



Tạp chí Khoa học và Kinh tế Phát triển
Trường Đại học Nam Cần Thơ

Website: jsde.nctu.edu.vn



CHẨN ĐOÁN VÀ TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI: MỘT SỐ CẬP NHẬT

Khoa Ngọc Dang Tran¹, Hai Duong Nguyen², Khắc Huy Vo², Hai Nam Nguyen², Thinh Nguyen³, Ha Le⁴, Alexandra Nguyen⁵, Brandon Nguyen⁶, Chanh Quang Tran², Hoang Thi Nam Giang⁷, Phillip Tran⁸

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, Vietnam. Email: mdkhoatrannd@gmail.com

²University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Vietnam.

³Thai Binh University of Medicine and Pharmacy

⁴Hue University of Medicine and Pharmacy

⁵UMass Chan Medical School

⁶University of Arizona College of Medicine - Tucson

⁷School of Medicine and Pharmacy, The University of Danang, Vietnam

⁸Nam Can Tho University, Vietnam; Email: PTranNYIT@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/7/2023

Ngày duyệt bài: 17/7/2023

ABSTRACT

In the past, lung cancer was the main cause of high mortality in men. Overall, lung cancer is a disease with a higher mortality rate than breast, prostate, and colorectal cancer. However, the survival rate after diagnosis has improved, possibly due to improved screening methods and treatment techniques. The main cause of lung cancer is smoking and the good news about this disease is that the mortality rate in both men and women has decreased recently, mainly due to the significant decrease in smoking in both sexes. In lung cancer, about 95% are 2 main types of cancer, which are small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, whose diagnosis is mainly based on histopathology. The objective of this article is to provide information on lung cancer in terms of epidemiology, diagnostic approaches, current imaging measures, and management strategies, as well as focus on the most common type of lung cancer in clinical practice.

TÓM TẮT

Trước đây, ung thư phổi là nguyên nhân chủ yếu gây tỷ lệ chết cao ở nam giới. Về tổng quan, ung thư phổi là bệnh có tỷ lệ tử vong

cao hơn so với ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư trực tràng và ung thư não. Tuy nhiên, tỷ lệ sống sau chẩn đoán được cải thiện, có thể do phương pháp khám sàng lọc và kỹ thuật điều trị ngày càng tiến bộ. Nguyên nhân chính của ung phổi chính là hút thuốc và thông tin khả quan về căn bệnh này là tỷ lệ chết ở cả nam và nữ đã giảm gần đây mà nguyên nhân chính là số hút thuốc giảm một cách đáng kể ở 2 giới. Trong ung thư phổi, có đến khoảng 95% là 2 loại ung thư chính đó là ung thư tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ mà chẩn đoán chủ yếu dựa vào mô bệnh học. Mục tiêu của bài này là cung cấp thông tin về ung thư phổi ở nhiều khía cạnh như là dịch tễ học, đến tiếp cận chẩn đoán, các biện pháp hình ảnh học hiện tại, và chiến lược xử trí, đặc biệt tập trung vào loại ung thư phổi thường gặp nhất trên lâm sàng.

1. DỊCH TỄ

Khoảng 80 phần trăm của tất cả các bệnh ung thư phổi được phân loại là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ung thư phổi (NSCLC) và hầu hết số còn lại là ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC). Sự phân biệt này là cần thiết cho giai đoạn thích hợp, điều trị, và tiên lượng. Hút thuốc lá và các sản phẩm của thuốc lá là nguyên nhân chính nguyên nhân gây ung thư phổi; khoảng 85 phần trăm các trường hợp ung thư phổi xảy ra ở hiện tại hoặc trước đây người hút thuốc.

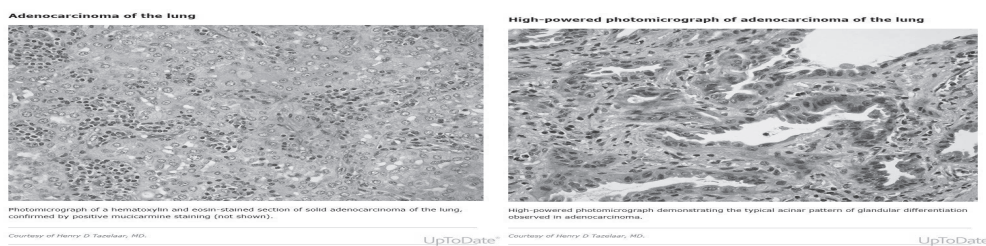
2. BỆNH HỌC

Cơ sở lý luận để phân biệt giữa NSCLC và SCLC: Ung thư phổi đã được phân loại thành hai loại chính này (ung thư phổi không phải tế bào nhỏ [NSCLC] và ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ [SCLC]) do sự khác biệt về

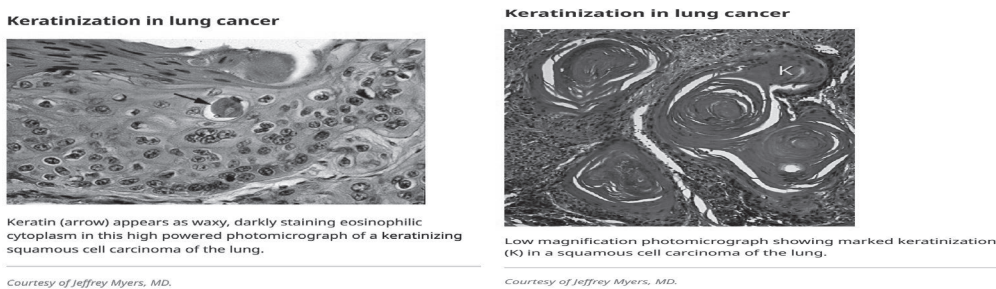
đặc điểm lâm sàng, cách tiếp cận điều trị, và kết quả lâm sàng. Nói chung, SCLC có xu hướng có tốc độ phát triển nhanh hơn, khu trú trung tâm hơn, di căn sớm hơn đến các vị trí trung thất và ngoài lồng ngực, và thời gian sống sót chung ngắn hơn.

Mô bệnh học - Việc phân biệt giữa các phân nhóm mô học khác nhau của NSCLC là rất quan trọng để hướng dẫn xét nghiệm tiếp theo đối với các đột biến cụ thể và để thông báo lựa chọn điều trị, bao gồm cả việc xác định bệnh nhân có nhiều khả năng đáp ứng với các liệu pháp nhắm mục tiêu mới hơn.

Các đặc điểm bệnh lý của bốn phân nhóm mô học chính của NSCLC (ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến vảy và ung thư biểu mô tế bào lớn) và ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) bao gồm:



Hình 1 và 2. Ung thư biểu mô tuyến – Hình thành tuyến tân sinh hoặc chất nhầy trong tế bào chất



Hình 3 và 4. Ung thư biểu mô tế bào vảy - Sự hiện diện của việc sản xuất keratin bởi các tế bào khối u và/hoặc các mô liên bào (“cầu nối giữa các tế bào”)

Ung thư biểu mô tuyến vảy – Lớn hơn 10 phần trăm các thành phần tuyến và vảy ác tính.

Ung thư biểu mô tế bào lớn – Không có đặc điểm biệt hóa dạng tuyến hoặc dạng vảy (nghĩa là NSCLC kém biệt hóa).

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ – Xuất hiện tăng sắc tố, tạo khuôn hạt nhân, mô hình nhiễm sắc thể "muối tiêu", một lượng nhỏ tế bào chất (nghĩa là tỷ lệ hạt nhân trên tế bào chất cao), các dải tế bào nhỏ "màu xanh" kết dính với hình hoa thị, tạo ảnh vỡ với hoại tử, và sự mong manh của tế bào.

Các bảng nhuộm IHC được yêu cầu để phân loại đầy đủ các phân nhóm mô học và để phân biệt NSCLC với các bệnh ung thư khác liên quan đến phổi (ví dụ: ung thư phổi nguyên phát từ di căn thứ phát).

Ung thư biểu mô tuyến thường dương tính với yếu tố phiên mã tuyến giáp (TTF-1), mucin,

napsin-A, surf-A, surf-B, PAS-D và cytokeratin (CK) 7.

Ung thư biểu mô tế bào vảy thường dương tính với p40, p63 và CK 5/6 và thường âm tính với CK 7.

Ung thư biểu mô tuyến vảy hoặc tế bào lớn có thể có sự kết hợp của các kiểu nhuộm IHC đặc trưng cho cả ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào vảy.

Ung thư biệt hóa kém và di căn xa có thể cần được phân biệt với NSCLC nguyên phát. Ví dụ, các vết nhuộm âm tính cổ điển trong NSCLC là CK 20 (thường dương tính trong ung thư biểu mô tuyến của đại tràng) và thụ thể estrogen và progesterone (thường dương tính trong ung thư biểu mô tuyến của vú), do đó phân biệt mô nguồn gốc của ung thư biểu mô tuyến được tìm thấy trong phổi.

SCLC có thể dương tính với TTF-1. Tuy nhiên, là một khối u thần kinh nội tiết, SCLC không được có các kiểu nhuộm IHC chung với NSCLC và thường dương tính với synaptophysin, CD 56, chromogranin hoặc enolase đặc hiệu của tế bào thần kinh, trong khi NSCLC âm tính với các vết này.

Hơn nữa, các hệ thống phân giai đoạn khác nhau được sử dụng trước và sau khi phẫu thuật cắt bỏ, như mô tả dưới đây.

Phân giai đoạn chẩn đoán lâm sàng – Phân giai đoạn chẩn đoán lâm sàng (cTNM) chủ yếu dựa trên kết quả hình ảnh có hoặc không có thông tin bổ sung từ các thủ thuật sinh thiết xâm lấn tối thiểu, chẳng hạn như sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm nội phế quản.

Phân giai đoạn bệnh lý-phẫu thuật – Giai đoạn TNM được mô tả là giai đoạn bệnh lý phẫu thuật (pTNM) khi nó dựa trên các phát hiện kết hợp từ phẫu thuật cắt bỏ hoặc thăm dò khối u nguyên phát và các hạch bạch huyết với thông tin bổ sung từ các nghiên cứu hình ảnh lâm sàng.

Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của ung thư phổi có thể khác nhau tùy thuộc vào giai đoạn bệnh và vị trí của khối u trong phổi, bao gồm triệu chứng tổn thương tại phổi, triệu chứng do di căn xa và hội chứng cận ung thư.

Triệu chứng tổn thương tại phổi đáng chú ý nhất là ho kéo dài hoặc kháng điều trị. Ho gặp trong khoảng 50 đến 75% bệnh nhân. Ho gặp trên bệnh nhân hút thuốc lá hoặc từng hút thuốc lá cần nghi ngờ nguyên nhân ung thư phổi. Một số trường hợp có thể ho ra máu hoặc có máu trong đờm. Khó thở gặp trong khoảng 25 đến 40% bệnh nhân. Đau ngực có thể xảy ra khi khối u phát triển và tác động lên cơ và mô xung

quanh gặp trong khoảng 20 đến 40% bệnh nhân. Đau có thể kéo dài hoặc có thể xuất hiện khi hít sâu, hoặc khi nằm nghiêng. Ngoài ra, còn có một số biểu hiện khác bao gồm viêm phổi tái diễn tại một vị trí, tràn dịch màng phổi, hội chứng Pancoast, hội chứng Horner, và các triệu chứng do chèn ép như khó nuốt, khàn tiếng, hội chứng tĩnh mạch chủ trên.

Ung thư phổi khi di căn xa sẽ biểu hiện những triệu chứng ở vị trí di căn. Ví dụ, di căn não có thể gây nhức đầu, buồn nôn, nôn, mất thị trường, liệt nửa người, các triệu chứng thần kinh sọ và co giật. Di căn xương có thể gây đau lưng, ngực hoặc tứ chi, tăng alkaline phosphatase máu và tăng canxi máu ở bệnh nhân di căn xương lan rộng. Ngoài ra, di căn gan và di căn tuyến thượng thận cũng có thể xảy ra.

Hội chứng cận ung thư, bao gồm sụt cân (có hoặc không kèm chán ăn), tăng canxi máu từ khối u bài tiết hormone tuyến cận giáp hoặc ở bệnh nhân di căn xương lan rộng, hội chứng tăng tiết kháng lợi niệu (SIADH) gặp ở ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) dẫn đến hạ natri máu (khoảng 10% bệnh nhân SCLC biểu hiện SIADH), hội chứng Cushing, hội chứng Lambert-Eaton, hội chứng phì đại xương khớp do phổi, hội chứng carcinoid và các hội chứng huyết học hiếm gặp khác như thiếu máu, tăng bạch cầu...[13,14].

Chẩn đoán

Chẩn đoán hình ảnh được sử dụng trong chẩn đoán, xác định giai đoạn và theo dõi ung thư phổi, bao gồm nhiều phương pháp như X-quang thẳng, nghiêng, CT scan ngực, bụng, chậu, MRI não, xạ hình xương và chụp PET toàn thân khi cần.

X-quang ngực thường được sử dụng làm bước đầu tiên trong quá trình đánh giá các vấn đề liên quan đến phổi và các cấu trúc trong ngực. X-quang ngực có thể hiển thị những bất thường như khối u đơn độc hoặc đa khối, nốt đơn độc trong phổi, rốn phổi phình to, trung thất bị lan rộng, khí quản bị thu hẹp, thâm nhiễm nhu mô, tổn thương dạng hang, dày màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi. Tuy nhiên, việc phát hiện các vấn đề gợi ý trên X-quang ngực không đủ để chẩn đoán ung thư phổi một cách chính xác. Những phát hiện như vậy cần được xác nhận bằng phương pháp hình ảnh khác như CT scan hoặc kết hợp chụp cắt lớp PET-CT. CT scan ngực được coi là tiêu chuẩn vàng trong tầm soát và phát hiện ung thư phổi.

Để đưa ra chẩn đoán cuối cùng, cần phải dựa vào kết quả giải phẫu bệnh trong những trường hợp có thể thực hiện được. Chẩn đoán

giải phẫu bệnh giúp xác định chính xác loại mô ung thư và các dấu hiệu sinh học phân tử, từ đó định hướng điều trị một cách chính xác hơn. Một số trường hợp ung thư phổi giai đoạn sớm có thể được phát hiện ngẫu nhiên hoặc thông qua quá trình tầm soát bằng cách sử dụng chụp CT scan ngực. Các biểu hiện của ung thư phổi giai đoạn sớm trên CT có thể xuất hiện dưới dạng những nốt nhỏ. Để tránh bỏ qua cơ hội điều trị thành công cho một số bệnh nhân, các nốt nhỏ này cần được đánh giá và xem xét xử trí một cách thận trọng.

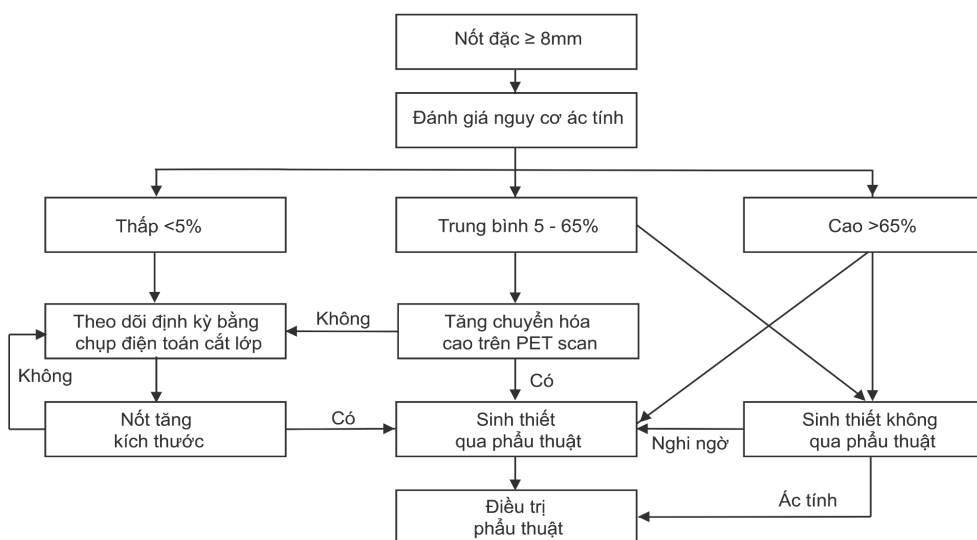
Khi chẩn đoán các tổn thương phổi có kích thước nhỏ, đặc biệt là những tổn thương nốt phổi có kích thước ≥ 8 mm, cần lưu ý đánh giá và xử trí dựa trên kích thước của chúng và nguy cơ ác tính tương ứng. Các khuyến cáo dưới đây có thể được áp dụng để đánh giá tổn thương và đưa ra quyết định điều trị phù hợp [15,16,17].

Bảng 1. Đánh giá nguy cơ ác tính

Tiêu chuẩn đánh giá	Nguy cơ ác tính		
	Thấp (<5%)	Vừa (5-65%)	Cao (>65%)
Lâm sàng	Trẻ tuổi, hút thuốc ít, không tiền căn ung thư, kích thước lớn, bờ đều, và/hoặc vị trí ở ngoài thùy trên	Có hỗn hợp các đặc điểm của nguy cơ thấp và cao	Nhiều tuổi, hút thuốc, tiền căn mắc ung thư, kích thước lớn, bờ không đều/tua gai, và/hoặc vị trí ở thùy trên
Kết quả FDG PET	Chuyển hóa thấp	Chuyển hóa trung bình hoặc yếu	Chuyển hóa cao
Kết quả sinh thiết ngoài phẫu thuật (soi phế quản, sinh thiết qua thành ngực)	Lành tính	Không xác định	Nghi ngờ ác tính

Tiêu chuẩn đánh giá	Nguy cơ ác tính		
	Thấp (<5%)	Vừa (5-65%)	Cao (>65%)
Kết quả theo dõi qua chụp điện toán cắt lớp	Tổn thương tan hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn, giảm kích thước dần hoặc không tăng kích thước trong thời gian theo dõi hơn 2 năm (nốt đặc) hoặc 3-5 năm (nốt hỗn hợp)	Không áp dụng	Nốt tăng kích thước rõ

Sơ đồ xử trí tổn thương nốt phổi ≥8 mm



Chẩn đoán giai đoạn

ẤN BẢN THỨ 8 CỦA HỆ THỐNG TNM -

Phiên bản thứ tám là bản sửa đổi theo nội dung phân loại của phiên bản trước để kết hợp dữ liệu sống còn mới thu được từ những tiến bộ trong kỹ thuật hình ảnh, xét nghiệm lâm sàng và điều trị.

Để cung cấp thông tin cho phiên bản thứ tám của hệ thống phân giai đoạn TNM, Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Quốc tế đã phát triển cơ sở dữ liệu về khoảng 95.000 bệnh nhân ung thư phổi được điều trị ở 16 quốc gia từ năm 1999 đến 2010 (bảng 1 và bảng 3). Đối với mục đích tham

khảo, so sánh với dàn phiên bản thứ bảy được hiển thị trong bảng (bảng 2 và bảng 4). Phiên bản thứ tám của hệ thống dàn được bắt nguồn từ phân tích dân số đa dạng của khoảng 95.000 bệnh nhân. Dữ liệu từ 70.967 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ đã được sử dụng để xác nhận lại giá trị tiên lượng của các mô tả TNM.

Cũng như các phiên bản trước, phiên bản hiện tại của hệ thống phân loại giai đoạn TNM phân loại các khối u dựa trên các đặc điểm của khối u nguyên phát (T), sự hiện diện hay vắng mặt của sự tham gia của hạch bạch huyết khu

vực (N), và sự hiện diện hay vắng mặt của di căn xa (M). Các đặc điểm khối u phân tử của ung thư phổi không được bao gồm trong hệ thống TNM. Giai đoạn tổng thể của khối u (giai đoạn I đến IV) được xác định bằng sự kết hợp của các mô tả T, N và M (Bảng 3).

Áp dụng theo bảng phân loại TNM8 do Hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Thế giới (The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) xây dựng:

Phân giai đoạn lâm sàng theo TNM [18].

U nguyên phát (T)

Bảng 2. Phân giai đoạn lâm sàng theo TNM

T0		Không có u nguyên phát
T1		Kích thước U ≤ 3 cm, bao quanh bởi nhu mô hoặc màng phổi tạng, không dấu xâm lấn gần hơn cuống phổi thùy trên nội soi phế quản
	T1a	Kích thước U ≤ 1 cm
	T1b	Kích thước U > 1 cm nhưng ≤ 2 cm
	T1c	Kích thước U > 2 cm nhưng ≤ 3 cm
T2		Kích thước U > 3 cm nhưng ≤ 5 cm hoặc có bất kỳ đặc tính sau đây: xâm lấn màng phổi tạng, xâm lấn phế quản gốc cách carina xa hơn 2 cm, xẹp/viêm phổi thùy nhưng không hết toàn bộ phổi.
	T2a	Kích thước U > 3 cm nhưng ≤ 4 cm
	T2b	Kích thước U > 4 cm nhưng ≤ 5 cm
T3		Kích thước U > 5 cm nhưng ≤ 7 cm hoặc xâm lấn trực tiếp vào thành ngực, cơ hoành, thần kinh hoành, màng phổi trung thất, màng ngoài tim; hoặc bước xâm lấn phế quản gốc cách carina gần hơn 2 cm; hoặc xẹp phổi/viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ một bên phổi; hoặc nốt di căn cùng thùy phổi.
T4		Kích thước U > 7 cm hoặc bất kỳ kích thước xâm lấn vào tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh hồi thanh quản, thực quản, thân đốt sống, carina; hoặc nốt di căn khác thùy cùng bên phổi.
■ Hạch vùng (N)		
N0		Không di căn hạch vùng
N1		Di căn hạch quanh phế quản, hạch rốn phổi, trong phổi cùng bên, kể cả do xâm lấn trực tiếp.
N2		Di căn hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới carena.
■ Di căn xa (M)		
M0		Không di căn xa
M1a		Di căn thùy phổi đối bên, nốt màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi
M1b		Di căn ngoài lồng ngực đơn ở một vị trí
M1c		Di căn ngoài lồng ngực nhiều ở một hoặc nhiều vị trí

Việc phân giai đoạn lâm sàng rất quan trọng vì giúp xác định chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh nhân.

Bảng 3. Giai đoạn lâm sàng (theo IASLC lần thứ 8)

Không xác định u	Tx	N0	M0
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn I			
Giai đoạn IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Giai đoạn IA2	T1b	N0	M0
Giai đoạn IA3	T1c	N0	M0
Giai đoạn IB	T2a	N0	M0
Giai đoạn II			
Giai đoạn IIA	T2b	N0	M0
Giai đoạn IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
Giai đoạn III			
Giai đoạn IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Giai đoạn IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Giai đoạn IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Giai đoạn IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1
Giai đoạn IVA	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1a,b
Giai đoạn IVB	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1c

3. UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ

Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới, tần suất tử vong khoảng 1,5 triệu người vào năm 2012. Ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) chiếm khoảng 15% trong số các trường hợp. Hút thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ liên quan đến việc phát triển ung thư phổi và đặc biệt là ung thư phổi tế bào nhỏ. Tỷ lệ mắc SCLC đã giảm trong 4 thập kỷ qua, phản ánh sự giảm tỷ lệ hút thuốc, sự thay đổi trong các loại thuốc lá. Tỷ lệ mắc SCLC cao hơn ở nam giới. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc ung thư giữa nam giới và nữ giới đã thu hẹp trong 3 thập kỷ qua. Người da trắng có tỷ lệ mắc SCLC cao hơn so với người da đen. Thời gian sống còn đã duy trì ổn định ở mức 7 tháng. Tỷ lệ sống sót trong nhóm bệnh nhân trẻ tuổi đã được cải thiện.¹

SCLC được chia thành hai nhóm mô bệnh học: oat cell carcinoma và SCLC dạng kết hợp. SCLC dạng kết hợp được định nghĩa là SCLC kèm những thành phần không tế bào nhỏ như ung thư biểu mô tế bào gai hoặc ung thư biểu mô tế bào tuyến

Các cơ chế gây ung thư SCLC có thể xảy ra thông qua nhiều con đường khác nhau gây rối các cơ chế sửa chữa DNA bình thường. Các đột biến thông thường trong SCLC bao gồm mất gen ức chế tăng trưởng khối u RB1 và đột biến TP53 (17p13) giảm hoạt động chết theo chu trình của tế bào ung thư. Hầu hết tất cả các khối u SCLC có mất một phần trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 3p, chứa gen ức chế tăng trưởng khối u FHIT.^{2,3}

Lâm sàng

Bệnh nhân thường là nam giới, từ 70 tuổi trở lên, tiền sử hút thuốc lá. Bệnh nhân thường có nhiều bệnh lý đồng mắc về tim mạch hoặc phổi.

SCLC thường xuất hiện ở các đường hô hấp trung tâm và thường có tính chất xâm lấn mạnh, thời gian nhân đôi ngắn và tỷ lệ phân chia tế bào cao. Triệu chứng thường xuất hiện nhanh chóng và bắt đầu từ 8 đến 12 tuần trước khi bệnh nhân đến khám. Dấu hiệu và triệu chứng phụ thuộc vào vị trí và kích thước của khối u ban đầu. Chúng có thể bao gồm ho, thở nhanh và ho ra máu. Sự phát triển của khối u tại chỗ trong lồng ngực có thể di căn đến tĩnh mạch chủ trên (gây ra hội chứng tĩnh mạch chủ trên), thành ngực hoặc thực quản. Sự di căn xa ngoài phổi có thể gây ra các vấn đề về thần kinh, đau dây thần kinh tái phát, mệt mỏi và giảm vị giác. Gần 60% bệnh nhân ở giai đoạn diễn tiến tại thời điểm chẩn đoán lúc ban đầu. Những vị trí phổ biến nhất cho di căn bao gồm não, gan, tuyến thượng thận, xương và tủy xương. Nếu không được điều trị, SCLC có nguy cơ phát triển nhanh chóng với thời gian sống trung bình từ 2 đến 4 tháng.

SCLC là u phổ biến nhất gây ra hội chứng cận ung. Hội chứng cận ung là do sản xuất hormone quá mức hoặc phá hủy mô bằng cơ chế miễn dịch.

Các hội chứng cận ung phổ biến nhất bao gồm:

SIADH (hội chứng tiết ADH không thích hợp) xuất hiện ở 15% đến 40% bệnh nhân. Có thể xuất hiện với triệu chứng suy yếu, khó ăn, phù mạch, phù toàn thân.

Hội chứng thứ phát Cushing xuất hiện ở 2% đến 5% bệnh nhân. Sản xuất corticotropin (ACTH) quá mức dẫn đến hội chứng này.

Hội chứng Lambert-Eaton xuất hiện ở 3% bệnh nhân SCLC. Triệu chứng của hội chứng

này là suy yếu của các cơ gốc chi, được cải thiện sau những kích thích chu kì. Hội chứng có thể ảnh hưởng đến hệ thần kinh tự động.

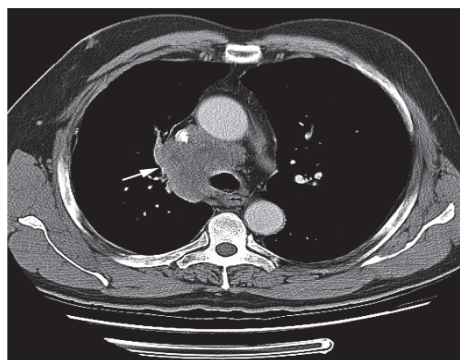
Chẩn đoán

Tất cả bệnh nhân hút thuốc lá, bệnh nhân có các triệu chứng về đường hô hấp như ho kéo dài, ho ra máu đề cần được tầm soát ung thư phổi. Việc so sánh hình ảnh học qua những lần thăm khám khác nhau đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán ung thư phổi, đặc biệt là các thay đổi

nhỏ . Những bệnh nhân nghi ngờ mắc ung thư phổi sẽ được trải qua quá trình chẩn đoán bằng hình ảnh học một cách kỹ lưỡng và thực hiện xét nghiệm sinh hóa và tế bào học để chẩn đoán, với hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán dựa trên mẫu sinh thiết nhỏ và mẫu tế bào học.⁴⁻⁶

Chẩn đoán ban đầu bao gồm chụp X-quang phổi thường quy và chụp CT (có sử dụng thuốc cản quang) của lồng ngực và bụng trên, cùng với MRI não và PET/CT.

Small cell carcinoma



Chest CT scan from a 66-year-old man showing a bulky central mass with adenopathy confirmed by bronchoscopic needle biopsy as small cell carcinoma.

CT: computed tomography.

UpToDate®

Xét nghiệm sinh hóa máu ban đầu bao gồm công thức máu toàn phần (CBC), điện giải đồ, canxi, phosphatase kiềm máu, alanine aminotransferase (ALT) và aspartate aminotransferase (AST), bilirubin toàn phần và creatinin.

Mô bệnh học

Theo phân loại khối u của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), "SCLC đặc trưng chẩn đoán vi thể bằng các tế bào có kích thước nhỏ, hình dạng tròn, ít tế bào chất, nhân hạt mịn và hạt nhân ít" Hiện tượng hoại tử ung có thể xuất hiện rất phổ

biến và tỉ lệ phân bào cao. SCLC có nguồn gốc từ các tế bào biểu mô, và lên đến 90% sẽ biểu hiện yếu tố phiên mã tuyến giáp-1 (TTF1). Hóa mô miễn dịch nhắm đến cytokeratin có thể được sử dụng để phân biệt SCLC với bệnh lymphoma và các khối u thần kinh nội tiết khác.

4. UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Cơ sở phân loại khối u phổi tuân theo phân loại khối u phổi của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2015. Hệ thống phân loại này dựa trên kỹ thuật hóa mô miễn dịch và đặc điểm vi thể để hướng dẫn điều trị và tiên lượng. Ung thư

phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) là thuật ngữ chỉ một loạt các loại ung thư phổi khác nhau, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô gai và ung thư biểu mô tế bào lớn. Ung thư biểu mô tuyến là loại ung thư phổi phổ biến nhất trong nhóm này và chiếm một nửa số ca ung thư phổi. Ung thư biểu mô gai (SCC) thường bắt nguồn từ vị trí nguồn gốc của hệ thống khí quản phế nang, nhưng hiện nay có nhiều trường hợp được chẩn đoán ở phần ngoại vi của phổi.⁷

Ung thư biểu mô tế bào lớn được chẩn đoán dựa trên tiêu chí loại trừ. Nó không được phân loại tiếp theo bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch hoặc đặc điểm mô học. Tuy nhiên, 90% trường hợp sẽ cho thấy sự biệt hóa biểu mô gai, biểu mô tuyến hoặc thần kinh nội tiết.⁸

NSCLC bao gồm nhiều phân loại dưới nhóm khác nhau, với nhiều định danh và thuật ngữ phong phú bao gồm ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu dạng sarcomatoid, và u thần kinh nội tiết không tế bào nhỏ.

Lâm sàng

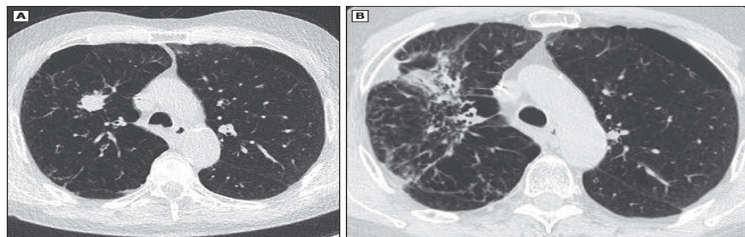
Biểu hiện lâm sàng của ung thư phổi tế bào không nhỏ có thể chia thành hai nhóm trong thành ngực và ngoài thành ngực. Triệu chứng trong thành ngực có thể bao gồm ho kéo dài, ho ra máu, đau ngực, khó thở hoặc khàn tiếng, có

thể được nhận biết qua hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng. Ung thư biểu mô gai có thể gây ra hội chứng Pancoast, biểu hiện bằng đau ở vùng vai (nhưng cũng có thể bao gồm cánh tay, xương bả vai hoặc ngón tay), hội chứng Horner, suy nhược cơ tay, hoặc phá hủy xương. Khi thăm khám lâm sàng, hiện tượng di căn xương cần được lưu ý vì khoảng 20% trường hợp ung thư phổi tế bào không nhỏ có di căn vào xương khi chẩn đoán ban đầu.⁹ Di căn não có xuất độ thường gặp nhất ở ung thư biểu mô tuyến. Triệu chứng thường biểu hiện bằng đau đầu, nôn ói, mất thị lực, động kinh, dấu hiệu thần kinh khu trú.¹⁰

Chẩn đoán

Chẩn đoán ban đầu được thiết lập thông qua thông tin bệnh sử và các xét nghiệm cận lâm sàng thường quy bao gồm công thức máu, điện giải đồ để đánh giá khả năng sống còn của bệnh nhân. Một số bệnh nhân có khối u phổi di căn xương biểu hiện bằng sự tăng calci máu và tăng nồng độ alkaline phosphatase. X quang ngực thường quy được chỉ định ngay từ ban đầu khi tiếp cận chẩn đoán. Nếu nghi ngờ ung thư phổi, cần tiến hành kiểm tra tiếp bằng chụp cắt lớp vi tính lồng ngực (CT) để xác định rõ hơn về vị trí khối u cũng như mức độ di căn xa.

Right upper-lobe non-small cell lung cancer



(A) CT of a 76-year old male, former smoker with a 19 mm right upper-lobe non-small cell lung cancer. Due to an FEV1 of 0.65 L (23% predicted) and a DLCO of 5.6 (23% predicted), he was not offered surgery and underwent SBRT (5 fractions, 6000 cGy).

(B) CT one year post SBRT with postradiation changes but no evidence of recurrence.

CT: computed tomography; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; SBRT: stereotactic body radiation therapy; cGy: centigray.

Courtesy of David E Midthun, MD.

UpToDate®

Sinh thiết mô bệnh học để đánh giá phân loại mô học kèm hóa mô miễn dịch để đưa ra chẩn đoán NSCLC. Sau khi đưa ra chẩn đoán, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực và bụng trên để kiểm tra di căn, bao gồm cả tuyến thượng thận, và có thể sử dụng cả PET scan để đánh giá mức độ của bệnh và quyết định phương pháp điều trị. Ngoài ra, chụp cộng hưởng từ (MRI) não để xác định có di căn não hay không và tiến đến việc phân loại giai đoạn bệnh.

Mô bệnh học

Chẩn đoán mô bệnh học là một trong các bước quan trọng chẩn đoán ung thư. Ung thư biểu mô tuyến biểu hiện bằng sự hình thành tuyến u ác tính, biểu hiện hóa mô miễn dịch với TTF-1 có kèm theo hoặc không kèm theo napsin, hoặc có hiệu hiện chất nhầy trong tế bào chất. Đa số hình thành tuyến u ác tính bao gồm các kiểu cấu trúc acinar, papillary, hoặc micropapillary, leptic hoặc kiểu hình dạng đặc.¹¹ Chẩn đoán u ác tính tế bào biểu mô phụ thuộc vào sự tổng hợp keratin của tế bào u, sự hiện diện các cầu nối tế bào. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch (IHC) của tế bào

ác tính biểu hiện dương tính với p40, p63, CK5 hoặc desmoglein.¹²

Như đã được mô tả trước đó, ung thư biểu mô tế bào lớn là một chẩn đoán loại trừ và có thể biểu hiện các thành phần khác như thành phần gai, thành phần tuyến hoặc thành phần thần kinh nội tiết trong 90% trường hợp. Ung thư biểu mô kém biệt hóa được định nghĩa là ung thư biểu mô tế bào lớn nếu không thể hiện các dấu ấn hóa mô miễn dịch của một loại mô bệnh học đặc thù.

5. ĐIỀU TRỊ

Tổng quan điều trị

Phương pháp điều trị phù hợp dựa trên xét nghiệm đột biến và ức chế miễn dịch có ý nghĩa khi đánh giá ban đầu khi nghi ngờ ung thư phổi vì việc lấy mẫu chẩn đoán cần phải đầy đủ cho từng loại xét nghiệm trong khi ung thư tiến triển ở giai đoạn muộn. Hơn 90% mẫu từ dịch hút kim dưới hướng dẫn siêu âm nội phế quản, dịch hút kim xuyên thành ngực và mẫu tế bào học dịch màng phổi phát hiện adenocarcinoma là đủ để phân tích đột biến. [19, 20].

Bảng 4. Phân loại u dựa trên nhuộm hóa sinh miễn dịch tế bào

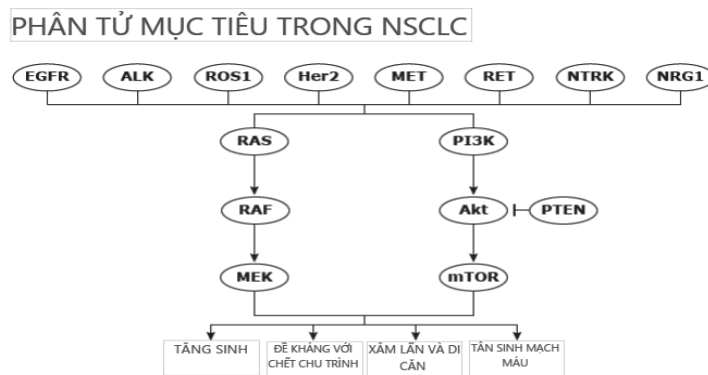
PHÂN LOẠI U	Nhuộm hóa sinh miễn dịch tế bào điển hình
Lung carcinoma	
Ung thư biểu mô tuyến	Dương tính: TTF-1, napsin A, CK 7, mucicarmine, PAS-D
	Âm tính: Thyroglobulin
Ung thư biểu mô vảy	Dương tính: p 40, p 63, CK 5/6, desmoglein
	Âm tính: CK 7 (usually)
Ung thư tế bào nhỏ	Dương tính: TTF-1, high proliferative rate (Ki-67, MIB-1)
	Biến thiên: Chromogranin, synaptophysin

Ung thư phổi không tế bào nhỏ

Những bước tiến nhanh chóng trong việc tìm hiểu cơ chế bệnh sinh phân tử của NSCLC đã chứng minh rằng NSCLC là một nhóm bệnh không đồng nhất. Ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, đặc điểm phân tử mô học của khối u đóng vai trò định hướng điều trị trong

liệu pháp hỗ trợ, cũng như trong trường hợp đã di căn và ở những bệnh nhân tái phát sau liệu pháp chính.

Hiện nay liệu pháp trúng đích được xem là điều trị tiêu chuẩn trong phân nhóm của NSCLC khi có đột biến tại các gene EGFR, BRAF, EML4, ALK và ROS1.



Pathways for molecularly targeted therapy in non-small cell lung cancer.

Đối với những bệnh nhân không có đột biến và có nồng độ PDL1 quan sát được với biểu hiện ở mức độ cao (ít nhất 50% là tế bào u trên mẫu nhuộm, bất kể cường độ), liệu pháp miễn dịch là lựa chọn đầu tay. Đối với những người có biểu hiện PD-L1 thấp hơn, có thể kết hợp hóa trị và liệu pháp miễn dịch.

Điều trị — Phẫu thuật cắt bỏ u tăng tỉ lệ sống và khỏi bệnh ở nhóm bệnh nhân với loại u có thể phẫu thuật. Phẫu thuật cắt bỏ là phù hợp đối với những bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ ung thư phổi không phải tế bào nhỏ bao gồm đánh giá tiền phẫu và tình trạng các bệnh đi kèm đồng mắc và đo chức năng hô hấp, cho phép dự đoán các chức năng hậu phẫu.

Tiêu lượng của NSCLC

Giai đoạn bệnh — Đánh giá theo hệ thống TNM tại thời điểm chẩn đoán là yếu tố có tác động lớn nhất đến tiên lượng, tỷ lệ sống sót giảm dần khi bệnh tiến triển. Các yếu tố lâm sàng khác có ý nghĩa tiên lượng trong cả phân tích đơn biến và đa biến bao gồm tuổi tác, biểu hiện lâm sàng và ngừng hút thuốc [22].

Ung thư phổi tế bào nhỏ

Điều trị — ung thư phổi tế bào nhỏ là bệnh phổ biến ở khoảng 2/3 số bệnh nhân tại thời điểm hiện tại và rất đáp ứng với hóa trị liệu ban đầu. Do đó, hóa trị liệu toàn thân là một phần không thể thiếu trong điều trị ban đầu.

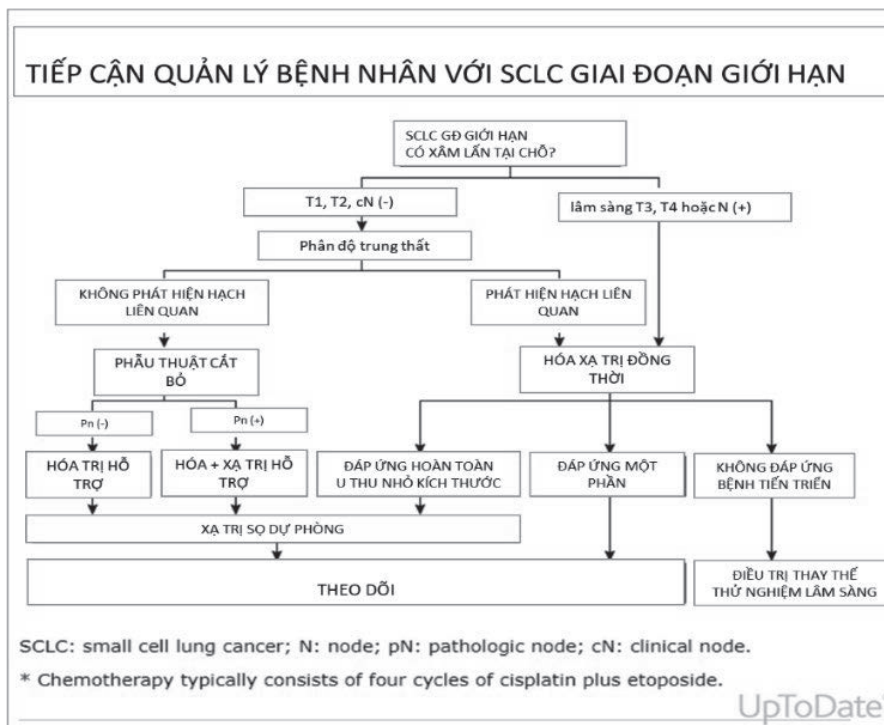
6. SCLC GIAI ĐOẠN GIỚI HẠN

SCLC giai đoạn giới hạn được định nghĩa với bệnh giới hạn ở nửa ngực cùng bên với hạch tại chỗ và có thể thực hiện trong khu vực xạ trị an toàn. Bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn giới hạn được điều trị chủ yếu bằng sự kết hợp giữa hóa trị và xạ trị. Bổ sung xạ trị đã được chứng minh là kéo dài thời gian sống sót so với điều trị hóa trị đơn thuần.

Phẫu thuật không được sử dụng ngoại trừ ở những bệnh nhân hiếm gặp có một nốt phổi đơn độc mà không có di căn xa hoặc liên quan đến hạch bạch huyết khu vực.

Xạ trị dự phòng làm giảm tỷ lệ di căn não và kéo dài thời gian sống ở những bệnh nhân giai đoạn giới hạn, đáp ứng với điều trị ban đầu.

Sơ đồ tiếp cận quản lý SCLC giai đoạn giới hạn



7. SCLC GIAI ĐOẠN LAN TRÀN

Đối với SCLC giai đoạn lan tràn (bất kỳ triệu chứng nào nặng hơn giai đoạn giới hạn), hóa trị liệu là liệu pháp đầu tay, điển hình là liệu pháp miễn dịch. Xạ trị, xạ trị dự phòng di căn não và xạ trị lồng ngực, có thể có lợi ở những bệnh nhân bị tổn thương toàn bộ hoặc đáp ứng một phần với hóa trị ban đầu.

Tiêu lượng của SCLC

Tiêu lượng - Yếu tố tiên lượng quan trọng nhất ở bệnh nhân SCLC là mức độ bệnh (giai đoạn) khi xuất hiện. Đối với những bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn giới hạn, thời gian sống sót trung bình là từ 15 đến 30 tháng và tỷ lệ sống sót sau 5 năm được báo cáo là 10 đến 13%. Ngược lại, đối với những bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn rộng, thời gian sống sót trung bình là 8 đến 13 tháng và tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 1 đến 2%.

Các thông số lâm sàng cũng có tầm quan trọng tiên lượng ở bệnh nhân SCLC [21]. Tình trạng lâm sàng với tổng trạng kém và/hoặc sụt cân có liên quan đến rút ngắn thời gian.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Rybarczyk-Kasiuchnicz A, Ramlau R. Current views on molecularly targeted therapy for lung cancer - a review of literature from the last five years. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* Jun 2018;15(2):119-124. doi:10.5114/kitp.2018.76478
- [2] Moon SH, Kim J, Joung JG, et al. Correlations between metabolic texture features, genetic heterogeneity, and mutation burden in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Feb 2019;46(2):446-454. doi:10.1007/s00259-018-4138-5
- [3] Oh IJ, Hur JY, Park CK, et al. Clinical Activity of Pan-HER Inhibitors Against

8. TÁC DỤNG PHỤ

Cả điều trị chữa bệnh và giảm nhẹ ung thư phổi thường liên quan đến các phương pháp đa phương thức có thể bao gồm phẫu thuật, RT và liệu pháp hệ thống bằng hóa trị liệu gây độc tế bào hoặc các tác nhân nhắm mục tiêu phân tử. Các tác dụng phụ của liệu pháp hệ thống là mối quan tâm chính, vì những tác động tiêu cực tiềm ẩn của chúng đối với chất lượng cuộc sống cả trong và sau khi điều trị. Độc tính sẽ khác nhau tùy thuộc vào phác đồ điều trị.

9. KẾT LUẬN

Các khối u ác tính ở phổi nên được phân loại theo hệ thống của Tổ chức Y tế Thế giới (bảng 1). Loại mô học phổ biến nhất là ung thư biểu mô tuyến. Hầu hết các trường hợp còn lại là ung thư biểu mô tế bào vảy hoặc khối u thần kinh nội tiết, phổ biến nhất là ung thư biểu mô tế bào nhỏ. Các khối u mới được mô tả cần được xem xét và giải quyết các vấn đề phù hợp. Cần phân loại hóa sinh miễn dịch tế bào trong điều trị ung thư phổi để định hướng chiến lược điều trị.

- HER2-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer.* Sep 2018;19(5):e775-e781. doi:10.1016/j.clcc.2018.05.018
- [4] Duffy MJ, O'Byrne K. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. *Adv Clin Chem.* 2018;86:1-21. doi:10.1016/bs.acc.2018.05.001
- [5] Iqbal MA, Arora S, Prakasam G, Calin GA, Syed MA. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance. *Mol Aspects Med.* Dec 2019;70:3-20. doi:10.1016/j.mam.2018.07.003
- [6] Morita S, Suda T, Oda C, et al. The Value of (18)F-FDG PET in the Diagnosis of

- Intertrabecular Vertebral Metastasis in a Small Cell Lung Cancer Patient with a High Serum CEA Level. *Intern Med.* Feb 1 2019;58(3):415-418.
doi:10.2169/internalmedicine.1394-18
- [7] Funai K, Yokose T, Ishii G, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* Jul 2003;27(7):978-84.
doi:10.1097/00000478-200307000-00013
- [8] A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med.* Oct 30 2013;5(209):209ra153.
doi:10.1126/scitranslmed.3006802
- [9] Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* Jan 2003;123(1 Suppl):137s-146s.
doi:10.1378/chest.123.1_suppl.137s
- [10] Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology.* Mar 2007;242(3):882-8.
doi:10.1148/radiol.2423051707
- [11] Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Hum Pathol.* Nov 1989;20(11):1097-102.
doi:10.1016/0046-8177(89)90229-3
- [12] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* Sep 2015;10(9):1243-1260.
doi:10.1097/jto.0000000000000630
- [13] Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299.
- [14] David E Midthun. Clinical manifestations of lung cancer - UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-lung-cancer> (2022).
- [15] Karl W Thomas, Michael K Gould & David Naeger. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer - UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer> (2023).
- [16] Truong, M. T. et al. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule.
<https://doi.org/10.1148/rg.346130092> 34, 1658–1679 (2014).
- [17] Gould, M. K. et al. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of ChestPhysicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 143, e93S (2013).
- [18] Karl W Thomas & Michael K Gould. Tumor, node, metastasis (TNM) staging system for lung cancer - UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-for-lung-cancer> (2023).
- [19] Vanderlaan PA, Yamaguchi N, Folch E, et al. Success and failure rates of tumor genotyping techniques in routine pathological samples with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 84:39.
- [20] Jurado J, Saqi A, Maxfield R, et al. The efficacy of EBUS-guided transbronchial needle aspiration for molecular testing in lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1196.
- [21] Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol* 2008; 3:457.
- [22] Schild SE, Tan AD, Wampfler JA, et al. A new scoring system for predicting survival in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 2015; 4:1334