằng cồn.
- Thực hiện lai với mẫu dò DNA đặc hiệu đã đánh dấu huỳnh quang, lam kính sau đó được ủ qua đêm ở nhiệt độ 37°C.
- Rửa mẫu để loại bỏ các mẫu dò không được lai và xác định kết quả dưới kính hiển vi huỳnh quang có bộ phận lọc, đèn cao áp chuyên biệt.
- Dựa vào màu sắc chỉ điểm của cặp mồi để đọc kết quả tương ứng. Xác định mật độ tín hiệu tương ứng với số lượng tế bào để đánh giá sự khuếch đại gen *MET*. Cụ thể, probe đặc hiệu cho gen *MET* được đánh dấu huỳnh quang sẽ cho tín hiệu màu đỏ. Mẫu được xác định có tăng cường khuếch đại gen *MET* khi kết quả có hơn một tín hiệu màu đỏ được xác định trên một tế bào.



A. Bệnh nhân trước điều trị

B. Bệnh nhân sau điều trị có khuếch đại gen MET

Hình 2.2: Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ FISH phát hiện khuếch đại gen MET

- ❖ Phân tích 1 số yếu tố lâm sàng có khả năng ảnh hưởng đến sự xuất hiện đột biến EGFR-T790M và khuếch đại gen *MET* gây nên tình trạng đề kháng EGFR-TKIs: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, tổn thương mô bệnh.

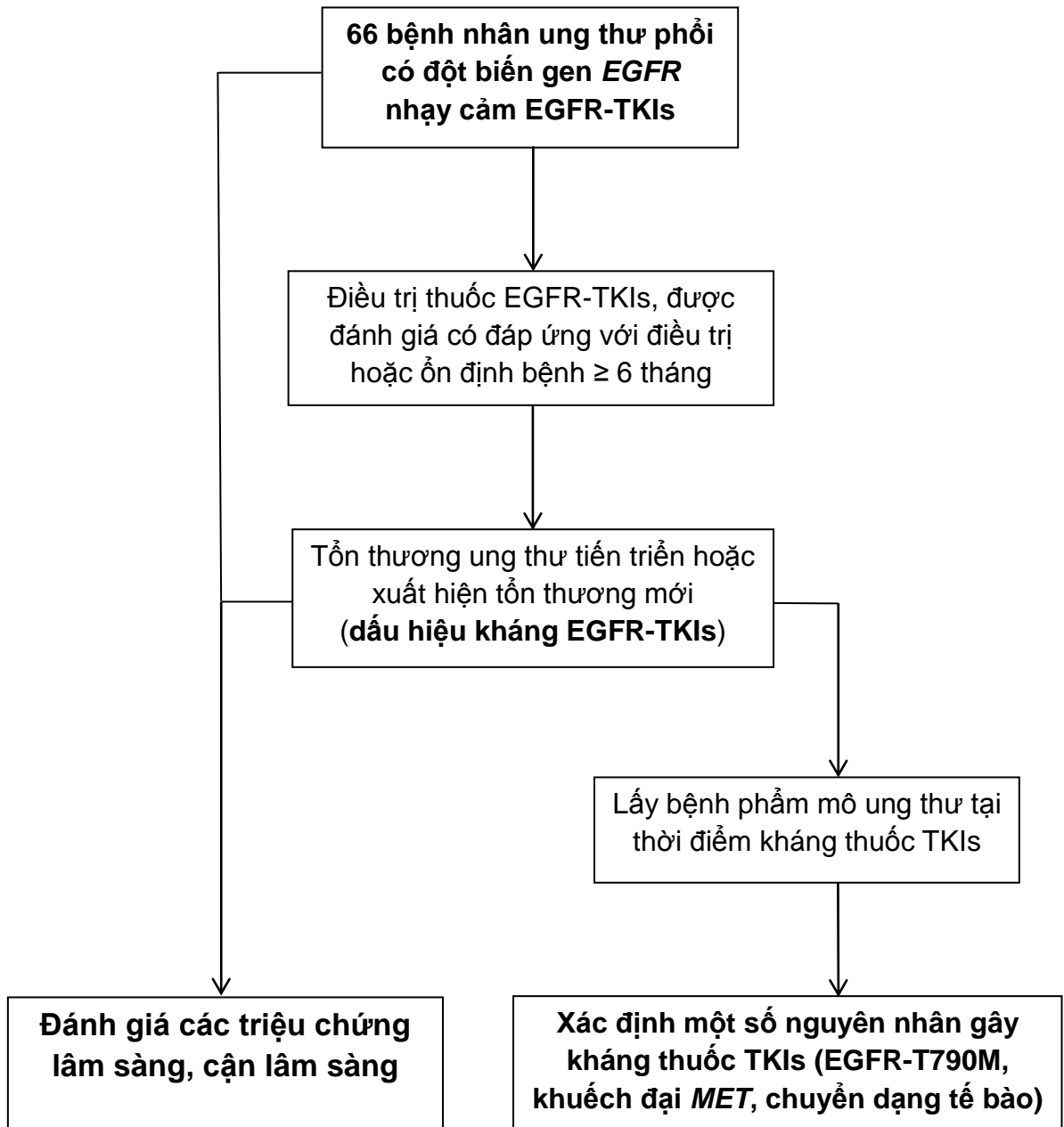
2.3. Phương pháp xử lý thống kê

- Quản lý, phân tích thông tin và xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.
- Sử dụng các thuật toán thống kê: mô tả tỷ lệ, trung bình; so sánh tỷ lệ; phân tích sống còn.
- Mức xác suất $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các đối tượng tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và có quyền rút lui khỏi nghiên cứu.
- Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo bí mật.
- Các kỹ thuật, thao tác liên quan đến bệnh nhân được bảo đảm đúng chuyên môn.
- Đề tài nghiên cứu được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học chứ không vì mục đích nào khác.
- Việc thực hiện nghiên cứu này được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức, Trường Đại học Y Hà Nội.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

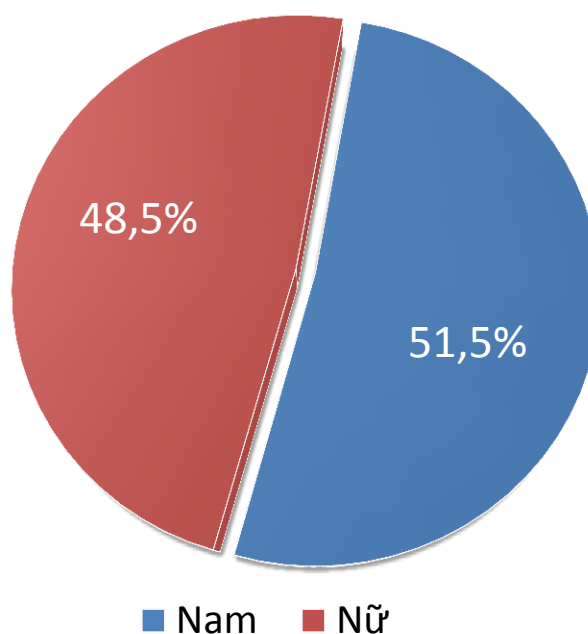
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 66 BN ung thư phổi có đột biến *EGFR*, được điều trị với thuốc EGFR-TKIs, sau đó xuất hiện tình trạng đề kháng EGFR-TKIs, chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen *EGFR* trước điều trị EGFR-TKIs và khi bệnh tiến triển

3.1.1. Đặc điểm chung

3.1.1.1. Giới tính

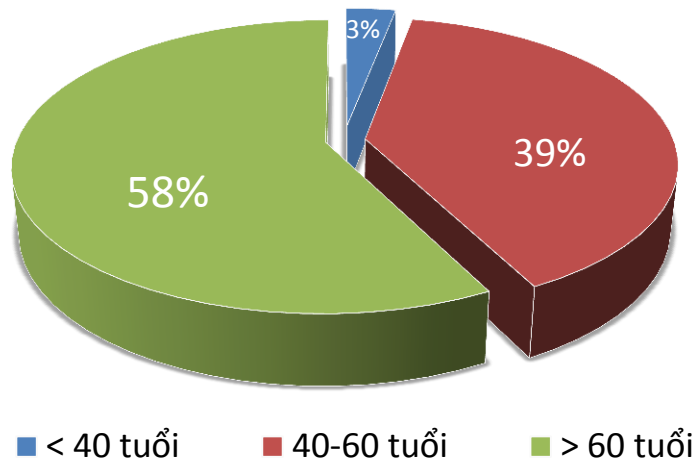


Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới (n=66)

Nhận xét:

- Nghiên cứu ghi nhận có 32/66 BN nữ giới (48,5%) và 34/66 BN nam giới (51,1%).
- Tỷ lệ nam so với nữ xấp xỉ 1:1

3.1.1.2. Tuổi mắc bệnh



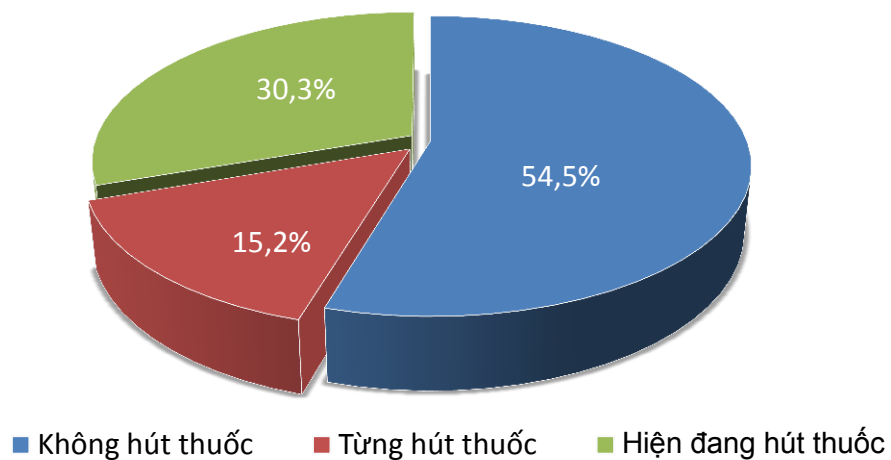
Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo tuổi (n=66)

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,6 \pm 10,7$ tuổi.
- Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 80 tuổi.
- Nghiên cứu ghi nhận 3% BN có độ tuổi dưới 40 tuổi và 42% BN có độ tuổi ≤ 60 tuổi.

3.1.2. Một số yếu tố nguy cơ

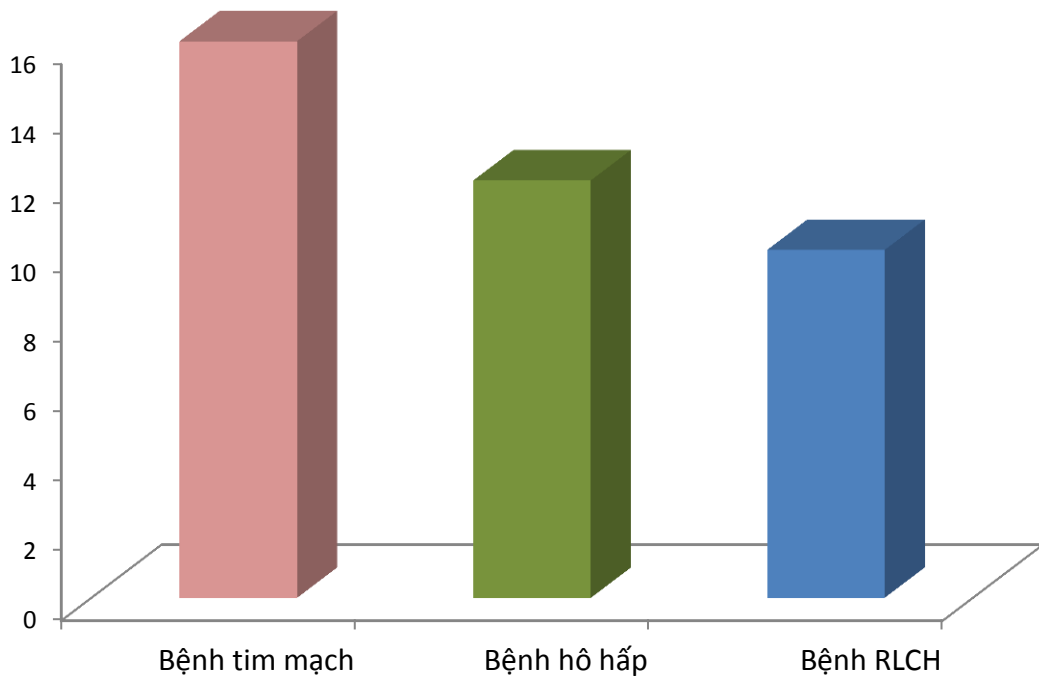
3.1.2.1. Thuốc lá



Biểu đồ 3.3: Hút thuốc và ung thư phổi (n=66)

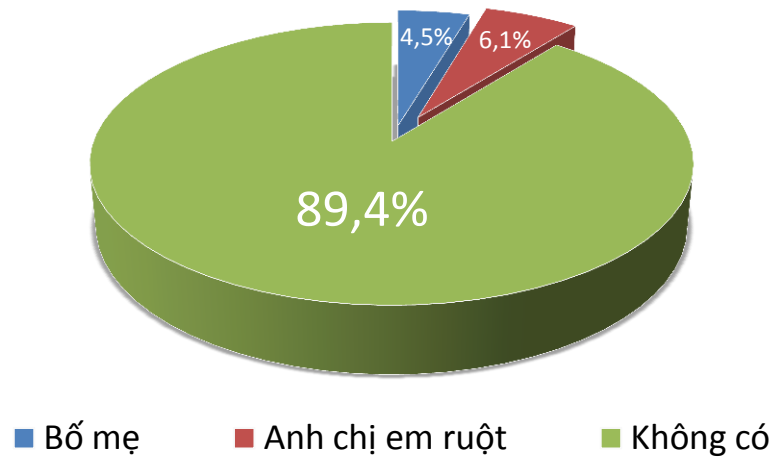
Nhận xét:

- 36/66 (54,5%) BN không hút thuốc trong đó có 32 BN nữ giới.
- 30/66 (44,5%) BN hút thuốc trong đó 30,3% BN hiện đang hút thuốc.

3.1.2.2. Bệnh đồng mắc**Biểu đồ 3.4: Các bệnh đồng mắc và ung thư phổi (n=66)****Nhận xét:**

- 16/66 (24,2%) BN có các bệnh lý tim mạch đồng mắc.
- 12/66 (18,2%) BN có các bệnh lý hô hấp đồng mắc.
- 10/66 (15,2%) BN có các bệnh lý rối loạn chuyển hóa đồng mắc.

3.1.2.3. Yếu tố gia đình



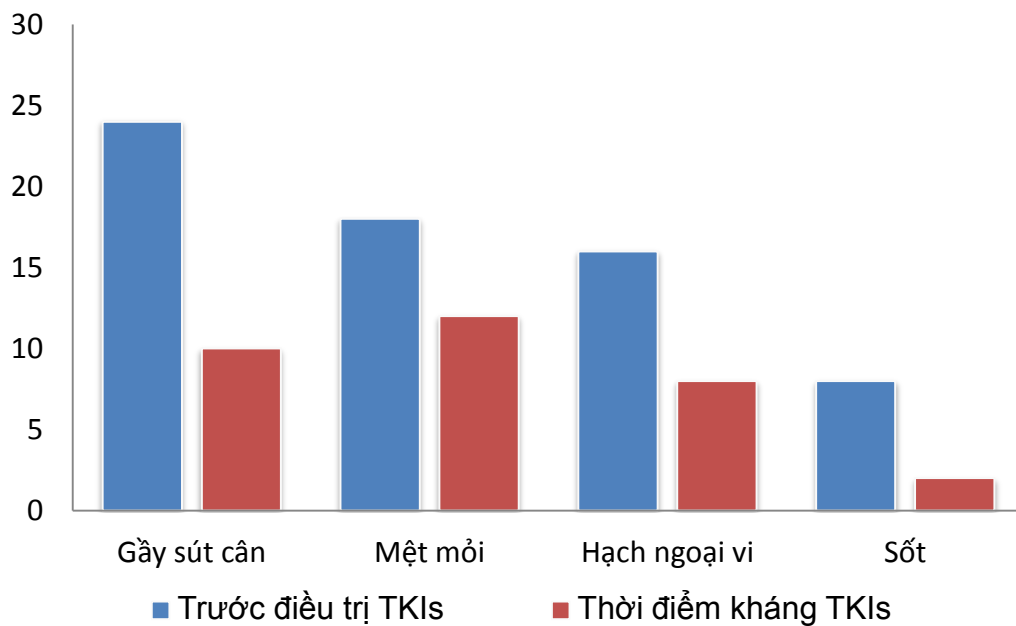
Biểu đồ 3.5: Tiền sử gia đình liên quan đến ung thư phổi (n=66)

Nhận xét:

- 3/66 (4,5%) BN có bố mẹ đẻ mắc ung thư.
- 4/66 (6,1%) BN có anh chị em ruột mắc ung thư.

3.1.3. Triệu chứng lâm sàng

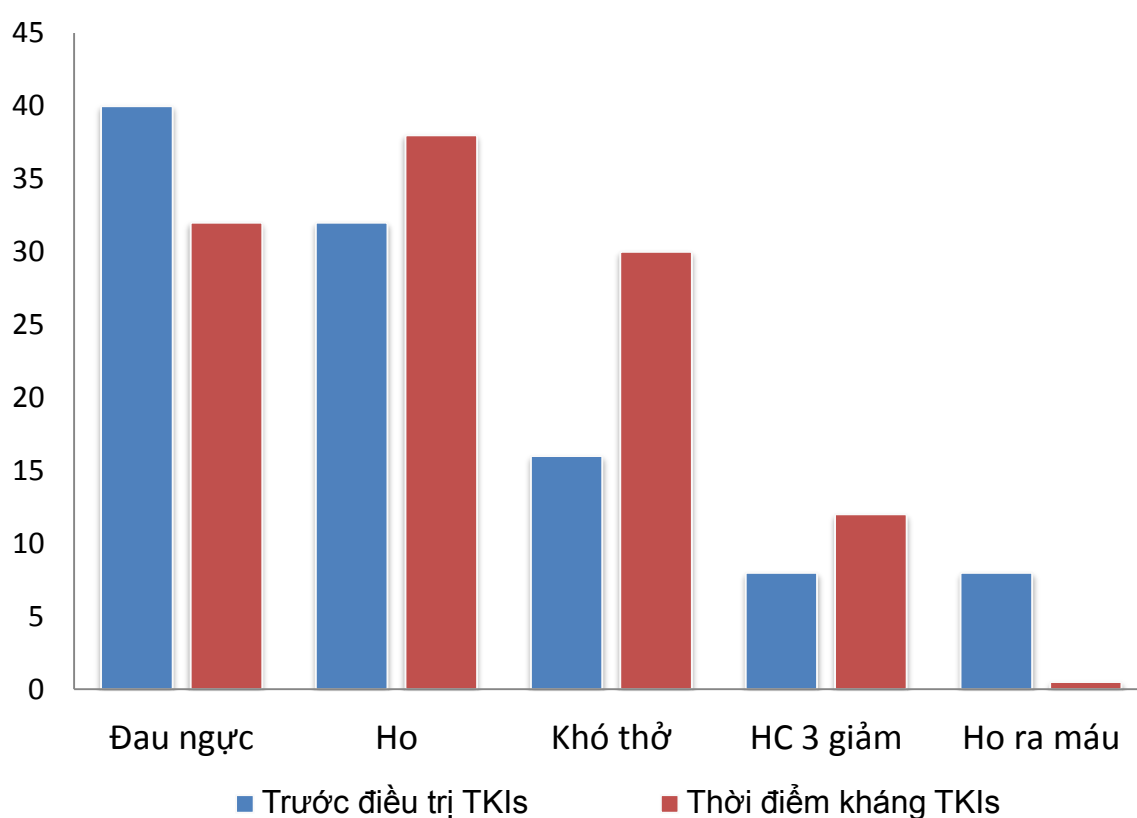
3.1.3.1. Triệu chứng toàn thân



Biểu đồ 3.6: Các triệu chứng toàn thân (n=66)

Nhận xét:

- Gây sút cân và mệt mỏi là triệu chứng toàn thân thường gặp nhất tại thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs và tại cả thời điểm kháng thuốc.
- Nhìn chung, các dấu hiệu tại thời điểm kháng thuốc có tỷ lệ thấp hơn thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs.

3.1.3.2. Triệu chứng hô hấp**Biểu đồ 3.7: Các triệu chứng hô hấp (n=66)****Nhận xét:**

- Đau ngực và ho là 2 triệu chứng hô hấp thường gặp nhất cả tại thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs và tại thời điểm kháng thuốc.
- Tại điểm kháng thuốc EGFR-TKIs, các triệu chứng ho, khó thở được ghi nhận có tỷ lệ cao hơn so với thời điểm trước điều trị.

3.1.3.3. Triệu chứng do u di căn và hội chứng cận ung thư

Bảng 3.1: Các triệu chứng do u di căn ung và HC cận ung thư (n=66)

Triệu chứng	Trước điều trị		Khi kháng thuốc	
	n	%	n	%
Đau đầu	16	24,2	10	15,2
Đau cột sống	14	21,2	8	12,2
Đau xương khớp	12	18,2	6	9,1
Đau bụng	6	9,1	6	9,1
Khàn tiếng	4	6,1	5	7,6
Nấc	3	4,5	0	0
Nuốt nghẹn, nuốt vướng	3	4,5	0	0
HC chèn ép tĩnh mạch chủ trên	3	4,5	0	0
Hội chứng Pancoast Tobias	2	3,0	0	0
HC Schwartz Barter	1	1,5	0	0

Nhận xét:

- Các triệu chứng của di căn ung thư như đau đầu, đau cột sống, đau xương khá phổ biến ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu cả tại thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs và tại thời điểm kháng thuốc.
- Một số hội chứng cận ung thư được ghi nhận ở thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs, tuy nhiên không thấy được ghi nhận tại thời điểm kháng thuốc EGFR-TKIs.

3.1.4. Đặc điểm hình ảnh học

3.1.4.1. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực trước điều trị EGFR-TKIs

Bảng 3.2: Kích thước u trên CLVT trước điều trị EGFR-TKIs (n=66)

Kích thước (cm)	n	%
$2 < u \leq 3$	8	12,1
$3 < u \leq 5$	24	36,4
$5 < u \leq 7$	30	45,4
> 7	4	6,1
Tổng	66	100

Nhận xét:

- Phần lớn các khối u khi được phát hiện có kích thước trong khoảng 3-7cm, chiếm 81,8%.
- Nghiên cứu không ghi nhận BN nào có kích thước u dưới 2 cm.

Bảng 3.3: Vị trí u trên CLVT trước điều trị EGFR-TKIs (n=66)

Vị trí u	n	%
Thùy trên phổi phải	18	27,3
Thùy giữa phổi phải	8	12,1
Thùy dưới phổi phải	14	21,2
Thùy trên phổi trái	14	21,2
Thùy dưới phổi trái	12	18,2
Tổng	66	100

Nhận xét:

- Vị trí u nguyên phát trên CLVT là tương đối như nhau giữa các thùy phổi, gặp nhiều nhất là thùy trên phổi phải (27,3%) và ít nhất là thùy dưới phổi phải (12,1%).

Bảng 3.4: Đánh giá hạch trên CLVT trước điều trị EGFR-TKIs (n=66)

Vị trí hạch	n	%
Không phát hiện được hạch	6	9,1
Hạch quanh phế quản và/hoặc hạch rốn phổi cùng bên	16	24,2
Hạch trung thất cùng bên và/hoặc hạch dưới carina	24	36,4
Hạch trung thất và/hoặc hạch rốn phổi đối bên	20	30,3
Tổng	66	100

Nhận xét:

- Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ phát hiện hạch N₂ trên CLVT là cao nhất (36,4%).
- Có 9,1% BN không phát hiện thấy hạch vùng trên CLVT lồng ngực.

3.1.4.2. Hình ảnh đánh giá tổn thương di căn trước điều trị EGFR-TKIs

Bảng 3.5: Đánh giá tổn thương di căn trước điều trị EGFR-TKIs (n=66)

Tổn thương di căn	n	%
Tràn dịch màng phổi	14	21,2
Tràn dịch màng tim	6	9,1
Di căn não	16	24,2
Di căn xương/cột sống	14	21,2
Di căn gan	6	9,1
Di căn tuyến thượng thận	12	18,2

Nhận xét:

- Di căn não (24,2%), di căn xương (21,2%) và tràn dịch màng phổi (21,2%) là những tổn thương di căn ung thư thường gặp nhất.

Bảng 3.6: Số lượng tổn thương di căn (n=66)

Số lượng tổn thương di căn	n	%
01 tổn thương di căn	38	57,6
02 tổn thương di căn	20	30,3
03 tổn thương di căn	6	9,1
>03 tổn thương di căn	2	3,0
Tổng	66	100

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân có từ 01-02 tổn thương di căn, chiếm 87,9%.
- Có 2 trường hợp có hơn 3 tổn thương di căn, chiếm 3,0%.

3.1.4.1. Đặc điểm hình ảnh học tại thời điểm kháng EGFR-TKIs**Bảng 3.7: Hình ảnh học ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs (n=66)**

Hình ảnh học ung thư	n	%
Tăng kích thước u nguyên phát	42	63,6
Xuất hiện tổn thương phổi mới	21	31,8
Tràn dịch màng phổi	14	21,2
Tổn thương di căn não	9	13,6
Tổn thương di căn xương/ cột sống	8	12,1
Tràn dịch màng ngoài tim	6	9,1
Tổn thương di căn gan	5	7,5
Tổn thương di căn thượng thận	5	7,5

Nhận xét:

- Tại thời điểm tái tiến triển, phần lớn các trường hợp đều tăng kích thước u nguyên phát (63,6%).
- Có 21/66 (31,8%) xuất hiện thêm tổn thương phổi mới.
- Một số trường hợp ung thư tái tiến triển trên tổn thương di căn trước đây, một số khác xuất hiện thêm những tổn thương di căn xa mới.

3.1.5. Phương pháp chẩn đoán xác định bệnh trước điều trị EGFR-TKIs

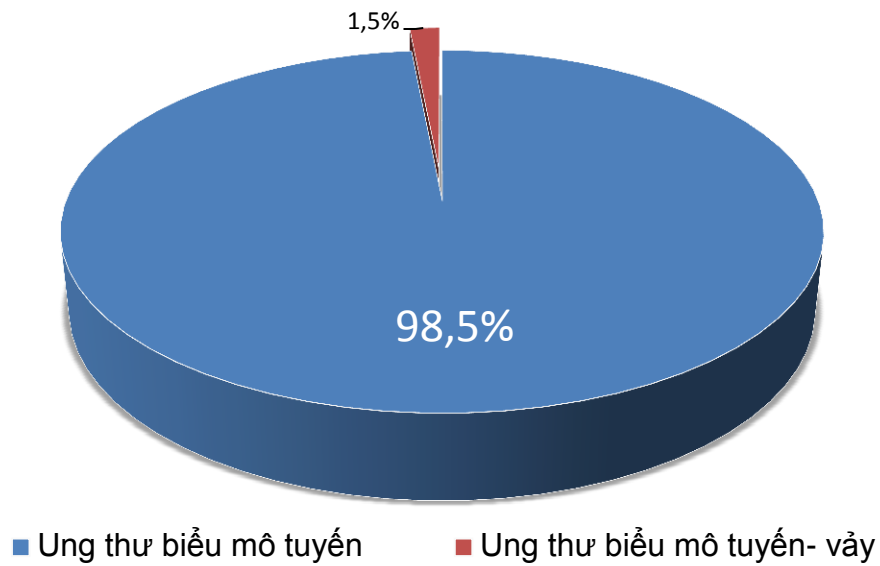
Bảng 3.8: Phương pháp chẩn đoán xác định (n=66)

Phương pháp chẩn đoán	n	%
Tế bào khối dịch màng phổi	2	3,0
Sinh thiết màng phổi	4	6,1
Sinh thiết hạch	6	9,1
Sinh thiết phổi qua nội soi phế quản	14	21,2
Sinh thiết phổi xuyên thành ngực	38	57,6
Sinh thiết đốt sống	2	3,0
Tổng	66	100

Nhận xét:

- Phần lớn các BN được chẩn đoán xác định nhờ sinh thiết phổi xuyên thành ngực (57,6%) và sinh thiết phổi qua nội soi phế quản (21,2%).
- Một số ít trường hợp được chẩn đoán xác định nhờ các tổn thương di căn ung thư như màng phổi, hạch ngoại vi hay đốt sống.

3.1.6. Kết quả mô bệnh học trước điều trị EGFR-TKIs

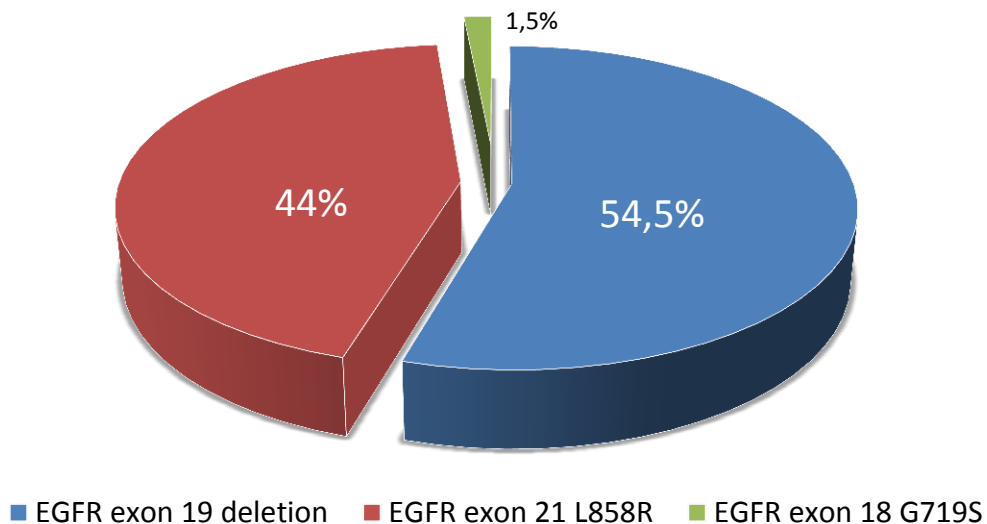


Biểu đồ 3.8: Kết quả mô bệnh học (n=66)

Nhận xét:

- Hầu hết các BN được xác định là ung thư biểu mô tuyến (65/66 BN).
- Có 1 trường hợp được xác định là ung thư biểu mô tuyến- vảy.

3.1.7. Kết quả phân tích đột biến gen



Biểu đồ 3.9: Kết quả phân tích đột biến EGFR (n=66)

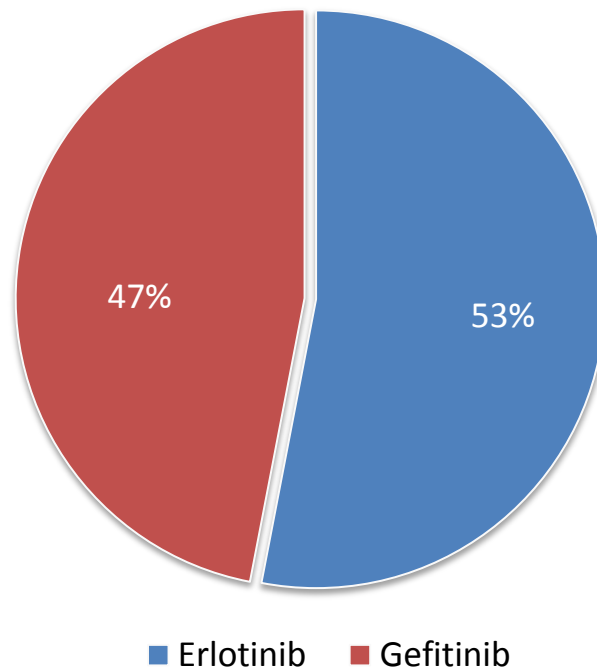
Nhận xét:

- Hai đột biến phổ biến nhất của gen *EGFR* quyết định đáp ứng điều trị TKIs được ghi nhận là đột biến LREA exon 19 (54,5%) và đột biến L858R exon 21 (43,9%).
- Nghiên cứu ghi nhận 1 trường hợp có đột biến G719S exon 18, đây cũng là dạng đột biến nhạy cảm với các EGFR-TKIs.

3.2. Tình trạng đột biến T790M của gen EGFR, khuếch đại gen MET ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.2.1. Kết quả điều trị EGFR-TKIs với bệnh nhân UTP có đột biến EGFR

3.2.1.1. Loại thuốc EGFR-TKIs được lựa chọn điều trị



Biểu đồ 3.10: Thuốc EGFR-TKIs được lựa chọn điều trị (n=66)

Nhận xét:

- Hai EGFR-TKI thế hệ 1 là *erlotinib* và *gefitinib* là 2 thuốc được lựa chọn cho việc điều trị bước 1 với những bệnh nhân mang đột biến *EGFR* nhạy cảm TKIs.
- Tỷ lệ lựa chọn hai thuốc này trong nhóm nghiên cứu là gần tương tự nhau: 47% BN sử dụng *gefitinib* và 53% BN sử dụng *erlotinib*.

3.2.1.2. Tác dụng phụ của thuốc kháng Tyrosin kinase**Bảng 3.9: Tác dụng phụ của EGFR-TKIs (n=66)**

Tác dụng phụ của TKI	n	%
Nổi ban ngoài da	15	22,7
Buồn nôn, nôn	14	21,2
Mệt mỏi, chán ăn	12	18,2
Tăng men gan	11	16,7
Tiêu chảy	10	15,1
Viêm quanh móng	4	6,1
Rụng tóc	3	4,5
Đau cơ	1	1,5

Nhận xét:

- Nổi ban ngoài da (22,7%) và buồn nôn, nôn (21,2%) là 2 tác dụng phụ thường gặp nhất ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc EGFR-TKIs.
- Nghiên cứu ghi nhận 1 vài trường hợp có viêm quanh móng, rụng tóc và 1 trường hợp đau cơ sau điều trị bằng thuốc EGFR-TKIs.

3.2.1.3. Đánh giá đáp ứng điều trị sau 6 tháng

Bảng 3.10: Đánh giá đáp ứng điều trị EGFR-TKIs sau 6 tháng (n=66)

Đánh giá đáp ứng điều trị EGFR-TKI	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	58	87,9
Bệnh ổn định	8	12,1
Bệnh tiến triển	0	0
Tổng	66	100

Nhận xét:

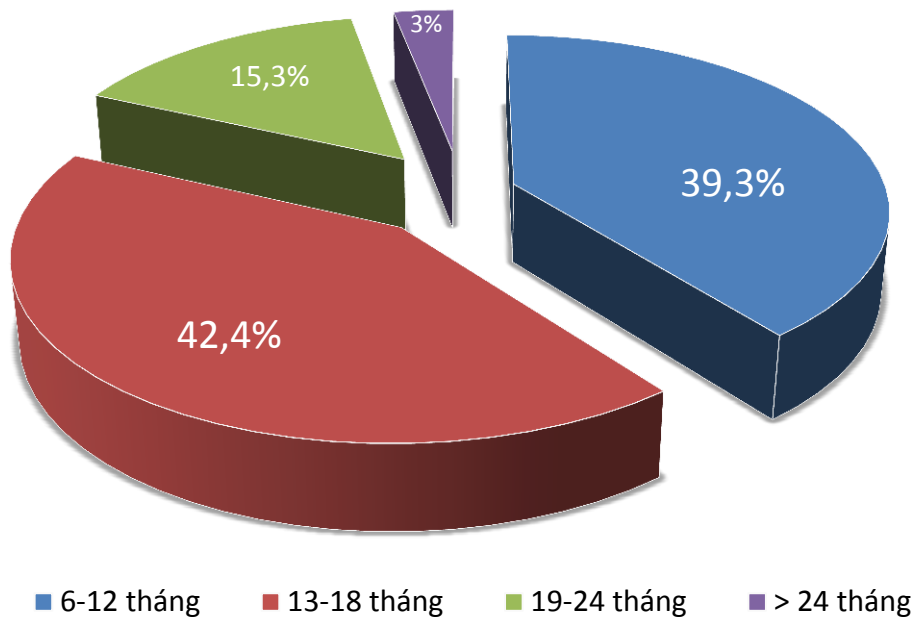
- Phần lớn bệnh nhân được đánh giá là đáp ứng một phần sau điều trị EGFR-TKIs 6 tháng, chiếm 87,9%.
- Có 12,1% BN bệnh ổn định sau 6 tháng điều trị EGFR-TKIs.
- Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn sau 6 tháng điều trị EGFR-TKIs.

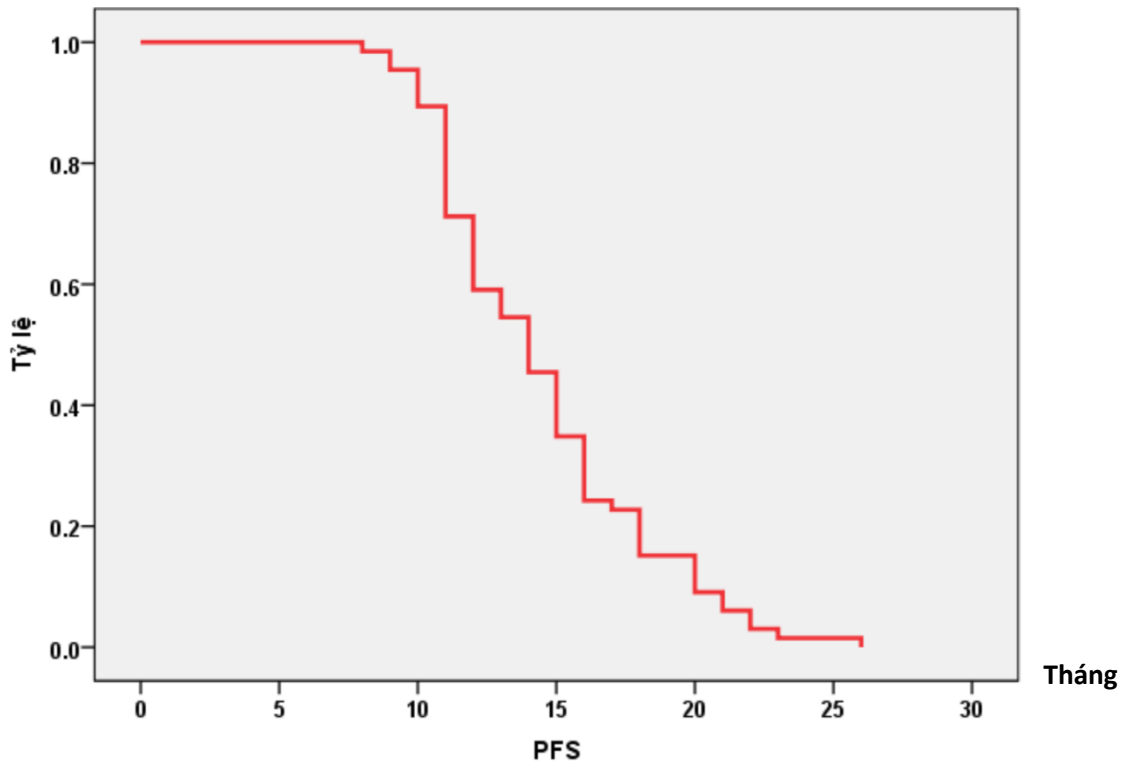
Bảng 3.11: So sánh thể trạng trước và sau điều trị 6 tháng (n=66)

Điểm thể trạng	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
PS 0-1	40	60,6	52	78,8	<i>p=0,035</i>
PS 2-4	26	39,4	14	21,2	
Tổng	66	100	66	100	

Nhận xét:

- Sau điều trị 6 tháng, số BN có điểm thể trạng PS0-1 tăng đáng kể.
- Điểm thể trạng sau điều trị được cải thiện so với trước điều trị với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,035$).

3.2.1.4. Thời gian xuất hiện bệnh tiến triển**Biểu đồ 3.11: Thời gian xuất hiện tái tiến triển (n=66)**

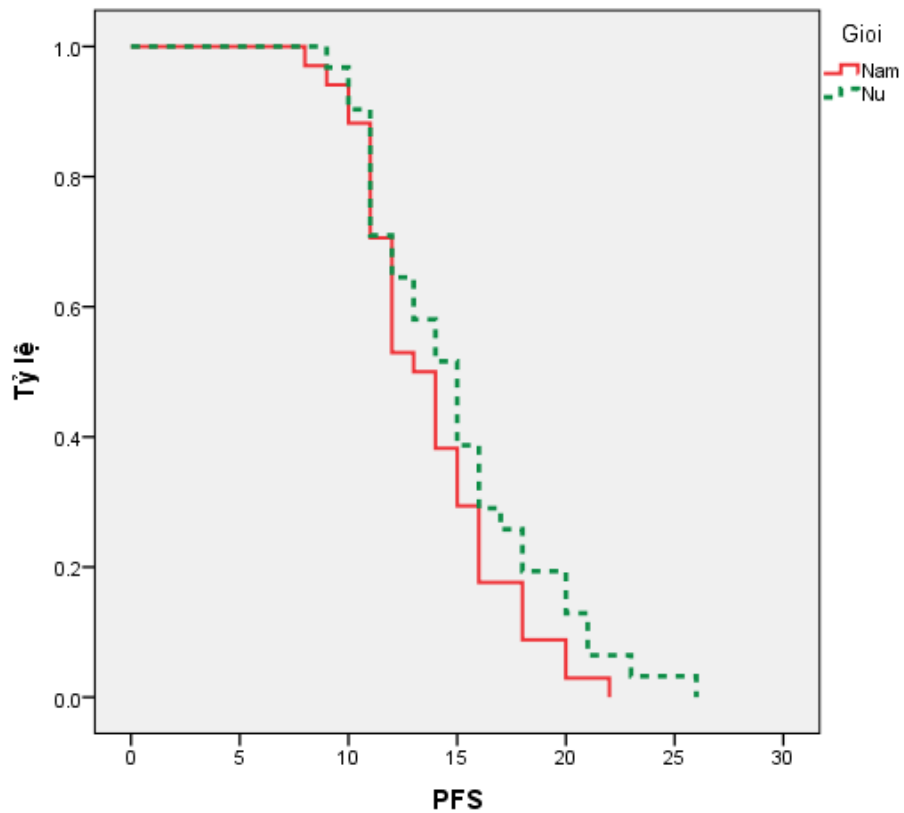


Biểu đồ 3.12: Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) (n=66)

Nhận xét:

- Thời gian trung bình từ thời điểm bắt đầu điều trị EGFR-TKIs đến khi bệnh tái tiến triển là $14,48 \pm 3,9$ tháng.
- Trung vị PFS là 14 tháng; thời gian xuất hiện tái tiến triển xuất hiện sớm nhất là 8 tháng, muộn nhất là 26 tháng.
- Phần lớn bệnh nhân có thời gian đáp ứng hoặc ổn định bệnh trong khoảng thời gian 13-18 tháng (42,4%) và 6-12 tháng (39,3%).

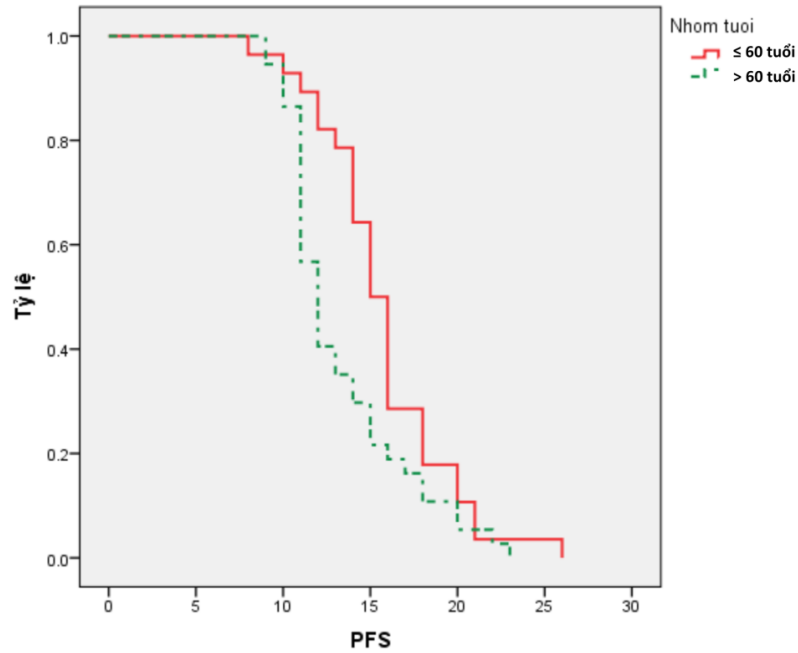
3.2.1.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến PFS của bệnh nhân



Biểu đồ 3.13: Liên quan giữa PFS với giới tính (n=66)

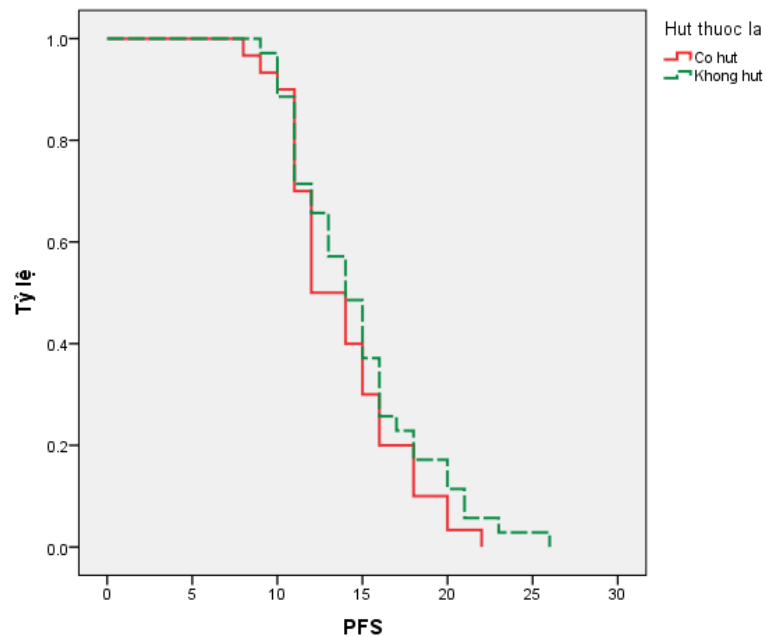
Nhận xét:

- Trung bình PFS có sự khác biệt giữa nam giới (13,8 tháng; 95%CI 12,6-14,9 tháng) với nữ giới (15 tháng; 95%CI 13,5-16,5 tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,180$).



Biểu đồ 3.14: Liên quan giữa PFS với tuổi (n=66)

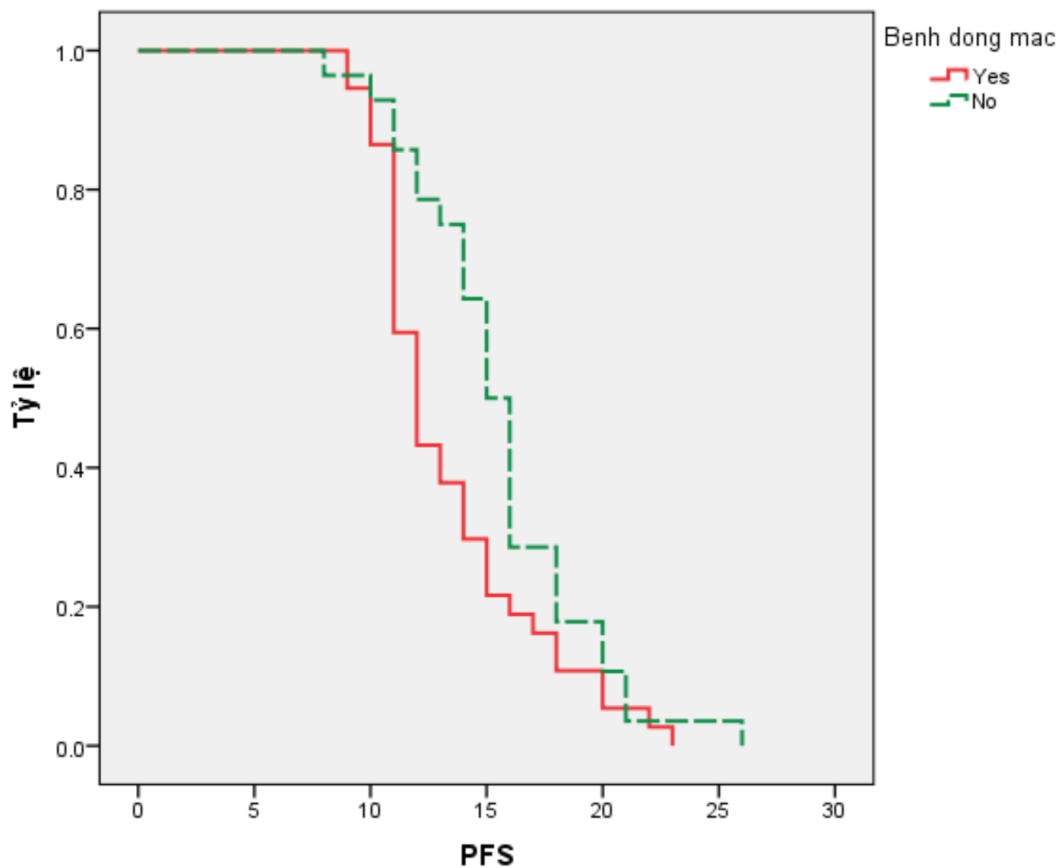
Nhận xét: Trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm ≤ 60 tuổi (15,7 tháng; 95%CI 14,3-17,1 tháng) với nhóm > 60 tuổi (13,3 tháng; 95%CI 12,1-14,5 tháng) có ý nghĩa thống kê ($p=0,028$).



Biểu đồ 3.15: Liên quan giữa PFS với tình trạng hút thuốc (n=66)

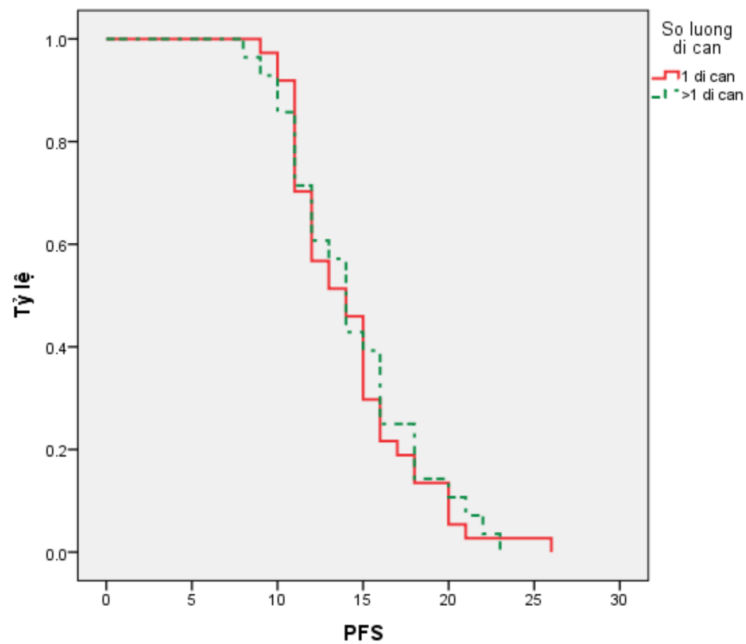
Nhận xét:

- Trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm hút thuốc (13,8 tháng; 95%CI 12,6-15,1 tháng) với nhóm không hút thuốc (14,8 tháng; 95%CI 13,4-16,1 tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,324$).



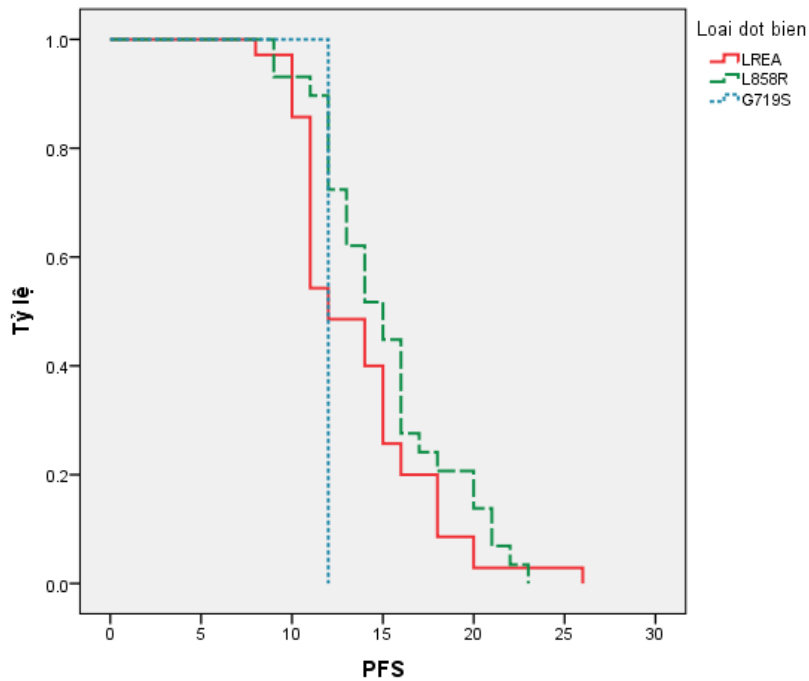
Biểu đồ 3.16: Liên quan giữa PFS với bệnh đồng mắc (n=66)

Nhận xét: Trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm không có bệnh đồng mắc (15,6 tháng; 95%CI 14,2-17,0 tháng) với nhóm có bệnh đồng mắc (13,4 tháng; 95%CI 12,3-14,6 tháng) có ý nghĩa thống kê ($p=0,039$).



Biểu đồ 3.17: Liên quan giữa PFS với số lượng di căn (n=66)

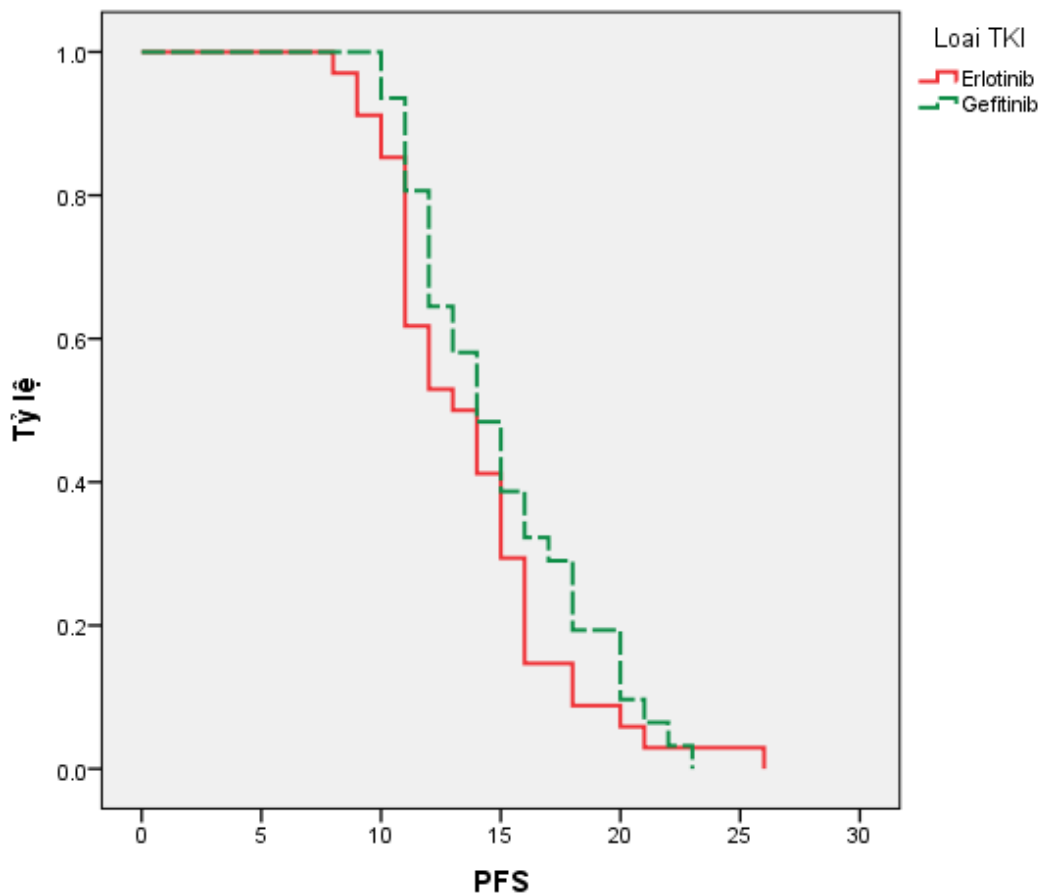
Nhận xét: Trung bình PFS không sự khác biệt giữa nhóm có 1 di căn (14,3 tháng; 95%CI 13,1-15,5 tháng) với nhóm có >1 di căn (14,4 tháng; 95%CI 12,9-15,9 tháng) với $p=0,782$.



Biểu đồ 3.18: Liên quan giữa PFS với loại đột biến EGFR (n=66)

Nhận xét:

- Trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm mang đột biến LREA (13,7 tháng; 95%CI 12,4-14,9 tháng) với đột biến L858R (15,2 tháng; 95%CI 13,8-16,6 tháng) và đột biến G719S (12,0 tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,280$).



Biểu đồ 3.19: Liên quan giữa PFS với loại thuốc EGFR-TKIs (n=66)

Nhận xét:

- Trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm điều trị *erlotinib* (13,7 tháng; 95%CI 12,4-15,0 tháng) với *gefitinib* (15,0 tháng; 95%CI 13,7-16,3 tháng) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,287$).

3.2.2. Xác định một số nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs

3.2.2.1. Phương pháp lấy bệnh phẩm ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs

Bảng 3.12: Phương pháp lấy bệnh phẩm ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs (n=66)

Phương pháp	n	%
Sinh thiết phổi lại dưới hướng dẫn CLVT	28	42,4
Sinh thiết phổi lại qua nội soi phế quản	14	21,2
Tế bào khối dịch màng phổi	12	18,2
Sinh thiết hạch ngoại vi	8	12,1
Tế bào khối dịch màng tim	6	9,1
Sinh thiết đốt sống	2	3,0
Sinh thiết gan	1	1,5

Nhận xét:

- Sinh thiết phổi lại dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính hoặc nội soi phế quản là phương pháp phổ biến nhất để xác định tổn thương ung thư tái tiến triển tại thời điểm kháng thuốc (63,6%).
- Sinh thiết các tổn thương di căn ung thư cũng là 1 biện pháp quan trọng để xác định nguyên nhân kháng EGFR-TKIs, tuy nhiên nghiên cứu ghi nhận 2 trường hợp sinh thiết hạch, 2 trường hợp làm tế bào khối dịch màng tim, 1 trường hợp làm tế bào khối dịch màng phổi không xác định được tổn thương ung thư, sau đó phải sinh thiết phổi lại để tìm nguyên nhân kháng thuốc.

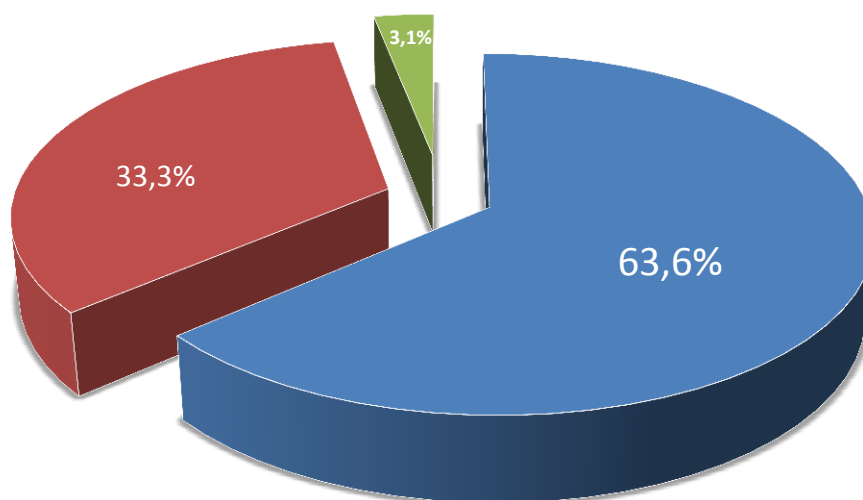
Bảng 3.13: Tai biến của các kỹ thuật sinh thiết lại tổn thương ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs (n=66)

Tai biến	n	%
Đau tại vị trí sinh thiết	18	27,3
Ho ra máu	8	12,1
Tràn khí màng phổi ít	2	3,0
Không có tai biến	40	60,1

Nhận xét:

- Việc sinh thiết phổi lại hoặc sinh thiết các tổn thương di căn ung thư đánh giá nguyên nhân kháng EGFR-TKIs là khá an toàn, có đến 60,1% BN không gặp phải biến cố gì sau sinh thiết.

3.2.2.2. Tổn thương mô bệnh học tại thời điểm kháng EGFR-TKIs

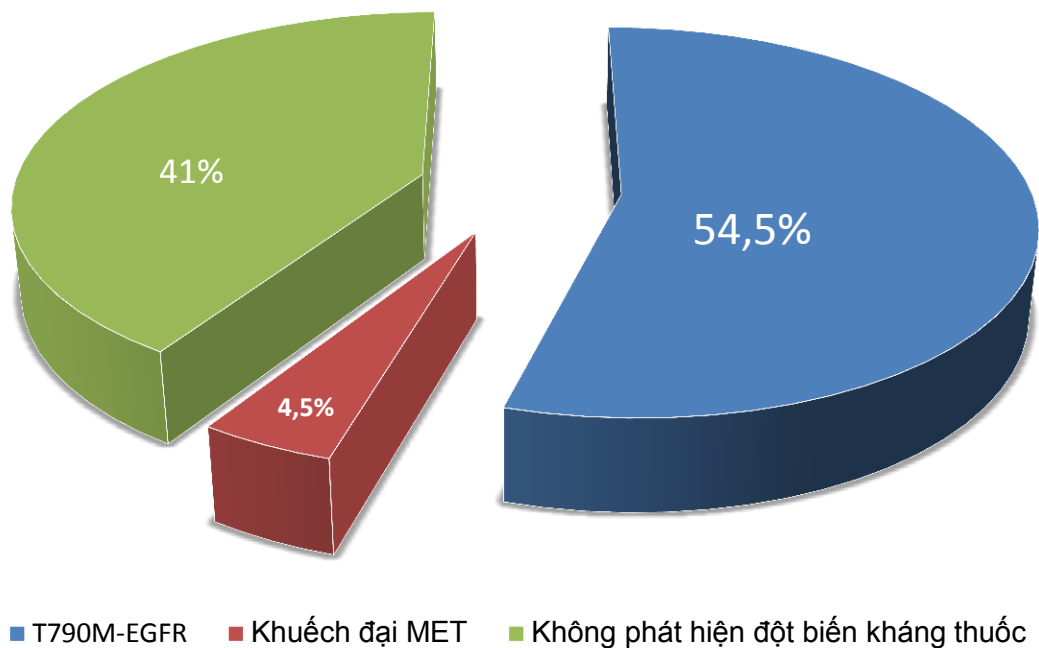


- Ung thư biểu mô tuyến của phổi
- Ung thư biểu mô tuyến của phổi di căn
- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ của phổi

Biểu đồ 3.20: Kết quả mô bệnh học tại thời điểm kháng thuốc EGFR- TKIs (n=66)

Nhận xét:

- 42/66 BN (63,6%) được xác định là ung thư biểu mô tuyến của phổi.
- 22/66 BN (33,3%) được xác định là tổn thương ung thư biểu mô tuyến của phổi di căn.
- Đặc biệt, nghiên cứu ghi nhận có 2 trường hợp chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến của phổi (trước điều trị EGFR-TKIs) sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ của phổi (sau điều trị EGFR-TKIs), đây là 1 nguyên nhân khá hiếm gặp gây ra tình trạng kháng EGFR-TKIs.
- Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô sang ung thư trung biểu mô.

3.2.2.3. Kết quả phân tích đột biến gen tại thời điểm kháng EGFR-TKIs

Biểu đồ 3.21: Kết quả phân tích đột biến gen tại thời điểm kháng thuốc EGFR-TKIs (n=66)

Nhận xét:

- Nghiên cứu ghi nhận có 36/66 BN (54,5%) có đột biến EGFR-T790M, đây là dạng đột biến phổ biến nhất gây ra tình trạng đề kháng lại các EGFR-TKIs.
- Có 3/66 BN (4,5%) có khuếch đại gen *MET*.
- Có 2 BN sau khi xác định mô bệnh học là chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ đều không phát hiện thêm các đột biến EGFR-T790M hay khuếch đại gen *MET*.

3.2.3. Liên quan giữa đột biến gen EGFR-T790M, khuếch đại gen MET với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs

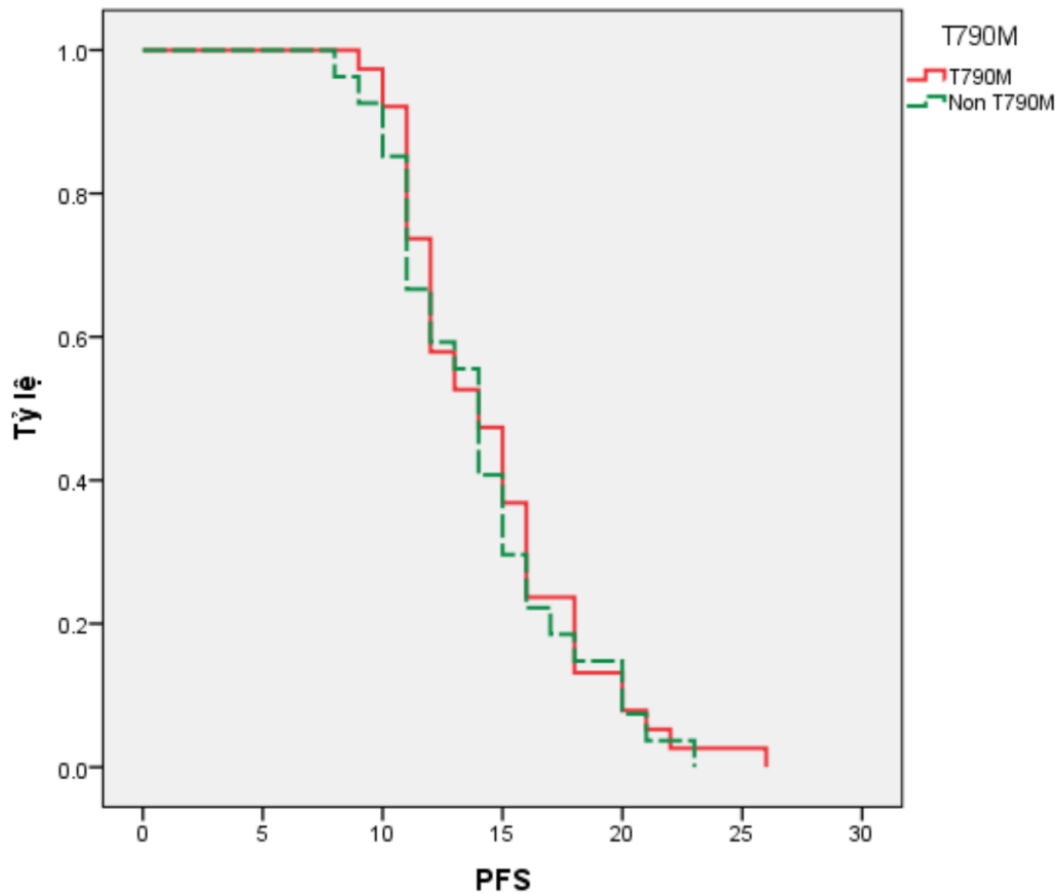
3.2.3.1. Liên quan giữa đột biến gen EGFR-T790M với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.14: Đột biến gen EGFR-T790M và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		Có đột biến EGFR-T790M		Không có đột biến EGFR-T790M		<i>p</i>
		n	%	n	%	
Giới tính	Nam	22	33,3	12	18,3	0,169
	Nữ	16	24,2	16	24,2	
Tuổi	≤ 60	17	25,7	11	16,7	0,425
	> 60	21	31,9	17	25,7	
Thuốc lá	Có	21	31,9	9	13,6	0,053
	Không	17	25,7	19	28,8	
Bệnh đồng mắc	Có	20	30,3	18	27,3	0,244
	Không	18	27,3	10	15,1	
UTBM tuyến	Có	38	57,6	27	40,9	0,424
	Không	0	0	1	1,5	

Nhận xét:

- Nghiên cứu chưa ghi nhận có sự liên quan giữa một số yếu tố như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc và mô bệnh học với sự xuất hiện đột biến EGFR-T790M gây kháng thuốc EGFR-TKIs với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.22: Liên quan giữa đột biến EGFR-T790M với PFS (n=66)

Nhận xét:

- Trung bình PFS không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có mang đột biến EGFR-T790M (14,5 tháng; 95%CI 13,3-15,8) với nhóm không mang đột biến EGFR-T790M (14,1 tháng; 95%CI 12,7-15,6) ($p=0,642$).

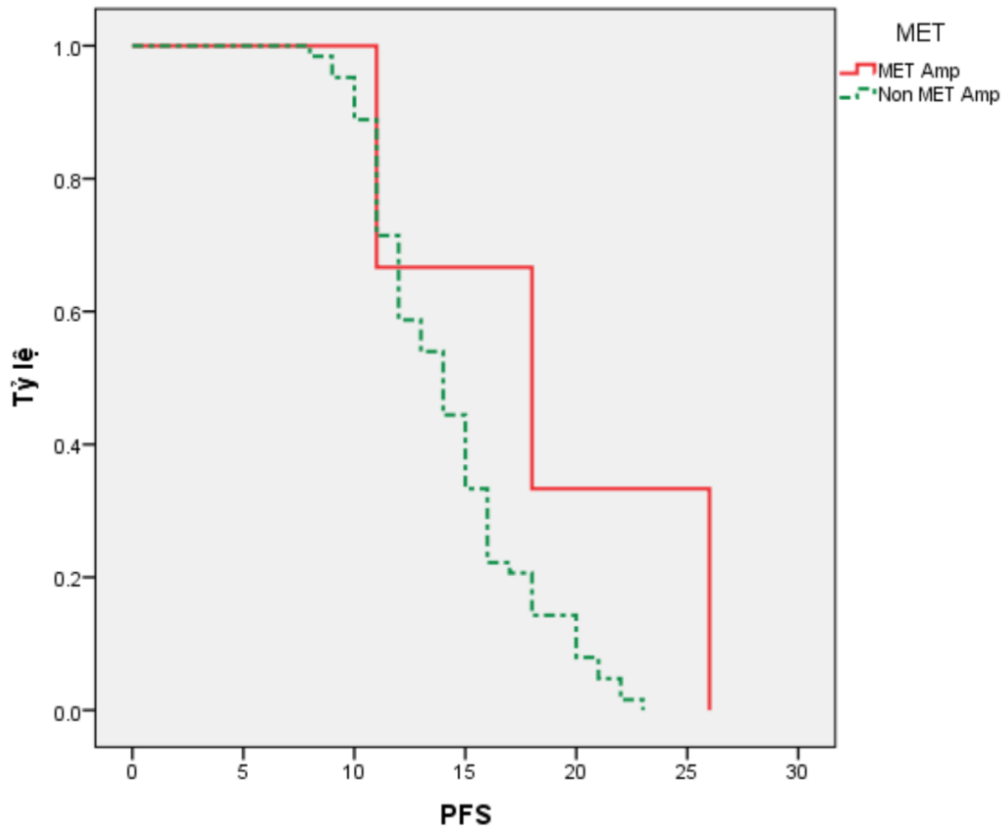
3.2.3.2. Liên quan giữa khuếch đại gen MET với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.15: Khuếch đại gen MET và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		Có khuếch đại Gen MET		Không có khuếch đại Gen MET		p
		n	%	n	%	
Giới tính	Nam	0	0	34	51,6	0,108
	Nữ	3	4,5	29	43,9	
Tuổi	≤ 60	1	1,5	27	40,9	0,615
	> 60	2	3,0	36	54,6	
Thuốc lá	Có	0	0	30	45,5	0,156
	Không	3	4,5	33	50,0	
Bệnh đồng mắc	Có	2	3,0	36	54,6	0,615
	Không	1	1,5	27	40,9	
UTBM tuyến	Có	3	4,5	62	94,0	0,955
	Không	0	0	1	1,5	

Nhận xét:

- Nghiên cứu chưa ghi nhận có sự liên quan giữa một số yếu tố như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc và mô bệnh học với sự xuất hiện khuếch đại gen *MET* gây kháng thuốc EGFR-TKIs với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.23: Liên quan giữa khuếch đại gen *MET* với PFS (n=66)

Nhận xét:

- Trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* (18,3 tháng; 95%CI 9,8-26,8) với nhóm không có khuếch đại gen *MET* (14,3 tháng; 95%CI 13,4-15,2) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,080$).

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu trên 66 BN ung thư phổi có đột biến *EGFR* được điều trị bằng các thuốc EGFR-TKIs, sau đó xuất hiện kháng thuốc, chúng tôi đưa ra một số bàn luận như sau:

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen *EGFR* trước điều trị EGFR-TKIs và khi bệnh tiến triển

4.1.1. Đặc điểm chung

4.1.1.1. Giới tính

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. Tuy nhiên, những thống kê gần đây cho thấy, tỷ lệ nữ giới mắc ung thư phổi đang tăng lên và dần tiệm cận với nam giới. Theo báo cáo mới nhất về tình hình UTP ở Hoa Kỳ năm 2019, số ca UTP mới phát hiện ở nam giới là 116.440 và ở nữ là 111.710, tỷ lệ nữ giới mắc UTP đã xấp xỉ nam giới [17]. Khi nghiên cứu về UTP ở những người có mang đột biến *EGFR*, người ta thấy rằng tỷ lệ nữ giới thậm chí còn cao hơn ở nam giới [3], [112].

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 34 BN nam (51,5%) và 32 BN nữ (48,5%), tỷ lệ ung thư phổi mang đột biến *EGFR* ở nam giới cao hơn không đáng kể so với nữ giới (*Biểu đồ 3.1*). Kết quả này khá phù hợp với ghi nhận của 1 số nghiên cứu gần đây. Tại Việt Nam, Nguyễn Minh Hà và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 36 BN UTP mang đột biến *EGFR* ghi nhận có 19 BN nam (52,8%) và 17 BN nữ (47,2%) [14]. Một nghiên cứu khác thực hiện tại

Thượng Hải, Trung Quốc (2014) trên 54 BN có đột biến *EGFR* ghi nhận nam giới chiếm 53,7%, nữ giới là 46,3% [113].

Trong một vài báo cáo về UTP có mang đột biến *EGFR*, chúng tôi thấy ghi nhận một tỷ lệ nam giới cao hơn so với nữ giới. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự tại Bệnh viện K Trung ương (2019) trên 100 BN UTP mang đột biến *EGFR*, nam giới chiếm tỷ lệ 60% [114]. Một nghiên cứu khác thực hiện tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai (2017) trên 63 BN UTP có đột biến *EGFR*, tỷ lệ nam so với nữ ghi nhận được là 1,74/1 [115]. Chen HJ và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 29 BN UTP có đột biến *EGFR* ghi nhận nam giới chiếm đến 62% [116].

Tuy nhiên, ở những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn hoặc những phân tích cộng gộp, kết quả thường cho thấy UTP mang đột biến *EGFR* phổ biến hơn ở nữ giới. Nghiên cứu của Kim HR và cộng sự trên 417 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Hàn Quốc ghi nhận nữ giới chiếm đến 61,9% BN, nam giới chỉ có 38,1 % BN [117]. Một nghiên cứu khác của Xu Q và cộng sự (2019) tại Thượng Hải, Trung Quốc trên 206 BN UTP mang đột biến *EGFR* ghi nhận có 109 BN nữ giới, chiếm 58,3% [118]. Wang JF và cộng sự tiến hành một phân tích cộng gộp với 478 BN UTP có đột biến gen *EGFR* từ 10 nghiên cứu trước đó, kết quả cũng cho thấy có đến 310 BN nữ giới, chiếm 64,9% BN [119].

Như vậy, có thể thấy rằng trong nhóm bệnh nhân UTP có đột biến *EGFR*, nữ giới thường chiếm một tỷ lệ cao hơn so với những nghiên cứu về UTP nói chung.

4.1.1.2. Tuổi mắc bệnh

Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR*, chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,6 \pm 10,7$ tuổi, bệnh nhân trẻ tuổi

nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 80 tuổi. Kết quả này cũng tương tự với ghi nhận của một số nghiên cứu gần đây tại Việt Nam. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà và cộng sự (2014) trên 80 BN UTP ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là $62,76 \pm 12,26$ tuổi [14]. Đặng Hùng Minh và cộng sự nghiên cứu trên 63 BN UTP tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai năm 2017 ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là $61,3 \pm 11$ tuổi [115]. Một nghiên cứu khác thực hiện trên 100 BN UTP có đột biến *EGFR* tại BV K Trung ương năm 2019 ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là $56,27 \pm 7,9$ tuổi, BN trẻ nhất là 39 tuổi, lớn tuổi nhất là 80 tuổi [114].

Một số nghiên cứu ở nước ngoài ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh trẻ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Helena A. Yu và cộng sự nghiên cứu trên 155 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại New York, Mỹ ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là 57 tuổi, bệnh nhân trẻ nhất là 33 tuổi, lớn tuổi nhất là 81 tuổi [120]. Một nghiên cứu khác của Xu Q và cộng sự (2019) tại Thượng Hải, Trung Quốc trên 206 BN UTP mang đột biến *EGFR* ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là 58 tuổi, bệnh nhân trẻ nhất là 28 tuổi, lớn tuổi nhất là 83 tuổi [118]. Jaiswal R và cộng sự nghiên cứu trên 90 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Ấn Độ năm 2019 ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh là 59,1 tuổi; dao động từ 38-87 tuổi [121]. Trong khi đó, nghiên cứu của Kim HR và cộng sự trên 417 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Hàn Quốc ghi nhận tuổi trung bình mắc bệnh cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là 63 tuổi, bệnh nhân trẻ nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 87 tuổi [117].

Nhìn chung, các nghiên cứu đều chỉ ra rằng, tuổi mắc bệnh ở nhóm bệnh nhân UTP mang đột biến *EGFR* thường trẻ hơn ở nhóm không mang đột biến gen này [3], [118]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 3% BN có độ tuổi dưới 40 tuổi và 42% BN có độ tuổi ≤ 60 tuổi (*Biểu đồ 3.2*). Nghiên cứu của

Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự tại BV K Trung ương ghi nhận có đến 72% bệnh nhân có độ tuổi ≤ 60 tuổi [114].

Như vậy, có thể thấy rằng trong nhóm bệnh nhân UTP có đột biến *EGFR*, tuổi trung bình mắc bệnh thường trẻ hơn so với những nghiên cứu về UTP nói chung.

4.1.2. Một số yếu tố nguy cơ

4.1.2.1. Thuốc lá

Thuốc lá vẫn được xem là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây UTP, tuy nhiên những nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ mắc UTP ở những người không hút thuốc đang ngày được ghi nhận nhiều hơn. Nhiều biến đổi trong vật chất di truyền (gen, nhiễm sắc thể) đã được phát hiện ở nhóm bệnh nhân này, trong đó đột biến gen *EGFR* là dạng đột biến phổ biến nhất ở những người không hút thuốc [3], [24], [25].

Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR*, chúng tôi ghi nhận có đến 36/66 BN (54,5%) không hút thuốc, chỉ có 20/66 BN (30,3%) đang hút thuốc và 10/66 BN (15,2%) đã từng hút thuốc nhưng hiện đã bỏ (*Biểu đồ 3.3*).

So với những nghiên cứu về UTP nói chung, tỷ lệ BN không hút thuốc của chúng tôi khá cao. Một nghiên cứu trên 5628 BN UTP tại Bệnh viện Mayo Clinic, Mỹ ghi nhận tỷ lệ BN hút thuốc lá lên đến 86,6% [122]. Gần đây, Kim HC và cộng sự nghiên cứu trên 489 BN UTP tại Seoul, Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá là 62,1% [123].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với những ghi nhận về tình trạng hút thuốc ở những BN UTP mang đột biến *EGFR*. Nguyễn Minh Hà và cộng sự nghiên cứu trên 36 BN UTP mang đột biến gen *EGFR* thì có đến 28 BN không hút thuốc, chiếm 77,8% [14]. Nghiên cứu của Xu Q và

cộng sự (2019) tại Thượng Hải, Trung Quốc trên 206 BN UTP mang đột biến *EGFR* ghi nhận tỷ lệ BN không hút thuốc là 60,7% [118]. Một nghiên cứu khác của Kim HR và cộng sự trên 417 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ BN không hút thuốc là 67,5% BN [117]. Trong khi đó, Helena A. Yu và cộng sự nghiên cứu trên 155 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại New York, Mỹ thậm chí còn ghi nhận tỷ lệ BN không hút thuốc lá cao hơn là 69% (107/155 BN) [120].

Ở hướng nghiên cứu khác, người ta cũng ghi nhận ở những BN UTP không hút thuốc, tỷ lệ phát hiện đột biến gen *EGFR* là khá cao. Kim HR và cộng sự nghiên cứu trên 229 BN UTP không hút thuốc tại Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ mang đột biến *EGFR* lên đến 48% [124]. Trong khi nghiên cứu của Kris MG và cộng sự trên hơn 1000 BN UTP ghi nhận tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở những người không hút thuốc là 33% [125].

Như vậy, có thể thấy rằng trong nhóm bệnh nhân UTP có đột biến *EGFR*, những người không hút thuốc thường chiếm một tỷ lệ cao hơn so với những nghiên cứu về UTP nói chung.

4.1.2.2. Bệnh đồng mắc

Các bệnh đồng mắc với ung thư phổi khá đa dạng, bao gồm nhiều bệnh lý hô hấp, bệnh lý tim mạch và các bệnh lý rối loạn chuyển hóa [126]. Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR*, chúng tôi ghi nhận có 16 BN (24,2%) có bệnh lý tim mạch đồng mắc, 12 BN (18,2%) có bệnh lý hô hấp đồng mắc và 10 BN (15,2%) bệnh rối loạn chuyển hóa đồng mắc (Biểu đồ 3.4).

Các bệnh hô hấp mạn tính như COPD thường đi kèm với ung thư phổi, đặc biệt ở những người hút thuốc lâu năm. Bệnh nhân có thể phát hiện COPD từ trước, sau đó mới phát hiện ung thư phổi hoặc cũng có thể khi được chẩn

đoán ung thư phổi mới phát hiện mình có bệnh COPD đồng mắc khi đánh giá chức năng thông khí phổi. Các bệnh lý hô hấp mạn tính khác như giãn phế quản, lao phổi cũng được xem như yếu tố nguy cơ gây ung thư phổi qua nhiều nghiên cứu [126]. Các bệnh lý tim mạch cũng là bệnh đồng mắc phổ biến với ung thư phổi, có đến 23% BN UTP có bệnh lý tim mạch đồng mắc được ghi nhận [126]. Viêm mạn tính, tuổi cao và tiền sử hút thuốc được xem là những nguy cơ chung dẫn đến ung thư phổi và các bệnh lý tim mạch.

Trong nghiên cứu này chúng tôi quan tâm đến các bệnh lý đồng mắc với UTP để phân tích sự ảnh hưởng của nó đến tiên lượng sống còn cho người bệnh cũng như sự liên quan đến việc xuất hiện các đột biến gây nên tình trạng kháng EGFR-TKIs hay không.

4.1.2.3. Yếu tố gia đình

Ngày càng nhiều các ghi nhận cho thấy yếu tố gia đình có liên quan đến sự phát sinh, phát triển ung thư, trong đó có ung thư phổi. Các yếu tố di truyền (gen, nhiễm sắc thể) kết hợp với những ảnh hưởng của môi trường (cùng điều kiện sống) là những lý do dẫn đến việc những người thân trong gia đình cùng mắc ung thư [127].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 3/66 BN (4,5%) có bố mẹ đẻ mắc ung thư và 4/66 BN (6,1%) có anh chị em ruột mắc ung thư (*Biểu đồ 3.5*). Kết quả này cũng phù hợp với những ghi nhận trên thế giới. Một nghiên cứu được thực hiện trên cơ sở dữ liệu ung thư quốc gia tại Thụy Điển cho thấy: nguy cơ mắc ung thư phổi cao hơn 1,77% ở những người có bố mẹ đẻ mắc ung thư phổi và cao hơn 2,15% ở những người có anh chị em ruột mắc căn bệnh này [128]. Một nghiên cứu đoàn hệ với 102.255 chủ thể (48.834 nam và 53.421 nữ) tại Nhật Bản, theo dõi trong suốt 13 năm ghi nhận tiền sử gia đình liên

quan tới nguy cơ mắc ung thư phổi ở thế hệ thứ nhất (cha mẹ- con) với HR=1,95; 95% CI [129].

Mặc dù nhiều nghiên cứu đang đi tìm sự liên quan giữa tiền sử gia đình có người mắc ung thư với nhóm bệnh UTP có đột biến *EGFR*, hay UTP ở người không hút thuốc. Tuy nhiên, vẫn chưa có những nghiên cứu đủ bằng chứng cho thấy sự liên quan này. Nếu có những bằng chứng đủ mạnh cho thấy sự liên quan giữa yếu tố gia đình với các đột biến gen gây UTP, chúng ta sẽ có thể có thêm những biện pháp sàng lọc, từ đó sớm phát hiện những người có nguy cơ, chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả hơn căn bệnh này.

4.1.3. Triệu chứng lâm sàng

Mặc dù các biểu hiện lâm sàng của UTP thường xuất hiện muộn nhưng các triệu chứng khá đa dạng, bao gồm các triệu chứng toàn thân, triệu chứng hô hấp, triệu chứng liên quan đến sự lan tỏa tại chỗ của u, triệu chứng của u di căn đến các cơ quan khác và các hội chứng cận ung thư.

4.1.3.1. Triệu chứng toàn thân

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR* trước khi được điều trị EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận gầy sút cân là triệu chứng toàn thân phổ biến nhất (36,3%), tiếp đến là mệt mỏi (27,3%) và hạch ngoại vi (24,2%) (Biểu đồ 3.6). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây về ung thư phổi ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự nghiên cứu trên 100 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Bệnh viện K Trung ương cũng ghi nhận mệt mỏi, gầy sút cân cũng là 2 triệu chứng toàn thân thường gặp nhất (34%) [114]. Nghiên cứu của Kim HC và cộng sự trên 489 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Hàn Quốc ghi nhận có 6,7% BN có biểu hiện gầy sút cân [123]. Các y văn kinh điển vẫn ghi nhận các triệu chứng toàn thân thường gặp ở BN ung thư phổi là gầy sút cân, mệt mỏi và hạch ngoại vi [2], [3].

Tại thời điểm bệnh tiến triển, các triệu chứng toàn thân như mệt mỏi, gầy sút cân, hạch ngoại vi cũng xuất hiện trở lại. Trong nghiên cứu này, tại thời điểm bệnh tiến triển chúng tôi ghi nhận 18,2% BN có triệu chứng mệt mỏi; 15,2% BN có gầy sút cân; 12,1% BN có hạch ngoại vi (*Biểu đồ 3.6*). Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với ghi nhận của Kim HR và cộng sự tại Hàn Quốc năm 2014 với 63% BN tại thời điểm bệnh tái tiến triển có các dấu hiệu mệt mỏi, gầy sút cân [117].

So với thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs, chúng tôi thấy tỷ lệ xuất hiện các dấu hiệu toàn thân khi bệnh tiến triển thấp hơn. Điều này có thể do việc quản lý điều trị của bệnh nhân được giám sát chặt chẽ, sớm phát hiện các triệu chứng thay đổi, từ đó đưa ra các thăm dò chẩn đoán và xác định được tình trạng kháng lại các thuốc EGFR-TKIs.

4.1.3.2. Triệu chứng hô hấp

Các triệu chứng hô hấp là khá đa dạng nhưng không đặc hiệu ở bệnh nhân ung thư phổi. Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR*, chúng tôi ghi nhận đau ngực (60,6%) và ho khan (48,5%) là 2 triệu chứng hô hấp thường gặp nhất tại thời điểm trước khi điều trị EGFR-TKIs. Những triệu chứng ít gặp hơn là khó thở (30,3) và ho máu (12,1%) (*Biểu đồ 3.7*). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của các tác giả khác khi nghiên cứu về ung thư phổi ở Việt Nam và thế giới. Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự nghiên cứu trên 100 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Bệnh viện K Trung ương năm 2019 cũng ghi nhận đau ngực (73%) và ho khan (64%) là 2 triệu chứng thường gặp nhất [114]. Kim HC và cộng sự trên nghiên cứu 489 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Hàn Quốc ghi nhận ho là triệu chứng phổ biến nhất, gặp ở 56,8% BN, tiếp đó là khó thở 20,2% BN và ho máu là 6,5% BN [123].

Tại thời điểm bệnh tiến triển, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận ho khan (57,6%) và đau ngực (48,5%) là 2 triệu chứng hô hấp thường gặp nhất. Tuy nhiên, triệu chứng khó thở cũng xuất hiện nhiều hơn ở giai đoạn này với 45,5% BN (so với thời điểm chẩn đoán ban đầu là 30,3%) (*Biểu đồ 3.7*). Kim HR và cộng sự tại Hàn Quốc nghiên cứu trên 360 BN UTP kháng *gefitinib* năm 2014 ghi nhận tại thời điểm tái tiến triển có 34,4% BN ho khan; 27,2% BN có biểu hiện khó thở và 14,2% BN đau ngực [117]. Trong khi đó, nghiên cứu của Xu Q và cộng sự (2019) tại Thượng Hải, Trung Quốc trên 206 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs lại ghi nhận có khoảng 34,5% BN có các triệu chứng hô hấp tại thời điểm tiến triển [118].

Nhìn chung, các triệu chứng cơ năng hô hấp ở bệnh nhân UTP mang đột biến gen *EGFR* tại thời điểm trước khi điều trị EGFR-TKIs và khi bệnh tiến triển không khác biệt nhiều so với những bệnh nhân UTP nói chung: các triệu chứng khá đa dạng và không đặc hiệu, cơ bản vẫn là đau ngực, ho, một số ít trường hợp khó thở hoặc ho máu. Việc sớm phát hiện các thay đổi trên lâm sàng từ các triệu chứng hô hấp của người bệnh sẽ giúp chúng ta sớm phát hiện tình trạng kháng thuốc EGFR-TKIs, để từ đó sớm đi tìm các nguyên nhân gây kháng thuốc và có hướng điều trị phù hợp.

4.1.3.3. Triệu chứng do u di căn và hội chứng cận ung thư

Nhóm các triệu chứng liên quan đến sự lan tỏa tại chỗ, di căn ung thư và các hội chứng cận ung thư trong ung thư phổi cũng khá đa dạng. Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến gen *EGFR*, tại thời điểm trước khi điều trị EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận đau đầu (24,2%) và đau cột sống (21,2%) liên quan đến di căn ung thư là 2 triệu chứng phổ biến nhất. Các triệu chứng do sự lan tỏa tại chỗ ít gặp hơn: khàn tiếng (6,1%); nuốt nghẹn, nuốt vướng (4,5%), hội chứng Pancoast Tobias (3,0%) (*Bảng 3.1*).

Khi nghiên cứu về UTP nói chung, các tác giả ghi nhận những cơ quan di căn phổ biến nhất trong UTP là não, xương, gan và tuyến thượng thận [2], [3], [20], [21]. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều được chẩn đoán là UTP giai đoạn muộn, do đó việc xuất hiện các triệu chứng của di căn ung thư như đau đầu, đau cột sống, đau xương là hoàn toàn phù hợp. Bên cạnh đó, các biểu hiện của hội chứng cận ung thư trong UTP thường gặp hơn ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được xác định là ung thư biểu mô tuyến nên tần suất gặp các hội chứng cận ung thư là không nhiều.

Các dấu hiệu của di căn ung thư cũng thường xuất hiện ở thời điểm bệnh tiến triển, đó có thể là triệu chứng của các di căn ung thư trước đây tái phát lại hoặc triệu chứng của di căn ung thư mới xuất hiện. Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs, tại thời điểm bệnh tiến triển chúng tôi ghi nhận có 15,2% BN có triệu chứng đau đầu và 21,3% BN có triệu chứng đau xương hoặc đau cột sống (*Bảng 3.1*). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của một số nghiên cứu trên thế giới. Kim HR và cộng sự tại Hàn Quốc nghiên cứu trên 360 BN UTP kháng *gefitinib* năm 2014 ghi nhận tại thời điểm tái tiến triển có 10,3% BN đau đầu và 15% BN đau xương [117]. Barrón F và cộng sự nghiên cứu trên 123 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Mexico được điều trị với các EGFR-TKIs, tại thời điểm bệnh tái tiến triển, tác giả ghi nhận có 17,9% BN có triệu chứng đau xương và 14,6% BN có triệu chứng đau đầu [130].

Như vậy, trong thực hành lâm sàng, chúng ta cũng rất cần chú ý đến nhóm các triệu chứng do ung thư di căn. Việc sớm ghi nhận các thay đổi này sẽ gợi ý đến tình trạng không đáp ứng EGFR-TKIs, từ đó sớm xác định nguyên nhân gây kháng thuốc và tìm kiếm các phương án điều trị phù hợp.

4.1.4. Đặc điểm hình ảnh học

4.1.4.1. Đặc điểm hình ảnh học của bệnh nhân trước khi điều trị EGFR-TKIs

❖ Hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến gen *EGFR*, tại thời điểm trước khi điều trị EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận có đến 87,9% bệnh nhân có tổn thương phổi kích thước $u > 3$ cm, trong đó có đến 51,5% BN có kích thước $u > 5$ cm; không ghi nhận trường hợp nào có kích thước $u < 2$ cm (Bảng 3.2). Điều này cũng phù hợp vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân UTP giai đoạn muộn. Suh YJ và cộng sự nghiên cứu trên 524 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Seoul, Hàn Quốc năm 2018 ghi nhận có đến 49,4% bệnh nhân có kích thước $u > 3$ cm [131].

Về vị trí tổn thương, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tổn thương gặp nhiều nhất ở thùy trên phổi phải (27,3%) và thùy trên phổi trái (21,2%) (Bảng 3.3). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của Rizzo S và cộng sự khi nghiên cứu trên 60 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Milan, Italia năm 2016: tổn thương gặp nhiều nhất là thùy trên phổi phải (37%) [132]. Nhìn chung, tổn thương UTP có thể gặp ở bất cứ thùy phổi nào, không có sự khác biệt về vị trí có ý nghĩa thống kê được ghi nhận.

Khi đánh giá về tổn thương hạch phát hiện trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, chúng tôi ghi nhận nhóm hạch N_2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 36,4%, tiếp đến là hạch N_3 là 30,3%; chỉ có 6 trường hợp (9,1%) không phát hiện thấy hạch trên phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực (Bảng 3.4). Kết quả này cao hơn so với ghi nhận của Suh YJ và cộng sự khi nghiên cứu trên 524 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Seoul, Hàn Quốc năm 2018 ghi nhận tỷ lệ hạch N_1 là 9%, hạch N_2 là 11,8% và hạch N_3 là 0,6% [131].

❖ *Hình ảnh đánh giá tổn thương di căn*

UTP được xem là loại ung thư tiên triển nhanh, di căn sớm, ngay cả khi khối u còn nhỏ đã có thể xuất hiện những tổn thương thứ phát. Những tổn thương di căn kế cận thường gặp là phổi đối bên, màng phổi, màng tim. Những tổn thương di căn xa thường gặp là não, xương, gan và tuyến thượng thận [2], [3], [20].

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến gen *EGFR*, tại thời điểm trước khi điều trị EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận tổn thương di căn não gặp nhiều nhất là 24,2%, tiếp đến là di căn màng phổi (21,2%) và di căn xương (21,2%) (Bảng 3.5). Khi đánh giá về số lượng các tổn thương di căn, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 57,6% BN có 1 tổn thương di căn; 30,3% BN có 2 tổn thương di căn và 12,1% BN có từ 3 tổn thương di căn trở lên (Bảng 3.6).

Kết quả này cũng phù hợp với những nghiên cứu về UTP nói chung và UTP có đột biến *EGFR*. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự trên 100 BN UTP có đột biến *EGFR* tại BV K Trung ương năm 2019 ghi nhận có 55% BN di căn xương, 20% di căn màng phổi và 19% di căn não [114]. Nghiên cứu của Kim HR và cộng sự trên 110 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Hàn Quốc ghi nhận có 38,2% BN có di căn xa, trong đó di căn não là 8,2% [124]. Beypinar I và cộng sự nghiên cứu trên 27 BN UTP có đột biến *EGFR* ghi nhận tỷ lệ tổn thương di căn xương là 40%, di căn màng phổi là 25% và di căn não là 18% [133].

4.1.4.2. *Đặc điểm hình ảnh học của bệnh nhân tại thời điểm tiên triển*

Khi đánh giá hình ảnh học tại thời điểm bệnh tiên triển, người ta ghi nhận nhiều hình thái tổn thương, bao gồm tăng kích thước u nguyên phát, xuất hiện thêm tổn thương phổi mới hoặc các di căn ung thư.

Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs, tại thời điểm bệnh tiến triển chúng tôi ghi nhận có 63,6% BN tăng kích thước u nguyên phát; 31,8% BN xuất hiện tổn thương phổi mới; 21,2% BN tràn dịch màng phổi. Tổn thương di căn xa được ghi nhận nhiều nhất là di căn não (13,6%), tiếp đó là di căn xương (12,1%), di căn gan (7,5%) và di căn tuyến thượng thận (7,5%) (Bảng 3.7).

Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của một số nghiên cứu trên thế giới về các tổn thương tiến triển tại chỗ và di căn ung thư tại thời điểm bệnh tiến triển. Nghiên cứu của Kim HR và cộng sự trên 360 BN UTP tái tiến triển sau điều trị bước một ghi nhận có 58,4% BN tăng kích thước u nguyên phát; 26,3% BN xuất hiện tổn thương phổi mới; 14,2% BN tràn dịch màng phổi; 14,8% BN có di căn thần kinh trung ương; 13,1% BN có di căn xương; 4,2% BN có di căn gan [117]. Barrón F và cộng sự nghiên cứu trên 123 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Mexico được điều trị với các EGFR-TKIs, tại thời điểm bệnh tái tiến triển, tác giả ghi nhận có 21,9% BN di căn tại phổi; 17,9% BN di căn xương; 14,6% BN di căn màng phổi; 14,6% BN di căn não; 10,6% BN di căn gan và 9,7% BN di căn hạch [130].

4.1.5. Phương pháp chẩn đoán xác định ung thư phổi trước điều trị

Có nhiều cách thức khác nhau để tiếp cận chẩn đoán cho một BN UTP, việc xác định tổn thương mô bệnh học của u nguyên phát hoặc tổn thương thứ phát là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận phần lớn các bệnh nhân được xác định chẩn đoán từ tổn thương u nguyên phát: 57,6% từ việc sinh thiết phổi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính và 21,2% từ sinh thiết phổi qua nội soi phế quản. Một vài trường hợp chúng tôi chẩn đoán xác định nhờ sinh thiết màng phổi (6,1%), sinh thiết hạch ngoại vi (9,1%)

hoặc sinh thiết xương (3,0%) (*Bảng 3.8*). Chantharasamee J và cộng sự nghiên cứu trên 27 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Thái Lan ghi nhận có 39,2% BN được chẩn đoán từ các tổn thương tại phổi; 21,4% BN được chẩn đoán nhờ tổn thương màng phổi; chẩn đoán nhờ sinh thiết hạch và sinh thiết xương là 3,5% [134].

4.1.6. Kết quả mô bệnh học

Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến gen *EGFR*, chúng tôi ghi nhận có đến 65/66 BN (98,5%) được xác định là ung thư biểu mô tuyến, chỉ có 1 trường hợp xác định là ung thư biểu mô tuyến- vảy (tức là tổn thương hỗn hợp của thành phần tuyến và thành phần vảy). Kết quả này cũng phù hợp với y văn trên thế giới khi nghiên cứu về ung thư phổi mang đột biến gen *EGFR*, tổn thương mô bệnh học phổ biến nhất vẫn là ung thư biểu mô tuyến [2], [3], [20], [22].

Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà và cộng sự năm 2015 trên 36 BN ung thư phổi có đột biến *EGFR* ghi nhận 100% BN đều là ung thư biểu mô tuyến [14]. Nghiên cứu của Kim HR và cộng sự trên 110 BN UTP không hút thuốc mang đột biến *EGFR* tại Seoul, Hàn Quốc ghi nhận ung thư biểu mô tuyến là 95,5%; ung thư biểu mô tế bào vảy là 1,8% và ung thư biểu mô tế bào lớn là 0,9% [124]. Chen HJ và cộng sự nghiên cứu trên 53 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Quảng Đông, Trung Quốc ghi nhận 74% BN là ung thư biểu mô tuyến; 13% BN là ung thư biểu mô tế bào vảy và 6% BN là ung thư biểu mô tế bào lớn [116]. Kuiper JL và cộng sự nghiên cứu trên 66 BN UPT mang đột biến *EGFR* tại Amsterdam, Hà Lan ghi nhận tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến là 76% [135]. Nghiên cứu của Hata A và cộng sự trên 78 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Kobe, Nhật Bản ghi nhận có 92,2% các trường hợp là ung thư biểu mô tuyến [136].

4.1.7. Kết quả phân tích đột biến gen

Cho đến nay, đã có rất nhiều đột biến của gen *EGFR* đã được ghi nhận việc quyết định tính nhạy cảm, hay đề kháng với các thuốc kháng Tyrosine kinase (*Hình 1.5*), trong đó 2 đột biến thường gặp nhất là LREA tại exon 19 và L858R tại exon 21 [3], [5], [32].

Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR*, chúng tôi ghi nhận loại đột biến thường gặp nhất là LREA tại exon 19 (54,5%) và L858R tại exon 21 (43,9%). Chúng tôi có ghi nhận 1 trường hợp có có đột biến *EGFR* exon 18 G719S, đây cũng là dạng đột biến nhạy cảm với các EGFR-TKIs (*Biểu đồ 3.9*). Tất cả các bệnh nhân này đều được ghi nhận không có đột biến EGFR-T790M gây kháng EGFR-TKIs tại thời điểm trước khi điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với ghi nhận của một số nghiên cứu gần đây tại Việt Nam. Nguyễn Minh Hà và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 36 BN ung thư phổi có đột biến *EGFR* ghi nhận 55,6% BN có đột biến LREA tại exon 19; 38,9% BN có đột biến L858R tại exon 21, và 1 trường hợp có đột biến G719S ở exon 18 [14]. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự năm 2019 trên 100 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại BV K Trung ương cũng ghi nhận 2 đột biến thường gặp nhất là LREA tại exon 19 (54%) và L858R tại exon 21 (36%) [114]. Đặng Hùng Minh và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 30 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Bệnh viện Bạch Mai ghi nhận 50% BN có đột biến LREA tại exon 19 và 40% BN có đột biến L858R tại exon 21 [115].

Các nghiên cứu trên thế giới cũng cũng ghi nhận những tỷ lệ tương tự. Kim HR và cộng sự nghiên cứu trên 110 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Seoul, Hàn Quốc năm 2012 ghi nhận 62,7% BN có đột biến LREA tại exon 19; 33,6% BN có đột biến L858R tại exon 21 và chỉ có 3,7% BN gặp những

đột biến nhạy cảm khác của gen *EGFR* [124]. Kuiper JL và cộng sự nghiên cứu trên 66 BN UPT mang đột biến *EGFR* tại Amsterdam, Hà Lan năm 2014 ghi nhận tỷ lệ BN có đột biến LREA tại exon 19 là 60% và tỷ lệ BN có đột biến L858R tại exon 21 là 20% [135]. Một nghiên cứu khác của Hata A và cộng sự trên 78 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Kobe, Nhật Bản năm 2013 ghi nhận đột biến LREA tại exon 19 ở 53,8% BN; đột biến L858R tại exon 21 ở 42,3% BN [136].

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả BN đều được xác định có đột biến gen nhạy cảm EGFR-TKIs và không có đột biến của *EGFR* gây đề kháng TKIs tại thời điểm trước khi điều trị với EGFR-TKIs. Điều này là rất quan trọng để lựa chọn EGFR-TKIs bước một, cũng đảm bảo tiêu chuẩn khi có sự xuất hiện những đột biến mới tại thời điểm bệnh tiến triển, đó chính là nguyên nhân gây đề kháng thứ phát với các EGFR-TKIs.

4.2. Tình trạng đột biến T790M của gen EGFR, khuếch đại gen MET ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.2.1. Hiệu quả của EGFR-TKIs với bệnh nhân UTP có đột biến EGFR

Các bệnh nhân UTP không còn chỉ định phẫu thuật nếu có đột biến *EGFR* nhạy cảm TKIs sẽ được chỉ định điều trị bằng các thuốc EGFR-TKIs. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã xác định hiệu quả và tính an toàn của các TKIs với nhóm bệnh nhân này [77-82].

4.2.1.1. Loại thuốc EGFR-TKIs được lựa chọn điều trị

Cho đến hiện nay, có nhiều EGFR-TKIs đã được chấp thuận điều trị cho các BN UTP mang đột biến *EGFR* nhạy cảm. Các EGFR-TKIs phổ biến hiện nay được sử dụng trên lâm sàng là *erlotinib*, *gefitinib*, *afatinib*, *osimertinib* và *dacomitinib*. Tại Việt Nam, hai EGFR-TKIs thế hệ thứ nhất là *erlotinib*,

gefitinib được chỉ định điều trị bước một cho hầu hết các bệnh nhân BN UTP mang đột biến *EGFR*. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 53% BN được điều trị bằng *erlotinib* và 47% BN được điều trị bằng *gefitinib* (Biểu đồ 3.10).

Nghiên cứu của Hata A và cộng sự trên 78 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Kobe, Nhật Bản năm 2013 ghi nhận có 83,3% BN được điều trị bằng *gefitinib* và 16,7% BN được điều trị bằng *erlotinib* [136]. Nghiên cứu của Jaiswal R và cộng sự trên 90 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Ấn Độ năm 2014 ghi nhận 72,2% BN được điều trị bằng *gefitinib* và 27,8% BN được điều trị bằng các EGFR-TKIs khác [121]. Li W và cộng sự nghiên cứu trên 54 BN UTP có đột biến *EGFR* ở Thượng Hải, Trung Quốc năm 2014 ghi nhận có 66,7% BN được điều trị bằng *erlotinib*; 27,8% BN được điều trị bằng *gefitinib* và 5,5% BN được điều trị bằng *icotinib* [137].

4.2.1.2. Tác dụng phụ của EGFR-TKIs

Có khá nhiều tác dụng không mong muốn của các EGFR-TKIs được ghi nhận, tuy nhiên nếu so sánh với hóa trị truyền thống thì các EGFR-TKIs được xem là an toàn hơn [77], [78], [80], [81].

Nghiên cứu trên 66 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với các thuốc EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận khá nhiều tác dụng không mong muốn, trong đó phổ biến là nổi ban ngoài da (22,7%); buồn nôn, nôn (21,2%); mệt mỏi, chán ăn (18,2%); tăng men gan (16,7%) và rối loạn phân (15,1%) ; các tác dụng phụ khác như viêm móng, rụng tóc, đau cơ ít gặp hơn (Bảng 3.9).

Kết quả này cũng tương tự với ghi nhận trong những nghiên cứu gần đây tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự năm 2019 trên 100 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại BV K Trung ương ghi nhận có 59% BN có nổi ban ngoài da; 31% BN có viêm kẽ móng; 21% BN có rối loạn tiêu hóa; 6% BN có tăng men gan [114]. Trong thử

nghiệm OPTIMAL ở 83 BN được điều trị bằng *erlotinib*, Zhou C và cộng sự ghi nhận có 73% BN nổi ban ngoài da, 25% BN có rối loạn phân và 37% BN có tăng men gan [6]. Trong khi đó, thử nghiệm IPASS với 609 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với *gefitinib*, Mok TS và cộng sự ghi nhận 66,2% BN có ban ngoài da; 46,6% có rối loạn phân; 21,9 % BN có mệt mỏi, chán ăn và 16,6% BN có buồn nôn [8].

4.2.1.3. Đánh giá đáp ứng điều trị EGFR-TKIs sau 6 tháng

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR* được điều trị bằng EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận có 87,9% BN có đáp ứng một phần và 12,1% BN ổn định bệnh, không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn sau 6 tháng (*Bảng 3.10*). Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được đánh giá có đáp ứng hoặc ổn định bệnh sau 6 tháng điều trị với các EGFR-TKIs, đây là tiêu chuẩn để đánh giá tình trạng kháng thuốc thứ phát sau điều trị TKIs [110].

Khi đánh giá hiệu quả của các EGFR-TKIs ở 100 BN UTP có đột biến *EGFR*, Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự ghi nhận 75% BN được đánh giá có đáp ứng một phần, 19% BN được đánh giá là ổn định bệnh và 6% BN có tiến triển sau điều trị 6 tháng [114]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà và cộng sự năm 2014 trên 36 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với các EGFR-TKIs ghi nhận có 75% BN đạt đáp ứng bệnh một phần hoặc ổn định bệnh sau 3 tháng [14].

Các nghiên cứu trên thế giới về hiệu quả của các EGFR-TKIs đối với các BN UTP mang đột biến *EGFR* cũng ghi nhận các kết quả tương tự. Nghiên cứu của Kim HR và cộng sự nghiên cứu trên 61 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs tại Seoul, Hàn Quốc năm 2012 ghi nhận 65,6% BN đạt đáp ứng một phần; 22,9% BN được đánh giá bệnh ổn định và

11,6% BN bệnh tiến triển [124]. Một nghiên cứu khác của Hata A và cộng sự trên 78 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị bởi các EGFR-TKIs tại Kobe, Nhật Bản năm 2013 ghi nhận có đến 70,5% BN đạt đáp ứng bệnh (bao gồm cả đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) và 29,5% BN đạt ổn định bệnh [136].

Một vấn đề quan trọng trước khi bắt đầu điều trị đích với các thuốc EGFR-TKIs là thể trạng của bệnh nhân. Đánh giá điểm thể trạng của bệnh nhân trước điều trị, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 60,6% BN có điểm thể trạng PS0-1 và 39,4% BN có điểm thể trạng PS2-4 (Bảng 3.11). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu ở Việt Nam và thế giới gần đây. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự năm 2019 trên 100 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại BV K Trung ương ghi nhận 78% BN có điểm thể trạng PS0-1; 22% BN có điểm thể trạng PS2-3 [114]. Chantharasamee J và cộng sự nghiên cứu trên 27 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Thái Lan năm 2019 ghi nhận 82,1% BN có điểm thể trạng PS0-1 trước điều trị; 17,9% BN có điểm thể trạng PS2-4 trước điều trị [134]. Kim HC và cộng sự nghiên cứu trên 489 BN UTP tại Seoul, Hàn Quốc ghi nhận 85,8% BN có điểm thể trạng trước điều trị là PS0-1; 14,2% BN có điểm thể trạng trước điều trị là PS2-4 [123].

Khi đánh giá điểm thể trạng của BN được điều trị với EGFR-TKIs sau 6 tháng, chúng tôi ghi nhận gia tăng đáng kể số lượng BN có điểm thể trạng PS0-1 và giảm đi đáng kể số lượng bệnh nhân có điểm thể trạng PS2-4 (Bảng 3.11). Sự cải thiện điểm thể trạng sau điều trị EGFR-TKIs so với trước khi điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Như vậy, qua phân tích các kết quả trên, chúng ta thấy được hiệu quả của các EGFR-TKIs đối với bệnh nhân UTP có đột biến *EGFR*. Sau 6 tháng điều trị EGFR-TKIs, các bệnh nhân đều được đánh giá đáp ứng một phần hoặc ổn

định bệnh theo tiêu chuẩn RECIST, cải thiện triệu chứng lâm sàng, cải thiện điểm thể trạng và không nhiều tác dụng không mong muốn.

4.2.1.4. Thời gian xuất hiện bệnh tiến triển

Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận việc ung thư phổi tiến triển sau một thời gian đáp ứng với các thuốc điều trị đích, nguyên nhân là do tình trạng kháng lại các thuốc EGFR-TKIs. Đa phần các BN đáp ứng hoặc ổn định bệnh trong khoảng thời gian năm đầu tiên, sau đó bệnh bắt đầu tiến triển trở lại [90], [91], [93], [95].

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR* được điều trị với các EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận thời gian trung bình từ thời điểm bắt đầu điều trị EGFR-TKIs đến khi bệnh tiến triển là $14,48 \pm 3,9$ tháng; thời gian xuất hiện tiến triển sớm nhất là 8 tháng, muộn nhất là 26 tháng. Phần lớn bệnh nhân có thời gian đáp ứng hoặc ổn định bệnh trong khoảng thời gian 13-18 tháng (42,4%) và 6-12 tháng (39,3%) (*Biểu đồ 3.11*).

Nguyễn Thanh Hoa và cộng sự tại Bệnh viện K Trung ương (2019) nghiên cứu trên 100 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs ghi nhận trung vị PFS là 12 tháng, thời gian xuất hiện bệnh tiến triển sớm nhất là 3 tháng và dài nhất là 50 tháng [114]. Nghiên cứu của Jaiswal R và cộng sự trên 90 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs tại Ấn Độ năm 2019 ghi nhận có 45,6% BN xuất hiện tái tiến triển trong khoảng thời gian 6-12 tháng và 45,6% BN xuất hiện tái tiến triển trong khoảng thời gian 12-24 tháng tính từ khi bắt đầu điều trị [121].

Trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển PFS trong nghiên cứu của chúng tôi là 14 tháng (*Biểu đồ 3.12*). Kết quả này cũng tương tự ghi nhận của một số tác giả trên thế giới. Nghiên cứu của Jaiswal R và cộng sự trên 90 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs có trung vị PFS là

12,45 tháng [121]. Trong khi nghiên cứu của Oxnard GR và cộng sự trên 93 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Mỹ được điều trị với EGFR-TKIs có trung vị PFS là 13 tháng [137].

Khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến PFS của BN được điều trị bằng các EGFR-TKIs như là: giới tính, tình trạng hút thuốc, số lượng di căn, loại đột biến gen *EGFR* hay là loại thuốc EGFR-TKIs sử dụng, chúng tôi không ghi nhận được những khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về trung bình PFS giữa nhóm ≤ 60 tuổi (15,7 tháng; 95%CI 14,3-17,1 tháng) với nhóm > 60 tuổi (13,3 tháng; 95%CI 12,1-14,5 tháng) có ý nghĩa thống kê ($p = 0,028$) (Biểu đồ 3.14); và giữa nhóm không có bệnh đồng mắc (15,6 tháng; 95%CI 14,2-17,0 tháng) với nhóm có bệnh đồng mắc (13,4 tháng; 95%CI 12,3-14,6 tháng) có ý nghĩa thống kê ($p = 0,039$) (Biểu đồ 3.16).

Nghiên cứu của Li W và cộng sự trên 54 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs tại Trung Quốc ghi nhận có sự khác biệt về trung bình PFS giữa nam giới và nữ giới (7,8 và 13 tháng; $p = 0,034$); và sự khác biệt về trung bình PFS giữa nhóm > 60 với ≤ 60 tuổi (14,0 và 10,5 tháng; $p = 0,042$); các yếu tố khác như tình trạng hút thuốc, loại đột biến gen, hay loại EGFR-TKIs sử dụng không ảnh hưởng đến PFS của bệnh nhân có ý nghĩa thống kê [137]. Trong khi đó, nghiên cứu của Xu Q và cộng sự (2019) tại Thượng Hải, Trung Quốc trên 206 BN UTP mang đột biến *EGFR* được điều trị với EGFR-TKIs lại ghi nhận 4 yếu tố là giới tính, tình trạng hút thuốc, số lượng di căn và loại đột biến gen *EGFR* lại ảnh hưởng đến PFS có ý nghĩa thống kê [118].

Nhìn chung, có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến PFS của bệnh nhân UTP có đột biến gen *EGFR* nên chúng ta cần chú ý phân tích kỹ các yếu tố đó để đưa ra tiên lượng với từng người bệnh cụ thể.

4.2.2. Xác định một số nguyên nhân đề kháng EGFR-TKIs

4.2.2.1. Phương pháp lấy bệnh phẩm ung thư tại thời điểm kháng EGFR-TKIs

Để xác định nguyên nhân gây đề kháng lại các EGFR-TKIs, chúng ta cần có mẫu bệnh phẩm ung thư tại thời điểm bệnh tiến triển. Một trong những biện pháp hữu hiệu để xác định nguyên nhân kháng thuốc chính là sinh thiết lại tổn thương ung thư. Tùy từng trường hợp cụ thể mà người ta có thể sinh thiết lại u nguyên phát hoặc sinh thiết các tổn thương di căn.

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đủ tiêu chuẩn đánh giá kháng lại các EGFR-TKIs, chúng tôi đã tiến hành lấy bệnh phẩm mô bệnh học hoặc khối tế bào các dịch di căn ung thư để đi tìm căn nguyên kháng thuốc. Kết quả của chúng tôi ghi nhận có 42,4% BN được sinh thiết phổi dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính; 21,2% BN được sinh thiết phổi qua nội soi phế quản; 18,1% BN được xét nghiệm khối tế bào dịch màng phổi; 12,1% BN được sinh thiết hạch ngoại vi; 9,1% BN được xét nghiệm khối tế bào dịch màng tim; 3,0% BN được sinh thiết đốt sống và 1,5% BN được sinh thiết gan (*Bảng 3.15*).

Nghiên cứu của của Oxnard GR và cộng sự trên 93 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại Mỹ được điều trị với EGFR-TKIs, tại thời điểm bệnh tái tiến có 72% BN được sinh thiết phổi hoặc màng phổi để xác định nguyên nhân kháng thuốc; 9% BN được sinh thiết hạch và 19% BN được sinh thiết các tổn thương di căn [138]. Helena A Yu và cộng sự nghiên cứu tình trạng kháng EGFR-TKIs ở 155 BN UTP mang đột biến *EGFR* tại New York, ghi nhận có 50,6% BN được sinh thiết phổi lại; 8,6% BN được xét nghiệm dịch màng phổi; 8,0% BN được sinh thiết gan; 5,5% BN được sinh thiết xương và 5,5%

BN được sinh thiết hạch [120]. Nghiên cứu của Chen HJ và cộng sự tại Quảng Đông, Trung Quốc trên 29 BN UTP kháng EGFR-TKIs, trong đó có 55% BN được sinh thiết lại u nguyên phát và 45% BN được sinh thiết các tổn thương di căn để xác định nguyên nhân kháng thuốc [116]. Joo JW và cộng sự nghiên cứu trên 111 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs ghi nhận có 43,2% BN được sinh thiết phổi; 26,1% BN được sinh thiết hạch; 13,5% BN được sinh thiết gan; 4,5% BN được sinh thiết xương và 8,1% BN được xét nghiệm tế bào học các dịch di căn ung thư [139].

4.2.2.2. Tai biến của việc sinh thiết lại tổn thương ung thư

Việc sinh thiết lại tổn thương ung thư tại thời điểm bệnh tái tiến triển là việc hết sức cần thiết. Tuy nhiên, tại thời điểm này, phần lớn các bệnh nhân đã trải qua một thời gian điều trị ung thư kéo dài, thể trạng giảm sút. Do đó, việc đánh giá nguy cơ tai biến và các biến cố có thể xảy ra khi sinh thiết lại cho BN là vô cùng quan trọng.

Với những tiến bộ hiện nay, việc sinh thiết phổi lại có thể được thực hiện qua nội soi phế quản hoặc sinh thiết dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính với sự chính xác và độ an toàn rất cao. Tương tự, sinh thiết gan dưới hướng dẫn của siêu âm, sinh thiết xương dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính đều đã được làm thường quy tại các bệnh viện lớn với độ an toàn cao. Với những bệnh nhân có tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, việc chọc tháo hoặc dẫn lưu các dịch này vừa giúp điều trị triệu chứng cho BN đồng thời có thể sử dụng để xét nghiệm khối tế bào, từ đó có thể xác định được nguyên nhân gây đề kháng lại các EGFR-TKIs.

Nghiên cứu trên 66 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs, chúng tôi đã thực hiện các thủ thuật sinh thiết phổi cho 42 trường hợp, chọc hút dịch màng phổi làm khối tế bào cho 12 trường hợp, sinh thiết hạch 8 trường hợp, chọc hút

dịch màng tim làm tế bào khối cho 6 trường hợp, sinh thiết đốt sống 2 trường hợp và sinh thiết gan 1 trường hợp (*Bảng 3.12*). Sau các thủ thuật trên, chúng tôi ghi nhận có 27,3% BN có đau tại vị trí sinh thiết; 12,1% BN ho ra máu; 3% BN có tràn khí màng phổi ít và 60,1% BN hoàn toàn không có biến cố gì sau thủ thuật (*Bảng 3.13*). Tất cả các trường hợp tai biến sau sinh thiết đều chỉ cần xử trí nội khoa. Như vậy, có thể thấy việc sinh thiết lại các tổn thương ung thư tại thời điểm bệnh tái tiến triển là rất cần thiết và an toàn.

4.2.2.3. *Tổn thương mô bệnh học tại thời điểm kháng thuốc EGFR-TKIs*

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được chẩn đoán mô bệnh học tại thời điểm trước điều trị là ung thư biểu mô tuyến, các tế bào ung thư đều mang trong mình loại đột biến nhạy cảm với các EGFR-TKIs và không có đột biến *EGFR* gây kháng EGFR-TKIs. Việc sinh thiết lại tại thời điểm bệnh tái tiến triển là rất quan trọng: Thứ nhất, sinh thiết lại cho phép xác định sự có mặt của tế bào ung thư kháng lại các EGFR-TKIs, từ đó nhờ các phương pháp phân tích gen để xác định nguyên nhân gây kháng thuốc. Thứ hai, nhiều nghiên cứu đã ghi nhận những cá thể có sự chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ hoặc chuyển dạng từ ung thư biểu mô sang ung thư trung biểu mô. Và nếu như vậy, bệnh nhân sẽ được chuyển sang điều trị hóa chất thay vì tiếp tục điều trị các thuốc EGFR-TKIs thế hệ tiếp theo.

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR*, được điều trị với các EGFR-TKIs thế hệ thứ nhất, sau đó xuất hiện kháng thuốc, chúng tôi đã tiến hành sinh thiết các tổn thương ung thư hoặc làm xét nghiệm dịch do di căn ung thư. Kết quả ghi nhận: 63,6% BN được xác định là ung thư biểu mô tuyến; 33,3% BN được xác định là ung thư biểu mô tuyến di căn; và đặc biệt có 2 BN (3,1%) được xác định là ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Trong 2 BN

này, có 1 BN được chẩn đoán nhờ xét nghiệm tế bào khối dịch màng phổi và 1 BN được chẩn đoán nhờ sinh thiết phổi (*Biểu đồ 3.20*). Cả 2 bệnh nhân này đều được nhuộm hóa mô miễn dịch và khẳng định là có sự chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô sang ung thư trung biểu mô. Cơ chế chuyển dạng tế bào cho đến nay còn chưa rõ ràng, nhiều giả thuyết cho rằng ở những tế bào UTBM tuyến sau 1 thời gian điều trị với EGFR-TKIs xuất hiện thêm các đột biến mới ở gen TP53 và RB1 dẫn đến các tế bào chuyển dạng sang loại tế bào nhỏ hoặc dạng trung biểu mô. Một số giả thuyết khác lại cho rằng có thể tổn thương ban đầu ở dạng kết hợp giữa UTBM tế bào nhỏ và không nhỏ, trong quá trình điều trị với các EGFR-TKIs, phân tế bào không nhỏ bị tiêu diệt nên phần còn lại sẽ ưu thế là UTBM tế bào nhỏ [91]

Kết quả này cũng phù hợp với một số ghi nhận từ các nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Chen HJ và cộng sự trên 29 BN UTP kháng EGFR-TKIs tại Quảng Đông, Trung Quốc ghi nhận 25 trường hợp sinh thiết lại có tổn thương là ung thư biểu mô tuyến; 2 trường hợp sinh thiết lại có tổn thương là ung thư biểu mô tế bào vảy và 2 trường hợp sinh thiết lại có tổn thương là ung thư biểu mô không định loại [116]. Kuiper JL và cộng sự nghiên cứu trên 66 BN UPT đề kháng EGFR-TKIs tại Amsterdam, Hà Lan ghi nhận 65 trường hợp (98,5%) kết quả sinh thiết lại vẫn là ung thư biểu mô tuyến và có 1 trường hợp chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ [135]. Helena A Yu và cộng sự nghiên cứu trên 155 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs tại New York, Mỹ ghi nhận tỷ lệ chuyển dạng từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ là 4% [120]. Nghiên cứu của Joo WJ và cộng sự trên 111 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs tại Seoul, Hàn Quốc ghi nhận có đến 6 trường hợp (5,4%) có chuyển dạng tế

bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ [139]. Trong một phân tích tổng quan, Westover D và cộng sự ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ chiếm khoảng 5-10% các trường hợp đề kháng EGFR-TKIs sau một thời gian đáp ứng với điều trị [91].

4.2.2.4. Xác định đột biến EGFR-T790M và khuếch đại gen MET tại thời điểm kháng thuốc EGFR-TKIs

Đột biến T790M tại gen *EGFR* được xác định là căn nguyên phổ biến nhất gây ra tình trạng đề kháng lại các EGFR-TKIs thế hệ thứ nhất như *erlotinib* và *gefitinib* [91], [92], [93]. Cơ chế gây ra sự đề kháng này là do cấu trúc thay đổi Threonin thành Methionin gây biến đổi vị trí tương tác của vùng kinase, ức chế hoàn toàn sự bám của *erlotinib* và *gefitinib* với Tyrosine kinase. Bên cạnh đó đột biến T790M khôi phục lại ái lực của vùng kinase với ATP trong khi giảm ái lực với *erlotinib* và *gefitinib* [92], [96].

Nghiên cứu trên 66 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận có 36/66 trường hợp (54,5%) có đột biến EGFR-T790M (*Biểu đồ 3.21*). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của một số tác giả khác trên thế giới. Nghiên cứu của Chen HJ và cộng sự trên 29 BN UTP kháng EGFR-TKIs tại Quảng Đông, Trung Quốc năm 2009 ghi nhận tỷ lệ đột biến EGFR-T790M là 41,4% [116]. Jaiswal R và cộng sự nghiên cứu trên 90 BN UTP kháng EGFR-TKIs tại Ấn Độ năm 2019 ghi nhận tỷ lệ đột biến EGFR-T790M là 52,2% [121]. Kuiper JL và cộng sự nghiên cứu trên 66 BN UPT đề kháng EGFR-TKIs tại Amsterdam, Hà Lan năm 2013 ghi nhận có 52% trường hợp kháng thuốc do xuất hiện đột biến EGFR-T790M [135]. Li W và cộng sự cũng ghi nhận một tỷ lệ đột biến EGFR-T790M gần tương tự là 53,7% khi nghiên cứu trên 54 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs [137]. Nghiên cứu của Joo WJ và

cộng sự cũng ghi nhận có đến 58/111 (52,3%) BN UTP đề kháng EGFR-TKIs do xuất hiện đột biến EGFR-T790M [139]. Helena A Yu và cộng sự nghiên cứu trên 155 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs tại New York, Mỹ năm 2013 ghi nhận tỷ lệ đột biến EGFR-T790M khá cao là 63% [120]. Với kết quả gần tương tự, Oxnard GR và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đột biến EGFR-T790M là 62% khi nghiên cứu trên 93 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs tại New York, Mỹ năm 2011 [138].

Như vậy, có thể thấy rằng đột biến EGFR-T790M là nguyên nhân phổ biến nhất gây nên tình trạng kháng EGFR-TKIs thứ phát ở BN UTPKTBN có đột biến *EGFR*. Việc phát hiện bệnh nhân xuất hiện tình trạng đột biến EGFR-T790M thứ phát gây kháng lại các EGFR-TKIs thế hệ thứ nhất là cơ sở để tiếp tục lựa chọn các EGFR-TKIs thế hệ tiếp theo như *afatinib*, *dacomitinib*, *osimertinib*,... cho bệnh nhân tiếp tục điều trị nhắm đích EGFR.

Bên cạnh đột biến T790M, khuếch đại gen *MET* đã được các nhà khoa học chứng minh là một nguyên nhân gây kháng thuốc điều trị đích ở các bệnh nhân UPTKTBN có đột biến gen *EGFR* [43], [100]. Tổng hợp các nghiên cứu phát hiện khuếch đại gen *MET* ở các bệnh nhân UPTKTBN đề kháng *gefitinib* hoặc *erlotinib* chỉ ra rằng, khuếch đại gen *MET* là cơ chế gây kháng thuốc điều trị đích ở khoảng 5-20% BN UTPKTBN [91], [100], [105].

Nghiên cứu trên 66 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs, chúng tôi ghi nhận có 3/66 trường (4,5%) có khuếch đại gen *MET* (Biểu đồ 3.19). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của một số tác giả khác trên thế giới. Nghiên cứu của Helena A Yu và cộng sự trên 155 BN UTP kháng EGFR-TKIs, 75 BN trong số này được làm xét nghiệm FISH để xác định tình trạng khuếch đại gen *MET*, kết quả phát hiện được 4 trường hợp (5,3%) có tình trạng khuếch đại gen *MET*. Cả 4 trường hợp này đều không có đột biến EGFR-T790M kèm

theo [120]. Tuy nhiên nghiên cứu ghi nhận có 1 trường hợp vừa có khuếch đại gen *MET* vừa có chuyển dạng từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ [120].

Như vậy, cùng với đột biến EGFR-T790M gây đề kháng EGFR-TKIs ở BN UTP có đột biến *EGFR*, khuếch đại gen *MET* được xem như một nguyên nhân ít phổ biến hơn gây ra tình trạng kháng thuốc điều trị đích. Việc phát hiện tình trạng khuếch đại gen *MET* ở những bệnh nhân có dấu hiệu đề kháng EGFR-TKIs sẽ cho phép bệnh nhân dừng lại các thuốc ức chế Tyrosine kinase của EGFR mà chuyển sang các thuốc ức chế Tyrosine kinase của MET như *crizotinib*, *capmatinib* [140], [141].

4.2.3. Liên quan giữa đột biến gen EGFR-T790M, khuếch đại gen MET với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKIs

4.2.3.1. Liên quan giữa đột biến gen EGFR-T790M với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Mặc dù chưa có những bằng chứng đủ mạnh cho thấy sự liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN trước điều trị EGFR-TKIs với sự xuất hiện tình trạng đột biến EGFR-T790M khi bệnh tiến triển, tuy nhiên trong một vài nghiên cứu về kháng EGFR-TKIs có đề cập đến vấn đề này.

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR*, được điều trị bằng EGFR-TKIs, sau đó xuất hiện kháng thuốc, chúng tôi cũng phân tích sự liên quan giữa các yếu tố như giới tính, độ tuổi, tình trạng hút thuốc, bệnh lý đồng mắc, tổn thương mô bệnh học trước điều trị EGFR-TKIs với sự xuất hiện đột biến EGFR-T790M (Bảng 3.14). Tuy nhiên, các phân tích chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa các yếu tố này với sự xuất hiện đột biến EGFR-T790M. Cùng nghiên cứu về vấn đề này, Joo WJ và cộng sự

phân tích trên 111 BN UTP có đột biến *EGFR* kháng lại các EGFR-TKIs, kết quả cũng không ghi nhận những khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có EGFR-T790M về các đặc điểm như giới tính, độ tuổi, tình trạng hút thuốc, loại đột biến gen trước điều trị [139]. Trong khi đó, nghiên cứu của Huang YH và cộng sự trên 205 BN UTP có đột biến EGFR được điều trị với các EGFR-TKIs ghi nhận có sự khác biệt giữa loại đột biến gen *EGFR* ban đầu với sự xuất hiện đột biến EGFR-T790M tại thời điểm kháng EGFR-TKIs ($p=0,022$); với các yếu tố khác như giới tính, độ tuổi, tình trạng hút thuốc, tổn thương mô bệnh học đều không ghi nhận những khác biệt có ý nghĩa thống kê [142]. Trong khi đó, nghiên cứu của Oya Y và cộng sự tại Nhật Bản trên 181 BN UTP có đột biến *EGFR* được điều trị với các EGFR-TKIs ghi nhận có sự khác biệt về giới tính giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có đột biến EGFR-T790M với $p=0,0009$ [143].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng phân tích sự khác biệt về thời gian sống bệnh không tiến triển trung bình giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có đột biến EGFR-T790M (Biểu đồ 3.22). Kết quả cho thấy, trung bình PFS không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có mang đột biến EGFR-T790M (14,5 tháng; 95%CI 13,3-15,8) với nhóm không mang đột biến EGFR-T790M (14,1 tháng; 95%CI 12,7-15,6) ($p=0,642$). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của Huang YH và cộng sự khi nghiên cứu trên 205 BN UTP có đột biến *EGFR* tại Đài Loan, không có sự khác biệt về trung bình PFS giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có đột biến EGFR-T790M ($p=0,235$) [142]. Cũng tương tự, Zhang Q và cộng sự nghiên cứu trên 51 BN UTP có đột biến *EGFR* được điều trị EGFR-TKIs không ghi nhận sự khác biệt về trung bình PFS giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có đột biến EGFR-T790M ($p=0,261$) [144]. Trong khi đó, nghiên cứu Oya Y và cộng sự tại Nhật Bản trên 181 BN UTP có đột biến *EGFR* được điều trị với

các EGFR-TKIs ghi nhận có sự khác biệt về trung bình PFS giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có đột biến EGFR-T790M ($p=0,0041$) [143]. Gao W và cộng sự nghiên cứu trên 105 BN UTP có đột biến EGFR được điều trị với các EGFR-TKIs tại Trung Quốc cũng ghi nhận có sự khác biệt về trung bình PFS giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có đột biến EGFR-T790M ($p=0,016$) [145]. Nghiên cứu của Wang Y và cộng sự trên 49 BN UTP có đột biến *EGFR* được điều trị với các EGFR-TKIs cũng ghi nhận có sự khác biệt về trung bình PFS giữa 2 nhóm có đột biến EGFR-T790M và không có đột biến EGFR-T790M ($p=0,032$) [146].

Như vậy, qua những phân tích trên, chúng ta nhận thấy sự xuất hiện tình trạng đột biến EGFR-T790M thứ phát ở BN UTP đang điều trị EGFR-TKIs có thể ít nhiều liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đồng thời có thể ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị của các bệnh nhân với EGFR-TKIs. Điều này có thể được làm rõ hơn ở các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hoặc các phân tích cộng gộp trong thời gian không xa.

4.2.3.2. Liên quan giữa khuếch đại gen *MET* với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Khuếch đại gen *MET* đã được xác định là nguyên nhân gây đề kháng thứ phát với các EGFR-TKIs, tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến mối liên quan giữa các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị với sự xuất hiện đột biến này.

Nghiên cứu trên 66 BN UTP có đột biến *EGFR*, được điều trị bằng EGFR-TKIs, sau đó xuất hiện kháng thuốc, chúng tôi cũng phân tích sự liên quan giữa các yếu tố như giới tính, độ tuổi, tình trạng hút thuốc, bệnh lý đồng mắc, tổn thương mô bệnh học trước điều trị EGFR-TKIs với sự xuất hiện tình trạng khuếch đại gen *MET*. Kết quả cho thấy, chưa ghi nhận có sự liên quan

giữa một số yếu tố như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc và mô bệnh học với sự xuất hiện khuếch đại gen *MET* gây kháng thuốc EGFR-TKIs với $p > 0,05$ (Bảng 3.15). Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của Baldacci S và cộng sự khi nghiên cứu trên 42 BN UTP có tình trạng đề kháng với EGFR-TKIs, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm như giới tính, độ tuổi, tình trạng hút thuốc, tổn thương mô bệnh học giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* và nhóm không có khuếch đại gen *MET* ($p > 0,05$) [147].

Khi phân tích về thời gian sống bệnh không tiến triển trung bình giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* và nhóm không có khuếch đại gen *MET*, chúng tôi ghi nhận trung bình PFS có sự khác biệt giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* (18,3 tháng; 95%CI 9,8-26,8) với nhóm không có khuếch đại gen *MET* (14,3 tháng; 95%CI 13,4-15,2) nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,080$). (Biểu đồ 3.23). Baldacci S và cộng sự nghiên cứu trên 42 BN UTP có tình trạng đề kháng với EGFR-TKIs cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình PFS giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* và nhóm không có khuếch đại gen *MET* [147]. Cũng tương tự, nghiên cứu của Lai GGY và cộng sự trên 200 BN UTP đề kháng EGFR-TKIs tại Singapore cũng ghi nhận không có sự khác biệt về trung bình PFS giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* và nhóm không có khuếch đại gen *MET* với $p=0,076$ [148].

Như vậy, qua những phân tích trên, chúng ta chưa ghi nhận sự xuất hiện tình trạng khuếch đại gen *MET* ở BN UTP đang điều trị EGFR-TKIs liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đồng thời có thể ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị của các bệnh nhân với EGFR-TKIs. Tuy nhiên, chúng ta có thể chờ đợi sự liên quan này sẽ được làm rõ hơn ở các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn hoặc các phân tích cộng gộp trong tương lai.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 66 BN ung thư phổi có đột biến *EGFR*, được điều trị bằng các EGFR-TKIs, sau đó xuất hiện tình trạng kháng thuốc, chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN ung thư phổi có đột biến gen *EGFR* trước điều trị thuốc ức chế Tyrosine kinase và khi bệnh tiến triển.

1.1. Đặc điểm chung

- Nam giới chiếm 51,5%; nữ giới là 48,5%; tỷ lệ nam so với nữ sấp xỉ 1:1
- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $60,6 \pm 10,7$ tuổi, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 80 tuổi

1.2. Một số yếu tố nguy cơ

- 54,5% BN không hút thuốc; 30,3% BN đang hút thuốc và 15,2% BN đã từng hút thuốc nhưng hiện đã bỏ
- 24,2% BN có bệnh lý tim mạch đồng mắc; 18,2% BN có bệnh lý hô hấp đồng mắc và 15,2% BN bệnh rối loạn chuyển hóa đồng mắc
- 4,5% BN có bố mẹ đẻ mắc ung thư và 6,1% BN có anh chị em ruột mắc ung thư

1.3. Một số đặc điểm lâm sàng

- ***Tại thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs, các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm:*** đau ngực (60,6%), ho khan (48,5%), khó thở (30,3%), gầy sút cân (36,3%), mệt mỏi (27,3%), hạch ngoại vi (24,2%), đau đầu (24,2%) và đau cột sống (21,2%).
- ***Tại thời điểm bệnh tiến triển, các triệu chứng lâm sàng thường gặp bao gồm:*** ho khan (57,6%), đau ngực (48,5%), khó thở (45,5%), mệt mỏi (18,2%), gầy sút cân (15,2%), hạch ngoại vi (12,1%), đau đầu (15,2%) và đau xương hoặc đau cột sống (21,3%).

1.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng

1.4.1. Tại thời điểm trước điều trị EGFR-TKIs:

- *Đặc điểm về hình ảnh học:* 87,9% BN có tổn thương phổi kích thước u > 3 cm, trong đó có đến 51,5% BN có kích thước u > 5 cm; hạch N₂ (36,4%), hạch N₃ (30,3%); di căn não (24,2%), di căn màng phổi (21,2%) và di căn xương (21,2%).
- *Đặc điểm về mô bệnh học:* ung thư biểu mô tuyến (98,5%), ung thư biểu mô tuyến- vảy (1,5%)
- *Loại đột biến gen EGFR:* đột biến LREA tại exon 19 (54,5%), đột biến L858R tại exon 21 (43,9%) và đột biến G719S tại exon 18 (1,6%)

1.4.2. Tại thời điểm bệnh tiến triển:

- *Đặc điểm về hình ảnh học:* tăng kích thước u nguyên phát (63,6%), xuất hiện tổn thương phổi mới (31,8%), tràn dịch màng phổi (21,2%), di căn não (13,6%), di căn xương (12,1%), di căn gan (7,5%) và di căn tuyến thượng thận (7,5%).
- *Đặc điểm về mô bệnh học:* 63,6% BN được xác định là ung thư biểu mô tuyến; 33,3% BN được xác định là ung thư biểu mô tuyến di căn. Đặc biệt có 2 BN (3,1%) được xác định là ung thư biểu mô tế bào nhỏ.

2. Tình trạng đột biến T790M của gen EGFR, khuếch đại gen MET ở bệnh nhân ung thư phổi kháng EGFR-TKI và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

2.1. Hiệu quả của EGFR-TKIs với bệnh nhân UTP có đột biến EGFR

- 53% BN điều trị bằng *erlotinib* và 47% BN điều trị bằng *gefitinib*
- Tác dụng không mong muốn khi điều trị EGFR-TKIs: nổi ban ngoài da (22,7%); buồn nôn, nôn (21,2%); mệt mỏi, chán ăn (18,2%); tăng men gan

(16,7%) và rối loạn phân (15,1%); các tác dụng phụ khác như viêm móng, rụng tóc, đau cơ ít gặp hơn

- 87,9% BN có đáp ứng một phần và 12,1% BN ổn định bệnh, không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn sau 6 tháng điều trị EGFR-TKIs

2.2. Tình trạng đề kháng EGFR-TKIs ở BN UTP có đột biến EGFR

2.2.1. Thời gian xuất hiện bệnh tiến triển

- Thời gian trung bình từ thời điểm bắt đầu điều trị EGFR-TKIs đến khi bệnh tiến triển là $14,48 \pm 3,9$ tháng; trung vị PFS là 14 tháng; thời gian xuất hiện tiến triển sớm nhất là 8 tháng, muộn nhất là 26 tháng
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ảnh hưởng của các yếu tố như tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, loại đột biến gen *EGFR*, thuốc EGFR-TKIs đến trung bình PFS được ghi nhận

2.2.2. Phương pháp lấy bệnh phẩm ung thư tại thời điểm kháng thuốc

- **Sinh thiết phổi:** 42,4% BN được sinh thiết phổi dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính; 21,2% BN được sinh thiết phổi qua nội soi phế quản
- **Sinh thiết tổn thương di căn:** 12,1% BN được sinh thiết hạch ngoại vi; 3,0% BN được sinh thiết đốt sống; 1,5% BN được sinh thiết gan
- **Xét nghiệm tế bào khối:** 18,1% BN được xét nghiệm dịch màng phổi; 9,1% BN được xét nghiệm dịch màng tim
- **Tai biến sau thủ thuật:** 27,3% BN có đau tại vị trí sinh thiết; 12,1% BN ho ra máu; 3% BN có tràn khí màng phổi ít và 60,1% BN hoàn toàn không có biến cố gì sau thủ thuật.

2.2.3. Một số nguyên nhân gây đề kháng EGFR-TKIs

- 54,5% BN có đột biến EGFR-T790M
- 4,5% BN có khuếch đại gen *MET*
- 3,1% BN có chuyển dạng tế bào từ UTBM tuyến sang UTBM tế bào nhỏ

2.3. Tình trạng đột biến EGFR-T790M, khuếch đại gen MET và mối liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Chưa ghi nhận có sự liên quan giữa một số yếu tố như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc và mô bệnh học với sự xuất hiện đột biến EGFR-T790M gây kháng thuốc EGFR-TKIs ($p > 0,05$).
- Trung bình PFS không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có mang đột biến EGFR-T790M với nhóm không mang đột biến EGFR-T790M ($p=0,642$).
- Chưa ghi nhận có sự liên quan giữa một số yếu tố như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh đồng mắc và mô bệnh học với sự xuất hiện khuếch đại gen *MET* gây kháng thuốc EGFR-TKIs ($p > 0,05$).
- Trung bình PFS không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có khuếch đại gen *MET* với nhóm không có khuếch đại gen *MET* ($p=0,080$).

KIẾN NGHỊ

Trong phạm vi nghiên cứu của đề tài này, chúng tôi mới chỉ tập trung vào xác định một số đột biến phổ biến gây ra kháng EGFR-TKI như EGFR-T790M, khuếch đại gen *MET* và sự chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ.

Chúng tôi mong muốn sẽ thực hiện những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, phân tích nhiều đột biến liên quan đến tình trạng kháng EGFR-TKIs mới được ghi nhận gần đây như khuếch đại gen *ERBB2*, tăng cường biểu hiện gen *AXN*, đột biến *PI3K*,... để mang lại một bức tranh toàn cảnh về tình trạng kháng EGFR-TKIs ở những bệnh nhân ung thư phổi mang đột biến *EGFR* tại Việt Nam.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ TRONG KHUÔN KHỔ ĐỀ TÀI

1. **Lê Hoàn, Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh, Ngô Quý Châu, Tạ Thành Văn, Trần Huy Thịnh (2015).** “*Kháng thuốc gefitinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và mối liên quan với đột biến thứ phát trên vùng kinase của gen EGFR*”. Tạp chí nghiên cứu y học, 96 (4): 137-143.
2. **Lê Hoàn, Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh, Vương Ngọc Dương, Ngô Quý Châu, Mai Trọng Khoa, Tạ Thành Văn, Trần Huy Thịnh (2015).** “*Đột biến T790M thứ phát gây kháng thuốc ức chế hoạt tính EGFR tyrosine kinase ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Việt Nam*”. Tạp chí nghiên cứu y học, 97 (5): 123-128.
3. **Lê Hoàn, Ngô Quý Châu, Trần Khánh Chi, Trần Huy Thịnh (2020).** “*Đột biến EGFR-T790M liên quan đến kháng thuốc ức chế tyrosine kinase ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ*”. Tạp chí nghiên cứu y học, 126 (2): 7-15.
4. **Tran Quoc Dat, Tran Huy Thinh, Le Hoan, Tran Van Khanh, Ta Thanh Van (2016).** “*Targeting TKI resistance in non - small cell lung cancer patients caused by secondary EGFR T790M mutation*”. Journal of medical research, 105 E (7): 11-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.** (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68 (6): 394-424.
2. **Pass HI** (2010). *Principles and practice of lung cancer*, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
3. **Stahel RA** (2012). *Lung Cancer Therapy*, Annual 7, Informa Healthcare, UK.
4. **Sato M, Shames DS, Gazdar AF, et al** (2007). A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2 (4): 327-43.
5. **Nana-Sinkam SP, Powell CA** (2013). Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 143 (5): e30S-e30S.
6. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.** (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 12 (8): 735-42.
7. **Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al** (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13 (3): 239-46.
8. **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.** (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 3;361 (10): 947-57.
9. **Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB** (2009). Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-

cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer*. 10 (4): 281-9.

10. **Hammerman PS, Jänne PA, Johnson BE** (2009). Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 15;15 (24): 7502-7509.
11. **Brugger W, Thomas M** (2012). EGFR-TKI resistant non-small cell lung cancer (NSCLC): new developments and implications for future treatment. *Lung Cancer*. 77 (1): 2-8.
12. **Lihua Huang, Liwu Fu** (2015). Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Acta Pharm Sin B*. 5 (5): 390-401.
13. **Tartarone A, Lazzari C, Lerosé R** (2013). Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors gefitinib/erlotinib and to ALK inhibitor crizotinib. *Lung Cancer*. 81 (3): 328-336.
14. **Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh, Trần Huy Thịnh và CS** (2014). Hiệu quả điều trị trúng đích trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có và không có đột biến gen EGFR. *Tạp chí nghiên cứu Y học*. 87 (2): 6-14.
15. **Lê Thượng Vũ** (2009). Bước đầu sử dụng điều trị nhắm trúng đích cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại Khoa phổi Bệnh viện Chợ Rẫy. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 13 (S1): 98-107
16. **Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc** (2013). Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bằng erlotinib tại Khoa phổi Bệnh viện Chợ Rẫy. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 17 (S1): 105-110.
17. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A** (2019). Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 69 (1): 7-34.
18. **Launoy G.** (2010) Épidémiologie des cancers broncho-pulmonaires en France. Facteurs sociologiques et professionnels. *Rev Mal Respir Actual*. 2: 145-149.

19. **Jemal A, Siegel R, Ward E, et al** (2007). Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 57 (1): 43-66.
20. **Ngô Quý Châu** (2008). *Ung thư phổi*, NXB Y học, Hà Nội.
21. **Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Châu** (2008). *Bệnh ung thư phổi*, NXB Y học, Hà Nội
22. **Roth JA** (2014). *Lung Cancer*, 4th Edition, Blackwell Publishing, USA.
23. **Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al** (2011). Lung Cancer in Never Smokers: Clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors. *Clin Cancer Res.* 15(18): 5626-5645.
24. **Subramanian J, Govindan R** (2008). Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. *Lancet Oncol.* 9 (7): 676-82.
25. **Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al.** (2008). Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies. *PLoS Med.* 5 (9): e185; 1357-71.
26. **Brambilla E, Gazdar A** (2009). Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J.* 33 (6):1485-97.
27. **Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al** (2012). Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol.* 25 (3): 347-69.
28. **Ling Bai, Wei-Guo Zhu** (2006). p53: Structure, Function and Therapeutic Applications. *J Cancer Mol.* 2 (4): 141-153.
29. **Kumar A, Petri ET, Halmos B, et al** (2008). Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol.* 1;26 (10): 1742-51.
30. **Lurje G, Lenz HJ** (2009). EGFR signaling and drug discovery. *Oncology.* 77 (6): 400-10.

31. **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 (9): 967-73.
32. **Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al** (2009). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 7 (3): 169-81.
33. **Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al** (2005). KRAS Mutations and Primary Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. *PLoS Med.* 2 (1): e17; 57-61.
34. **Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, et al** (2008). The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat.* 29 (8): 992-1006.
35. **Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al** (2008). Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 14 (18): 5731-4.
36. **Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al** (2011). Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 29 (15): 2046-51.
37. **Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.** (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 448 (7153): 561-566.
38. **Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al.** (2007). Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 131 (6): 1190-203.
39. **Horn L, Pao W** (2009). EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 27 (26); 4232-5.
40. **Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al.** (2009). Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 27 (26): 4247-53.

41. **Wong DW, Leung EL, So KK, et al.** (2009). The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 115 (8): 1723-33.
42. **Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al.** (2010). The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 46 (10): 1773-80.
43. **Bean J, Brennan C, Shih JY, et al.** (2007). MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci*. 104 (52): 20932-7.
44. **Lai AZ, Abella JV, and Park M** (2009). Crosstalk in Met receptor oncogenesis. *Trends Cell Biol*. 19 (10): 542-51.
45. **Hansen H** (2008). *Textbook of Lung Cancer*, 2nd, Informa Healthcare, UK.
46. **Mason RJ** (2010). *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 5th, Saunders- Elsevier, Philadelphia, USA.
47. **Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al** (2001). The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 18 (6): 1059-68.
48. **World Health Organization** (2004). *Pathology & Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 3rd Edition*, IARCPress, Lyon, France.
49. **Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, 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 (2): 244-85.
50. **Travis WD, Brambilla E, Riely GJ** (2013). New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 10; 31(8): 992-1001.
51. **World Health Organization** (2015). *Pathology & Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart 4th Edition*, IARCPress, Lyon, France.

52. **Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG** (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 10 (9): 1243-60.
53. **Detterbeck FC, Boffa DJ, and Tanoue LT** (2009) The new lung cancer staging system, *Chest.* 136 (1): 260-71.
54. **Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al** (2017). The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 151 (1): 193-203.
55. **Graeme J.P, Daniel B., Theo J.M** (2012). *The Textbook of Surgical Oncology.* CRC Press, USA.
56. **Kaseda S, Hangai N, Kitano YS** (2007). Lobectomy with extended lymph node dissection by video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Surg Endosc.* 11 (7): 703-6.
57. **Eichfeld U., Dietrich A., Ott R., et al** (2011). Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodules after computed tomography-guided marking with a spiral wire. *Ann Thorac Surg.* 79 (1): 313-17.
58. **Ginsberg RJ, Rubinstein LV** (1995). Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 60 (3): 615-22.
59. **Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, et al.** (2005). Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies. *Ann Thorac Surg.* 80 (6): 2032-40.
60. **Rowell NP, Williams CJ** (2001). Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev.* (2): CD002935.
61. **Senthi S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al** (2012). Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 13 (8): 802-9.

62. **Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al.** (2010), Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 303 (11):1070-6.
63. **Devita, Heliman and Rosenberg** (2011). *Cancer Principles & Practice of Oncology, 9th edition*. Lippincott William & Wikins, USA.
64. **Basaki K, Abe Y, Aoki M, et al.** (2006). Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 64 (2): 449-54.
65. **Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al** (2014). A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer intergroup JBR. *J Clin Oncol*. 22 (14S): 7018.
66. **Goldstraw P.** (2009). The 7th edition of TNM in lung cancer (IASLC): What now? *J Thorac Oncol*. 4 (6): 671-3.
67. **Nguyễn Công Minh** (2009). Đánh giá kết hợp đa mô thức trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong 9 năm 1999- 2007. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*, 13 (1): 134-42.
68. **Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al** (2008). Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 26 (21): 3552-9.
69. **Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al** (2007). Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*. 25 (34): 5506-18
70. **Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al** (1997). Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIa non-small cell lung cancer according

to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg.* 64 (5): 1402-7.

71. **Okawara G, Mackay JA, Evans WK, et al** (2006). Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol.* 1 (4): 377-93.
72. **Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al** (2011). Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 103 (19): 1452-60.
73. **Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, et al** (2009). High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol.* 4 (7): 845-52.
74. **Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, et al** (2011). Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol*; 29: CRA7506.
75. **Sun Y, Ren Y, Fang Z, et al** (2010). Lung adenocarcinoma from East Asian never smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol.* 28: 4616-20.
76. **Nguyễn Minh Hà, Trần Huy Thịnh, Phạm Lê Anh Tuấn và CS** (2014). Xác định đột biến EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí nghiên cứu Y học.* 90 (5): 9-16
77. **Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al** (2010). Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 362: 2380-2388.
78. **Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al** (2010). Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring

mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 11: 121-128.

79. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al** (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 12: 735-742.
80. **Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al** (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 13: 239-246.
81. **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*. 31: 3327-3334.
82. **Wu YL, Lu S, Cheng Y, et al** (2014). Efficacy and safety of pemetrexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin as first-line treatment in Chinese patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 85:401-407.
83. **Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al** (2013). Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 105: 595-605.
84. **Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, et al** (2014). Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 9: 805–811.
85. **Chong CR, Janne PA** (2013). The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer. *Nat Med*. 19:1389-1400.

86. **Rosell R, Moran T, Queralt C, et al** (2009). Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 361 (10): 958-67.
87. **Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, 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): 2129-39.
88. **Riely GJ, Pao W, Pham D, et al** (2006). Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res.* 12 (3 Pt 1): 839-44.
89. **Pao W, Chmielecki J.** (2010). Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 10 (11): 760-74.
90. **Nguyen KS, Kobayashi S, and Costa DB** (2009). Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway, *Clin Lung Cancer.* 10 (4): 281-9.
91. **Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC** (2018). Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Annals of Oncology.* 29 (Supplement 1): i10-i19.
92. **Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al** (2005). EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 352 (8): 786-92.
93. **Pao W, Miller VA, Politi KA, et al** (2005). Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2 (3): e73.
94. **Avizienyte E, Ward RA, and Garner AP** (2008). Comparison of the EGFR resistance mutation profiles generated by EGFR-targeted tyrosine

- kinase inhibitors and the impact of drug combinations. *Biochem J.* 415 (2): 197-206.
95. **Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al** (2006). Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res.* 12 (19): 5764-9.
 96. **Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al.** The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (6): 2070-5
 97. **Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, et al** (2012). Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol.* 7 (6): 1049-52.
 98. **Bean J, Riely GJ, Balak M, et al** (2008). Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma, *Clin Cancer Res.* 14 (22): 7519-25.
 99. **Costa DB, Schumer ST, Tenen DG, et al** (2008). Differential responses to erlotinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)- mutated lung cancers with acquired resistance to gefitinib carrying the L747S or T790M secondary mutations, *J Clin Oncol.* 26 (7): 1182-6.
 100. **Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al** (2007). MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling, *Science.* 316 (5827): 1039-43.
 101. **Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K, et al** (2006). Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest.* 116 (10): 2695-706.

102. **Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al** (2010). Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell*. 17 (1): 77-88.
103. **Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al** (2003). Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 4 (12): 915-25.
104. **Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, et al** (2012). Targeting MET in cancer: rationale and progress., *Nat Rev Cancer*. 12 (2): 89-103.
105. **Tang Z, Du R, Jiang S, et al** (2008). Dual MET-EGFR combinatorial inhibition against T790M-EGFR-mediated erlotinib-resistant lung cancer, *Br J Cancer*. 99 (6): 911-22
106. **Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG, et al** (2012). Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. *Cancer*. 118 (23): 5894-902.
107. **Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME et al** (2012). HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov*. 2(10): 922-933.
108. **Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al** (2011). Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 3(75): 75ra26-75ra26.
109. **Yu H, Arcila ME, Rekhtman N et al** (2013). Analysis of mechanisms of acquired resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 19(8): 2240-2247
110. **Jackman D, Pao W, Riely GJ, et al** (2010). Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 28 (2): 357-60

111. **Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al** (2010). New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 195 (3): W221-8.
112. **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.* 97 (5): 339-46.
113. **Li W, Ren S, Li J, et al** (2014). T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer.* 84: 295- 300.
114. **Nguyễn Thanh Hoa, Đỗ Hùng Kiên** (2019). Đánh giá kết quả điều trị bước một của thuốc Erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi tại Bệnh viện K. *Y học thực hành.* 1106 (8): 10-12.
115. **Đặng Hùng Minh, Trần Văn Cường** (2017). Nghiên cứu đột biến EGFR và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến điều trị tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai. *Y học thực hành.* 1034 (2): 167-9.
116. **Chen HJ, Mok TS, Chen ZH, et al** (2009). Clinicopathologic and molecular features of epidermal growth factor receptor T790M mutation and c-MET amplification in tyrosine kinase inhibitor- resistant Chinese non-small cell lung cancer. *Pathol Oncol Res.* 15: 651-8.
117. **Kim HR, Lee JC, Kim YC, et al** (2014). Clinical characteristics of non-small cell lung cancer patients who experienced acquired resistance during gefitinib treatment. *Lung Cancer.* 83 (2): 252-8.
118. **Xu Q, Liu H, Meng S, et al** (2019). First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. *J Cancer.* 10 (2): 522-529.

119. **Wang ZF, Ren SX, Li W, et al** (2018). Frequency of the acquired resistant mutation T790 M in non-small cell lung cancer patients with active exon 19Del and exon 21 L858R: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 18(1):148.
120. **Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al** (2013). Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 19 (8): 2240-7.
121. **Jaiswal R, Pinninti R, Mohan K, et al** (2019). T790M mutation and clinical outcomes with osimertinib in patients with epidermal growth factor receptor-mutant nonsmall cell lung cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 40: 73-8.
122. **Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al** (2005). Clinical Features of 5,628 Primary Lung Cancer Patients: Experience at Mayo Clinic From 1997 to 2003. *Chest*. 128 (1): 452-62
123. **Kim HC, Jung CY, Cho DG, et al** (2019). Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Lung Cancer in Korea: A Pilot Study of Data from the Korean Nationwide Lung Cancer Registry. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 82 (2): 118-125.
124. **Kim HR, Shim HS, Chung JH, et al** (2012). Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with nonsmall cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer*. 118 (3): 729-39.
125. **Kris MG, Johnson BE, Berry LD** (2014). Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 311 (19): 1998-2006.
126. **Leduc C, Antoni D, Charloux A, et al** (2017). Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *Eur Respir J*. 49 (3). pii: 1601721.

127. **Kanwal M, Xiao-Ji D., Cao Y** (2017). Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett.* 13 (2): 535-542.
128. **Li X, Hemminki K** (2004). Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *Int J Cancer.* 112 (3): 451-7.
129. **Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al** (2006). Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest.* 130 (4): 968-75.
130. **Barrón F, Cardona AF, Corrales L, et al** (2018). Characteristics of progression to tyrosine kinase inhibitors predict overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Thorac Dis.* 10 (4): 2166-2178.
131. **Suh YJ, Lee HJ, Kim YJ, et al** (2018). Computed tomography characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutation: A propensity score matching study. *Lung Cancer.* 123: 52-59.
132. **Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, et al** (2016). CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol.* 26 (1): 32-42.
133. **Beypinar I, Demir H, Araz M, et al** (2019). The relationship between EGFR mutation and metastasis pattern in lung adenocarcinoma. *J Oncol Sci.* 5(2): 65-69.
134. **Chantharasamee J, Pongvarin N, Danchaivijitr P, et al** (2019). Clinical outcome of treatment of metastatic non-small cell lung cancer in patients harboring uncommon EGFR mutation. *BMC Cancer.* 19: 701.
135. **Kuiper JL, Heideman DA, Thunnissen E, et al** (2014). Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer.* 85 (1): 19-24.

136. **Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al (2013).** Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. *Cancer*. 119 (24): 4325-32.
137. **Li W, Ren S, Li J, et al (2014).** T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer*. 84 (3): 295-300.
138. **Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al (2011).** Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res*. 17 (6): 1616-22.
139. **Joo JW, Hong MH, Shim HS (2018).** Clinical characteristics of T790M-positive lung adenocarcinoma after resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors with an emphasis on brain metastasis and survival. *Lung Cancer*. 121:12-17.
140. **Wang Q, Yang S, Wang K, et al (2019).** MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer. *J Hematol Oncol*. 12(1):63
141. **Kim S, Kim TM, Kim DW, et al (2019).** Acquired Resistance of MET-Amplified Non-small Cell Lung Cancer Cells to the MET Inhibitor Capmatinib. *Cancer Res Treat*. 51(3): 951-962.
142. **Huang YH, Hsu KH, Tseng JS, et al (2018).** The Association of Acquired T790M Mutation with Clinical Characteristics after Resistance to First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 50(4): 1294-1303.
143. **Oya Y, Yoshida T, Kuroda H, et al (2017).** Association Between EGFR T790M Status and Progression Patterns During Initial EGFR-TKI

Treatment in Patients Harboring EGFR Mutation. *Clin Lung Cancer*. 18(6): 698-705.e2.

144. **Zhang Q, Ke E, Niu F, et al** (2017). The role of T790M mutation in EGFR-TKI re-challenge for patients with EGFR-mutant advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget*. 8(3): 4994-5002.
145. **Gao W, He J, Jin SD, et al** (2019). Association Of Initial Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment And EGFR Exon 19 Deletion With Frequency Of The T790M Mutation In Non-Small Cell Lung Cancer Patients After Resistance To First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Onco Targets Ther*. 12: 9495-9504.
146. **Wang Y, Wei Y, Ma X, et al** (2018). Association between advanced NSCLC T790M EGFR-TKI secondary resistance and prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 97(28): e11346.
147. **Baldacci S, Mazieres J, Tomasini P, et al** (2017). Outcome of EGFR-mutated NSCLC patients with MET-driven resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncotarget*. 8(62): 105103-105114.
148. **Lai GGY, Lim TH, Lim J, et al** (2019). Clonal MET Amplification as a Determinant of Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 10; 37(11): 876-884.

Phụ lục 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU MẪU

Phụ lục 2

Phân loại mô bệnh học ung thư phổi theo TCYTTG

Các u biểu mô phổi	Mã ICDO
Ung thư biểu mô tuyến	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến Lepidic	8250/3
Ung thư biểu mô tuyến 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 biểu mô tuyến xâm nhập nhày	8253/3
<i>Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập nhày hỗn hợp và không xâm nhập nhày</i>	8254/3
Ung thư biểu mô tuyến dạng keo	8480/3
Ung thư biểu mô tuyến dạng bào thai	8333/3
Ung thư biểu mô tuyến ruột	8144/3
Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập tối thiểu	
<i>Không chế nhày</i>	8256/3
<i>Chế nhày</i>	8257/3
Tổn thương tiền xâm nhập	

Các u biểu mô phổi	Mã ICDO
<i>Quá sản dạng tuyến không điển hình</i>	8250/0
<i>Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ</i>	
<i>Không chế nhày</i>	8250/2
<i>Chế nhày</i>	8253/2
Ung thư biểu mô tế bào vảy	8070/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa	8071/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy không sừng hóa	8072/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng biểu bì	8080/3
Tổn thương tiền xâm nhập	
<i>Ung thư biểu mô tế bào vảy tại chỗ</i>	8070/2
Các u thần kinh nội tiết	
<i>Ung thư biểu mô tế bào nhỏ</i>	8041/3
Ung thư biểu mô tế bào nhỏ hỗn hợp	8045/3
<i>Ung thư biểu mô tế bào lớn thần kinh nội tiết</i>	8013/3
Ung thư biểu mô tế bào lớn thần kinh nội tiết hỗn hợp	8013/3
<i>U Carcinoid</i>	
U Carcinoid điển hình	8240/3

Các u biểu mô phổi	Mã ICDO
U Carcinoid không điển hình	8249/3
<i>Tổn thương tiền xâm nhập</i>	
Tăng sản tế bào thần kinh nội tiết lan tỏa tại phổi vô căn	8040/0
Ung thư biểu mô tế bào lớn	8012/3
Ung thư biểu mô tuyến vảy	8560/3
Ung thư biểu mô dạng Sarcoma	
Ung thư biểu mô đa hình thái	8022/3
Ung thư biểu mô tế bào hình thoi	8032/3
Ung thư biểu mô tế bào khổng lồ	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Ung thư nguyên bào phổi	8972/3
Ung thư biểu mô không xếp loại	
Ung thư biểu mô dạng Lymphoepithelioma	8082/3
Ung thư biểu mô NUT	8023/3
Ung thư biểu mô dạng tuyến nước bọt	
Ung thư biểu mô dạng biểu bì chế nhày	8430/3
Ung thư biểu mô dạng tuyến nang	8200/3

Các u biểu mô phổi	Mã ICDO
Ung thư biểu mô dạng biểu bì và cơ biểu bì	8562/3
U tuyến đa hình thái	8940/0
U nhú	
<i>U nhú tế bào vảy</i>	8052/0
<i>Hướng ngoại</i>	8052/0
<i>Đảo ngược</i>	8053/0
<i>U nhú dạng tuyến</i>	8260/0
<i>U nhú hỗn hợp tuyến vảy</i>	8560/0
U tuyến	
<i>U phế bào xơ hóa</i>	8832/0
<i>U tuyến phế nang</i>	8251/0
<i>U tuyến nhú</i>	8260/0
<i>U tuyến nang chế nhày</i>	8470/0
<i>U tuyến nhày</i>	8480/0

Phụ lục 3

Hệ thống phân loại giai đoạn TNM ung thư phổi không tế bào nhỏ 2018

Ký hiệu	Định nghĩa	Tên gọi
T: U nguyên phát⁽¹⁾ (Primary tumor)		
T₀	Không có u tiên phát	
T _{is}	Ung thư biểu mô tại chỗ (Ung thư biểu mô vảy hoặc biểu mô tuyến)	T _{is}
T₁	U ≤ 3cm	
T _{1a(mi)}	Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập tối thiểu	T _{1a} (xâm nhập tối thiểu)
T _{1a(ss)}	U lan rộng trên bề mặt phế quản trung tâm	T _{1a} (lan rộng bề mặt)
T _{1a}	U ≤ 1cm	T _{1a≤1}
T _{1b}	U > 1cm nhưng ≤ 2cm	T _{1b>1-2}
T _{1c}	U > 2cm nhưng ≤ 3cm	T _{1c>2-3}
T₂	U > 3cm nhưng ≤ 5cm hoặc u có bất kỳ đặc điểm: Xâm lấn vào màng phổi tạng Xâm lấn phế quản gốc nhưng cách carina ≥	T ₂ xâm lấn màng phổi T ₂ trung tâm
T _{2a}	U > 3cm nhưng ≤ 4cm	T _{2a>3-4}
T _{2b}	U > 4cm nhưng ≤ 5cm	T _{2b>4-5}
T₃	U > 5cm nhưng ≤ 7cm Hoặc u có đường kính bất kỳ xâm lấn vào thành ngực, thần kinh hoành, hoặc màng ngoài tim. Hoặc có những u vệ tinh khác ở cùng thùy.	T _{3>5-7} T ₃ xâm lấn T ₃ vệ tinh

T₄	U > 7cm U có đường kính bất kỳ xâm lấn vào tim, mạch máu lớn, khí quản, thân kinh thanh quản quặt ngược, thực quản, thân đốt sống, hoặc carina. Hoặc có u khác ở thùy phổi khác cùng bên.	T _{4>7} T ₄ xâm lấn T ₄ nốt khác thùy
N: Hạch Lympho vùng		
N₀	Không di căn vào hạch vùng	N ₀
N₁	Di căn vào hạch lympho quanh phế quản và/hoặc hạch quanh rốn phổi cùng bên	N ₁
N₂	Di căn vào hạch lympho trung thất và/hoặc dưới carina	N ₂
N₃	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.	N ₃
M: Di căn xa (Distant metastasis)		
M₀	Không có di căn xa	
M_{1a}	Có u khác ở phổi đối bên Hoặc tràn màng phổi /màng tim do di căn ung thư; hoặc có những nốt (nodes) ở màng phổi/màng tim	M _{1a} nốt đối bên M _{1a} lan tràn màng phổi/màng tim
M_{1b}	Một ổ di căn xa ngoài lồng ngực	M _{1b}
M_{1c}	Nhiều ổ di căn xa ngoài lồng ngực	M _{1c}

T/M	Dưới nhóm	N0	N1	N2	N3
T₁	T _{1a} ≤1	I _{A1}	II _B	III _A	III _B
	T _{1b} >1-2	I _{A2}	II _B	III _A	III _B
	T _{1c} >2-3	I _{A3}	II _B	III _A	III _B
T₂	T _{2a} xâm lấn màng phổi tạng/trung tâm	I _B	II _B	III _A	III _B
	T _{2a} >3-4	I _B	II _B	III _A	III _B
	T _{2b} >4-5	II _A	II _B	III _A	III _B
T₃	T ₃ >5-7	II _B	III _A	III _B	III _C
	T ₃ xâm lấn	II _B	III _A	III _B	III _C
	T ₃ vệ tinh	II _B	III _A	III _B	III _C
T₄	T ₄ >7	III _A	III _A	III _B	III _C
	T ₄ xâm lấn	III _A	III _A	III _B	III _C
	T ₄ nốt khác thùy, cùng bên	III _A	III _A	III _B	III _C
M₁	M _{1a} nốt đối bên	IV _A	IV _A	IV _A	IV _A
	M _{1a} lan tràn màng phổi/màng tim	IV _A	IV _A	IV _A	IV _A
	M _{1b} một di căn xa	IV _A	IV _A	IV _A	IV _A
	M _{1c} nhiều di căn xa	IV _B	IV _B	IV _B	IV _B
		IV _B	IV _B	IV _B	IV _B