

UNG THƯ' PHỔI

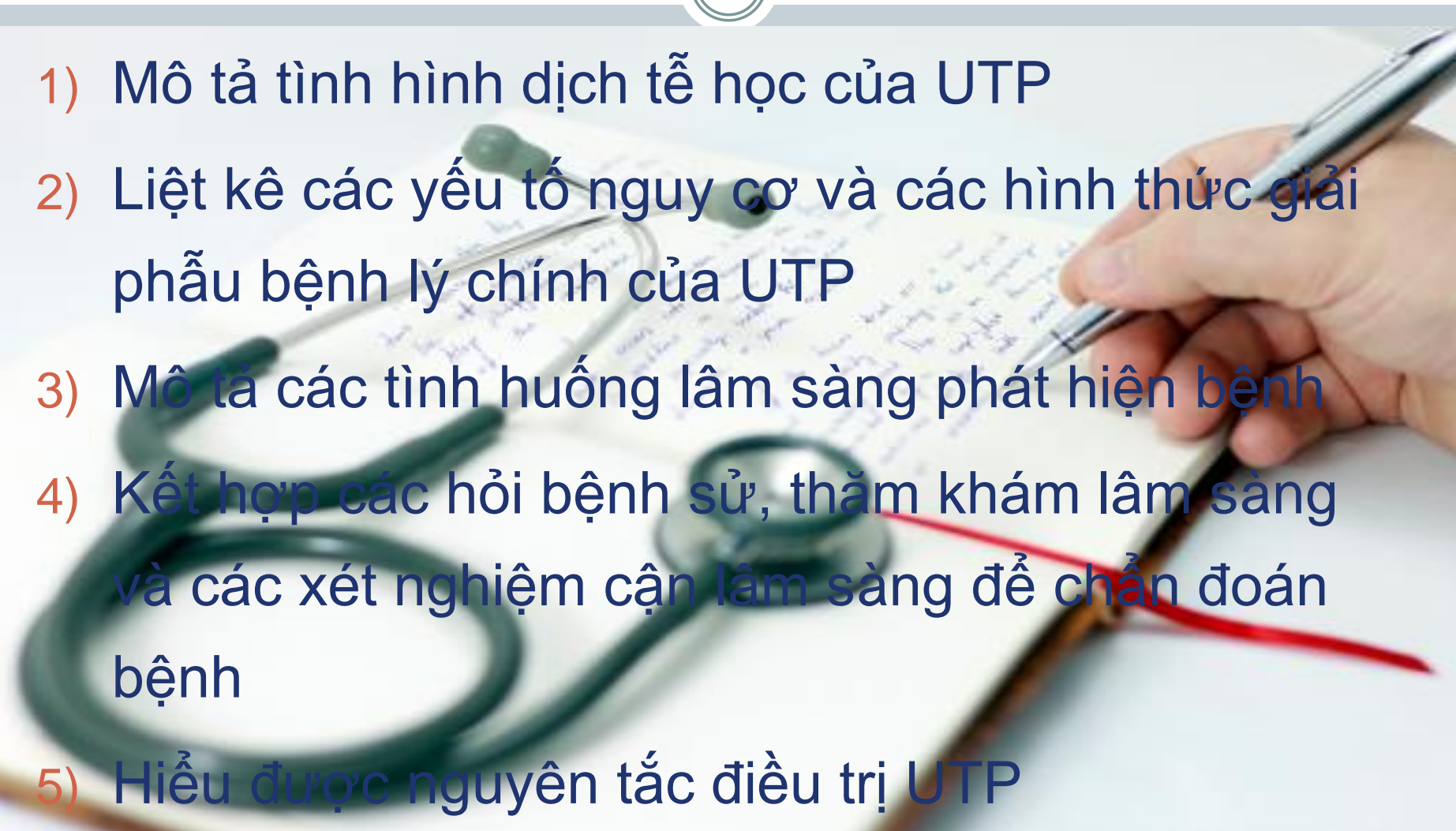


ThS. BS. Phan Đỗ Phương Thảo
Bộ môn Ung thư - ĐHYD Tp.HCM



MỤC TIÊU

2

- 
- 1) Mô tả tình hình dịch tễ học của UTP
 - 2) Liệt kê các yếu tố nguy cơ và các hình thức giải phẫu bệnh lý chính của UTP
 - 3) Mô tả các tình huống lâm sàng phát hiện bệnh
 - 4) Kết hợp các hỏi bệnh sử, thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán bệnh
 - 5) Hiểu được nguyên tắc điều trị UTP
 - 6) Đánh giá tiên lượng bệnh

DỊCH TỄ HỌC

3

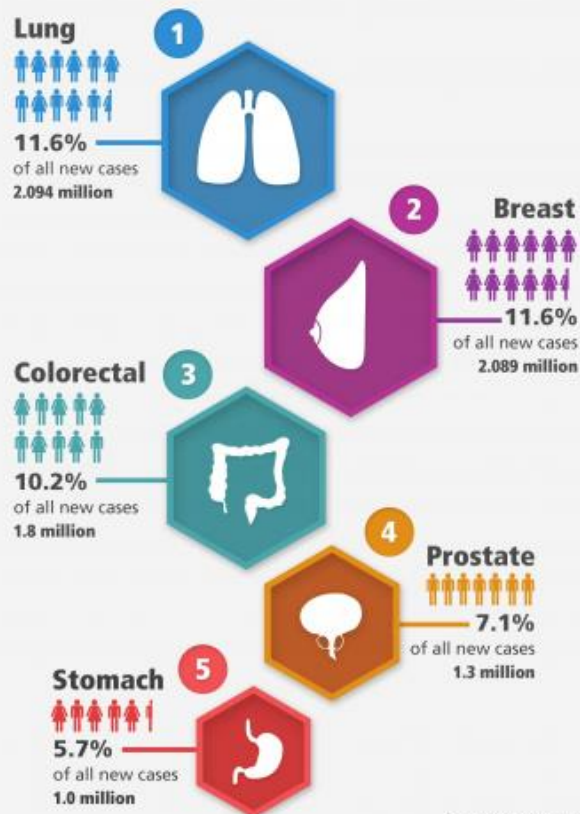
- Ung thư phổi: thường gặp nhất, # 1,8 triệu ca mới mắc / năm (12,9%), 58% ở các nước đang phát triển
- Tỷ lệ tử vong hàng đầu, # 1,59 triệu ca tử vong / năm (19,4%)
- VN: đứng đầu cả hai giới, 70% ở giai đoạn tiến xa
- 2 loại UTP: tế bào nhỏ (UTPTBN) và không tế bào nhỏ (UTPKTBN)

CANCER TODAY

The five most commonly diagnosed cancer types

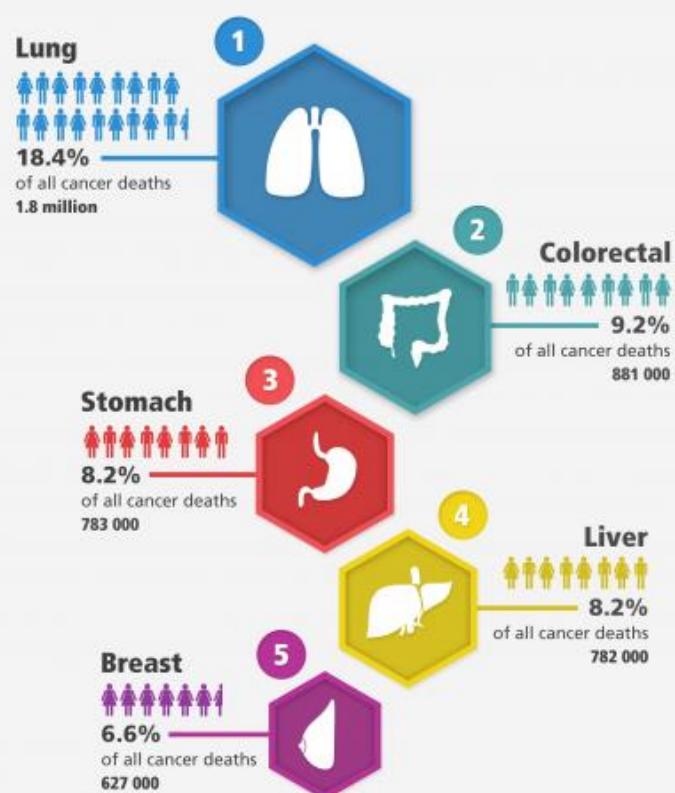
Percentages of new cancer cases and cancer deaths worldwide in 2018

Incidence



For both sexes, all cancers
for all ages, worldwide in 2018

Mortality

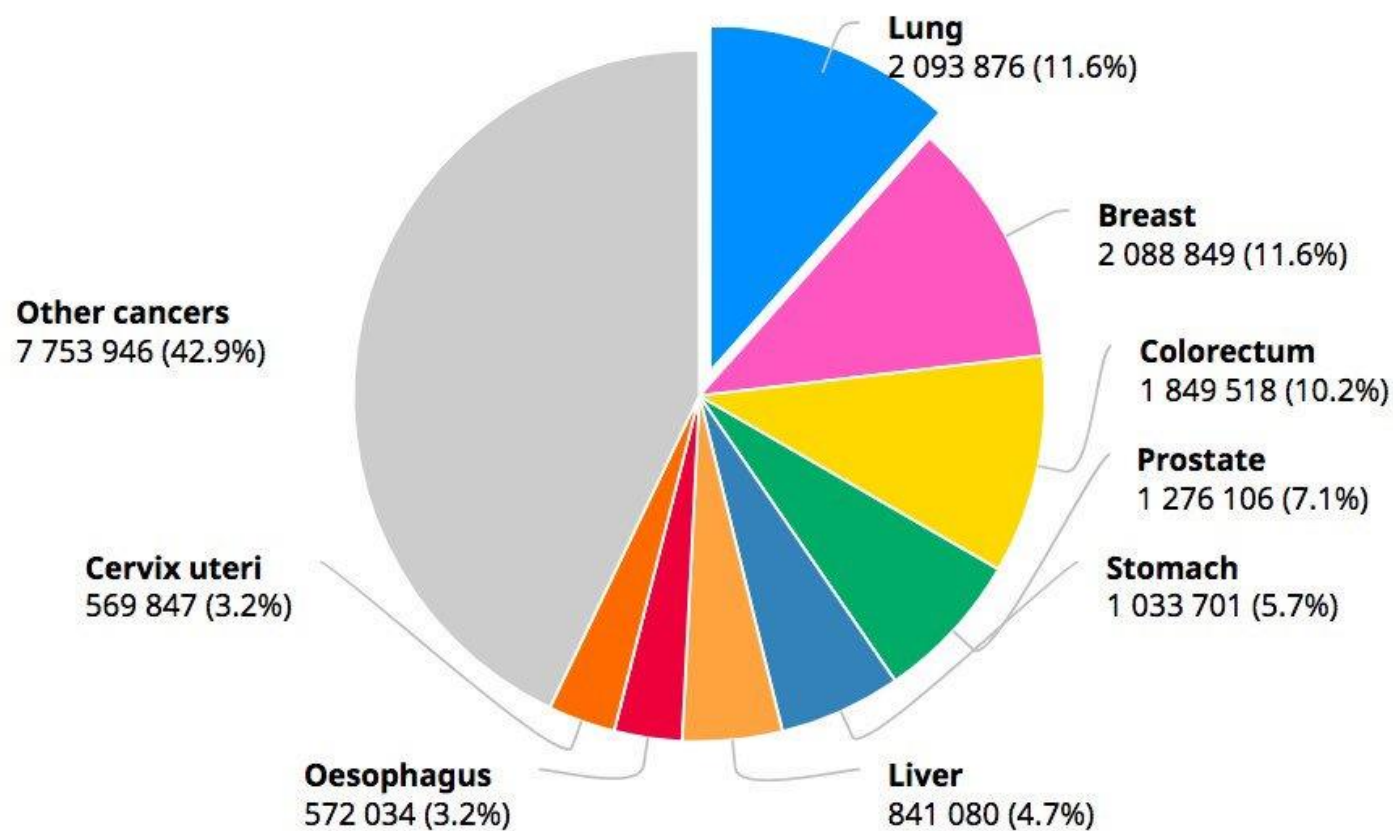


For both sexes, all cancers
for all ages, worldwide in 2018

Lung

Source: Globocan 2018

Number of new cases in 2018, both sexes, all ages

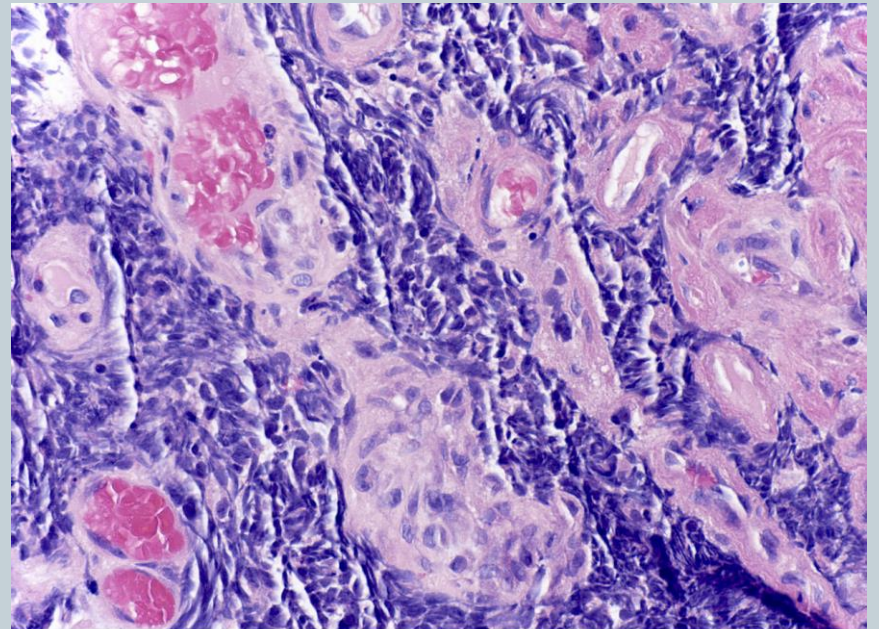


Total: 18 078 957 cases

DỊCH TỄ HỌC UTPTBN

6

- # 15-20% UTP
- loại UTP rất xâm lấn do khuynh hướng lan rộng nhanh chóng khỏi phổi -> bệnh tiến triển nhanh và khó điều trị

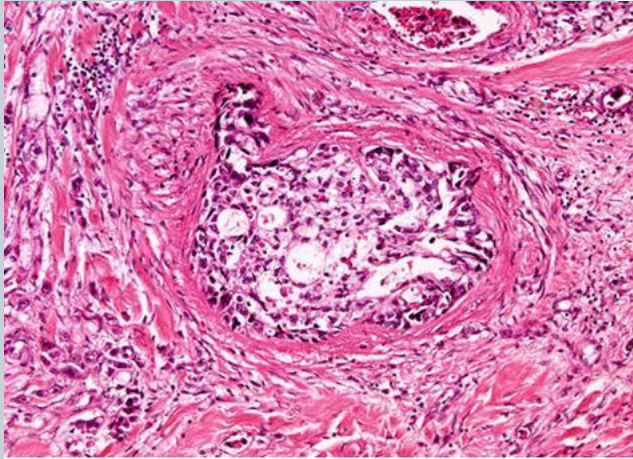


Small cell lung carcinoma is a fragile tumor and often crushed during biopsy, as shown; however, the small size of the tumor cells and lack of nucleoli can still be appreciated; the high nuclear to cytoplasm ratio is also demonstrated

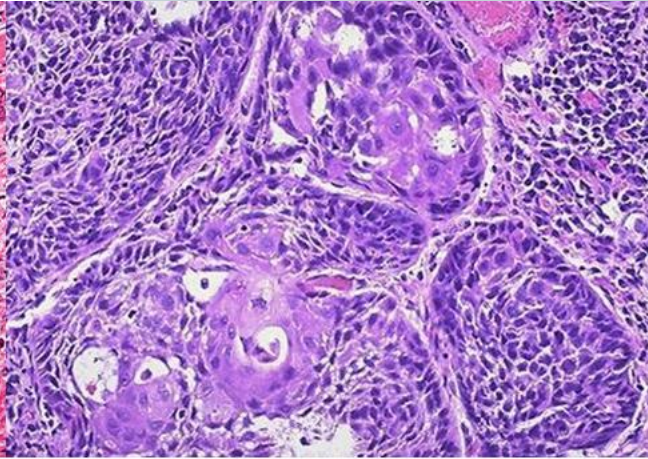
DỊCH TỄ HỌC UTPKTBN

7

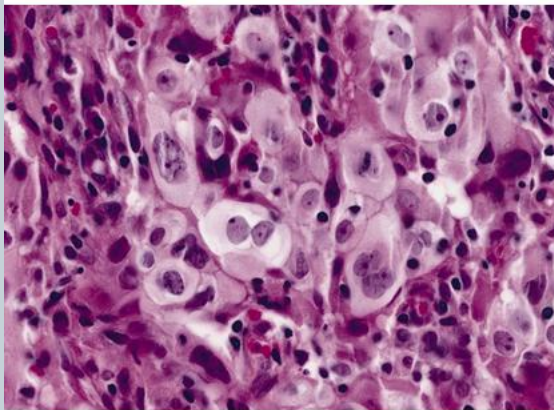
- 85% UTP, bao gồm:
 - Carcinôm tuyến: thường gặp nhất, 60% UTP, thường gặp ở nữ và người không HTL, đôi khi do đột biến gen
 - Carcinôm tế bào gai: 15-20% UTP, thường gặp ở người HTL, vị trí phế quản gốc và thùy, nam > nữ
 - Carcinôm tế bào lớn
 - Loại khác



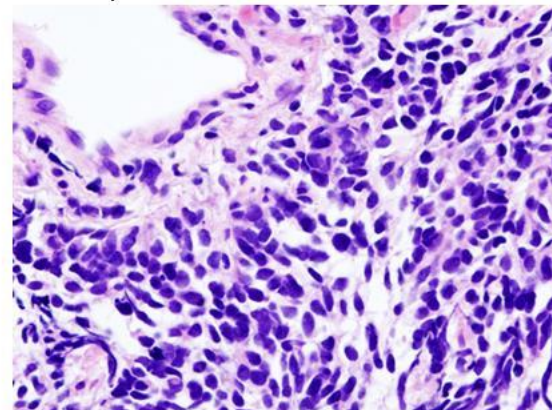
Adenocarcinoma



Squamous cell Carcinoma



Large Cell Tumor

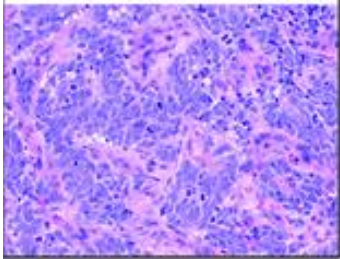


Small Cell Lung Cancer

Lung cancer histology

Small cell carcinoma

Pure small cell lung carcinoma
Combined small cell/
non-small cell lung carcinoma



Non-small cell carcinoma

Carcinoid tumor

Typical carcinoid
Atypical carcinoid

Carcinomas of salivary gland type

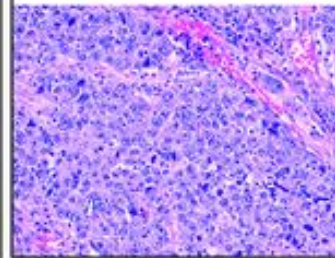
Mucoepidermoid carcinoma
Adenoid cystic carcinoma

Carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements

Sarcomas with spindle and/or giant cells
Spindle cell carcinoma
Giant cell carcinoma
Carcinocarcinoma
Pulmonary blastoma

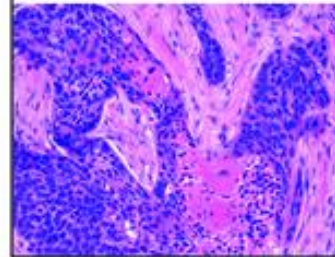
Large cell carcinoma

Several variants

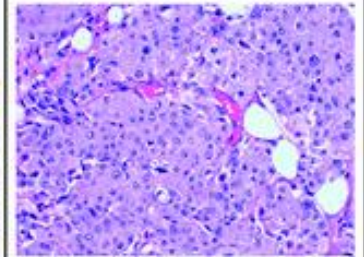


Squamous cell carcinoma

Papillary
Clear cell
Basaloid
Small cell

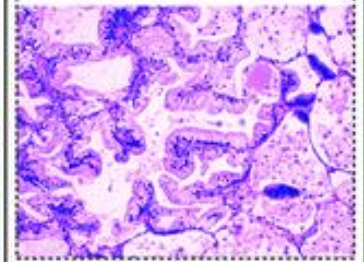


Adenocarcinoma



Acinar
Papillary
Solid adenocarcinoma with mucin

Bronchioalveolar



DỊCH TỄ HỌC: Nguyên nhân

- Hút thuốc lá: > 85% UTP là do HTL, thời gian hút và số lượng hút làm tăng nguy cơ UTP

Calculate your pack years
20 cigarettes = 1 pack

X

Number of years
smoked

Average number of
packs smoked per day

=

Pack-years

10

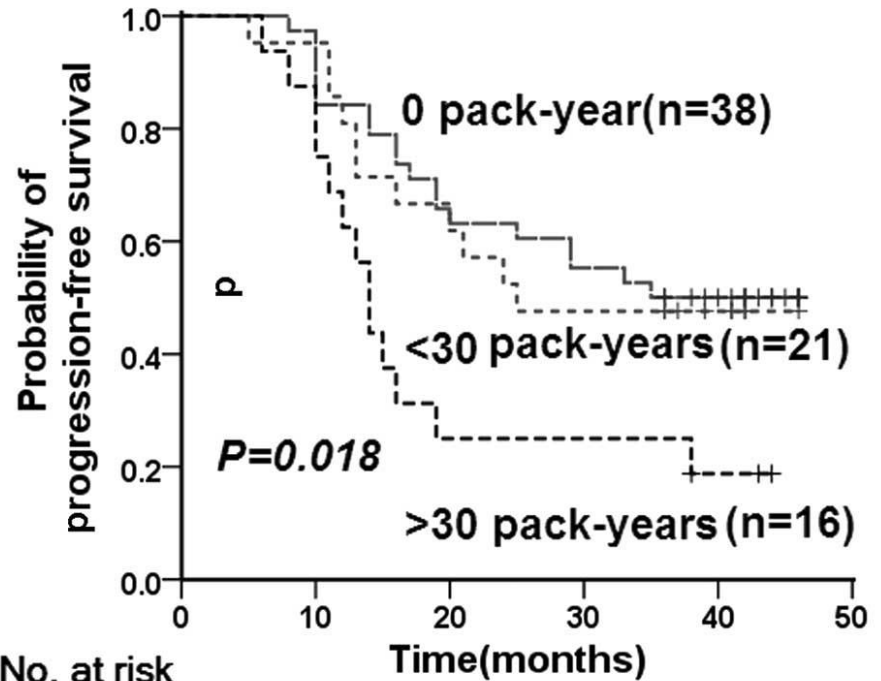


Figure: Kaplan-Meier progression-free survival (PFS) curves according to smoking status (cigarette smoking: 0, <30 and ≥ 30 pack-years).

Bảng 1: Yếu tố nguy cơ UTP (Tầm soát UTP theo NCCN 2020)

Hút thuốc lá

Tiếp xúc với Radon

Tiếp xúc với Abestos và tác nhân sinh ung khác: Arsenic, Beryllium, Cadmium, Chromium, Nickel

Tiền sử ung thư

Tiền sử gia đình bị UTP

Tiền sử bị COPD và bệnh xơ phổi

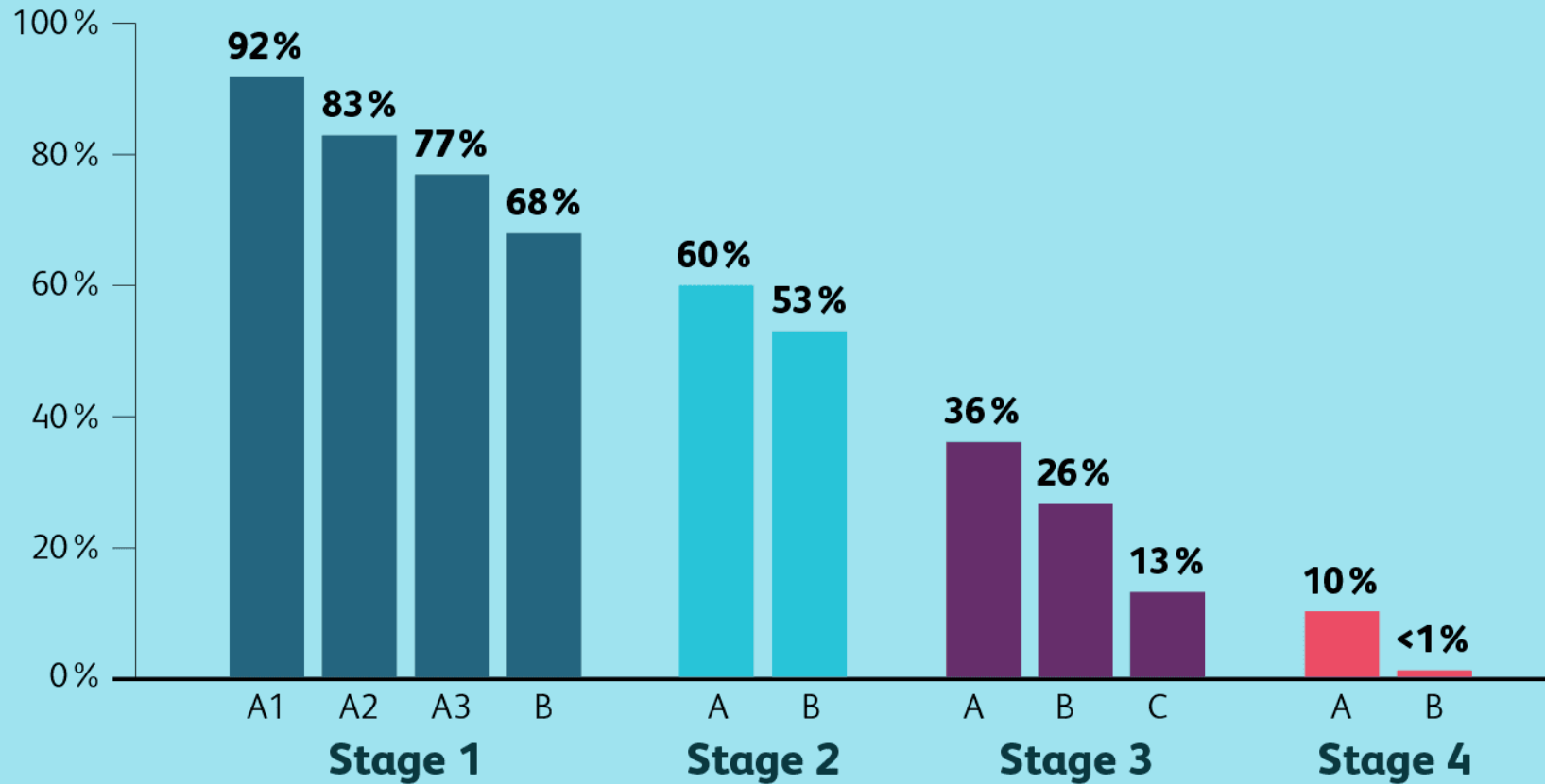
Small Cell Lung Cancer

Stage Is Critical to Outcome

SCLC	Stage	Survival Median (months)	5 year (%)
Peripheral	I/II	Variable	30-60
Limited	IIIA/B	14-18	15-20
Extensive	(IIIB/IV)	8-12	1-3

Pass, Lung Cancer. Lippincott, 2000

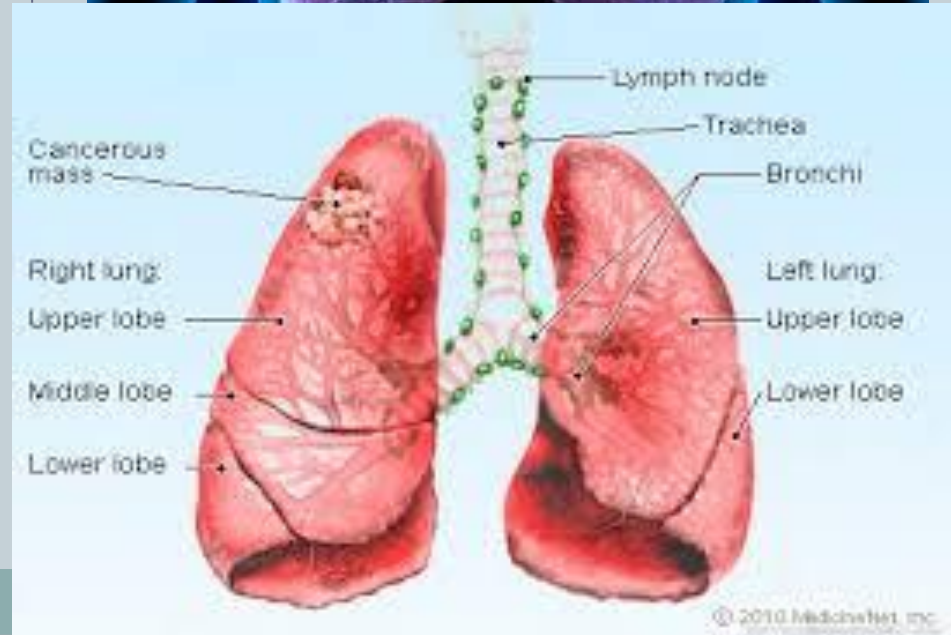
Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Survival Rates



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

14

- Triệu chứng LS tùy:
 - kích thước
 - vị trí
 - mức độ xâm lấn của bướu
 - các vị trí di căn



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG SỚM

15

- Chưa có triệu chứng
- Khuyến nghị tầm soát UTP / NCCN 2020

Nguy cơ		Yếu tố nguy cơ	Tầm soát
Cao	Nhóm 1	<ul style="list-style-type: none"> • 55-77 tuổi • ≥ 30 gói - năm và không ngưng trong vòng 14 năm • Đang HTL 	Khuyến cáo TS hàng năm
	Nhóm 2	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 50 tuổi • ≥ 20 gói - năm • Yếu tố nguy cơ khác 	Khuyến cáo TS hàng năm
Trung bình		<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 50 tuổi • ≥ 20 gói - năm • Không YTNC khác 	Không
Thấp		<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 49 tuổi và / hoặc • ≤ 19 gói - năm 	Không

LDCT (Low-dose computed tomography test) được khuyến cáo là một phần của sàng lọc ung thư phổi



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG THƯỜNG GẶP

18

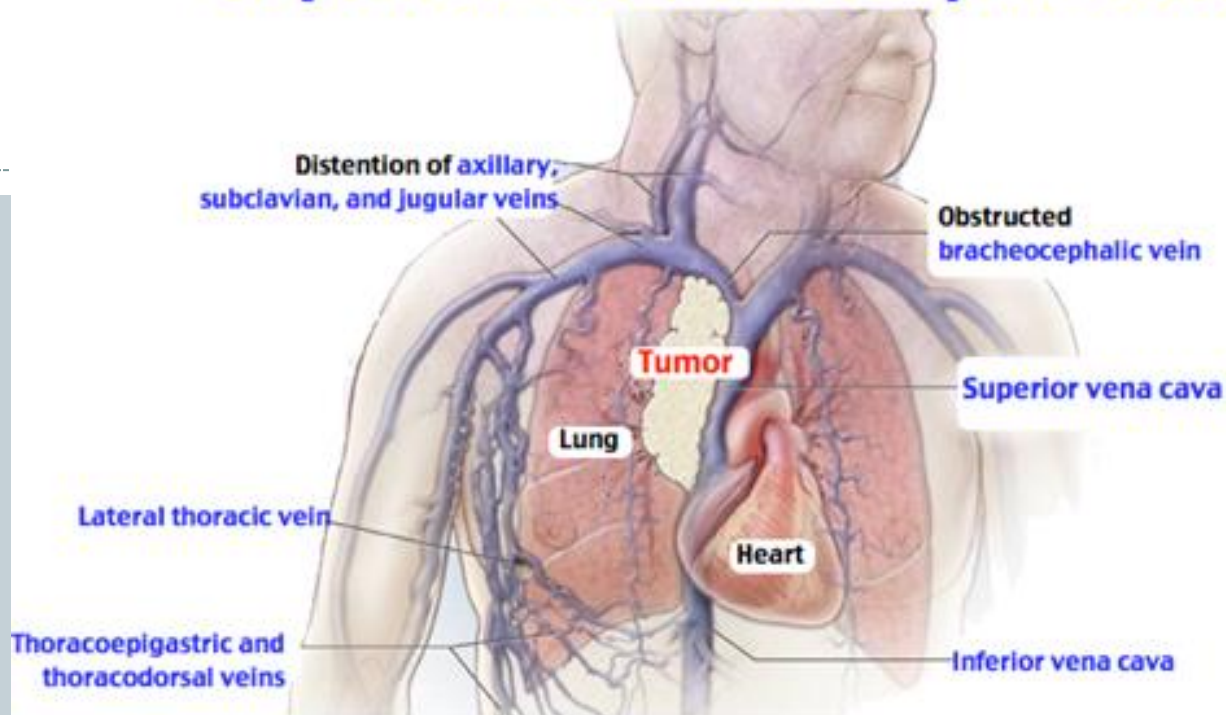
- Ho, khó thở, ho ra máu: thường gặp
- Bướu ở vị trí trung tâm (tùy mức độ chèn ép cuống phổi): ho khan, ho đàm kéo dài, ho ra máu, đau ngực tăng dần → xẹp phổi, khí phế thũng (chèn ép hoàn toàn), **viêm phổi do ung thư** (phổi bị hạn chế thông khí)
- Bướu ở vị trí ngoại biên: đau ngực kiểu màng phổi, thường muộn

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG THƯỜNG GẶP

19

- Bước phát triển tại chỗ xâm lấn các cấu trúc lân cận:
 - ✓ **Màng ngoài tim: TDMNT, suy tim (P)**
 - ✓ **Màng phổi: TDMP gây đau ngực kiểu MP, khó thở**
 - ✓ **Dây thần kinh ngoặt ngược thanh quản: khàn tiếng**
 - ✓ **\$ chèn ép TM chủ trên: khó thở, phù áo khoác, tuần hoàn bàng hệ ở ngực**

Superior Vena Cava Syndrome



Causes

- Bronchogenic carcinoma
- Small cell lung cancer
- Squamous cell lung cancer
- Lymphoma

Clinical

- Facial and upper extremity edema
- Shortness of breath
- Headache, Chest pain
- Facial plethora, distended neck and chest veins

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG THƯỜNG GẶP

21

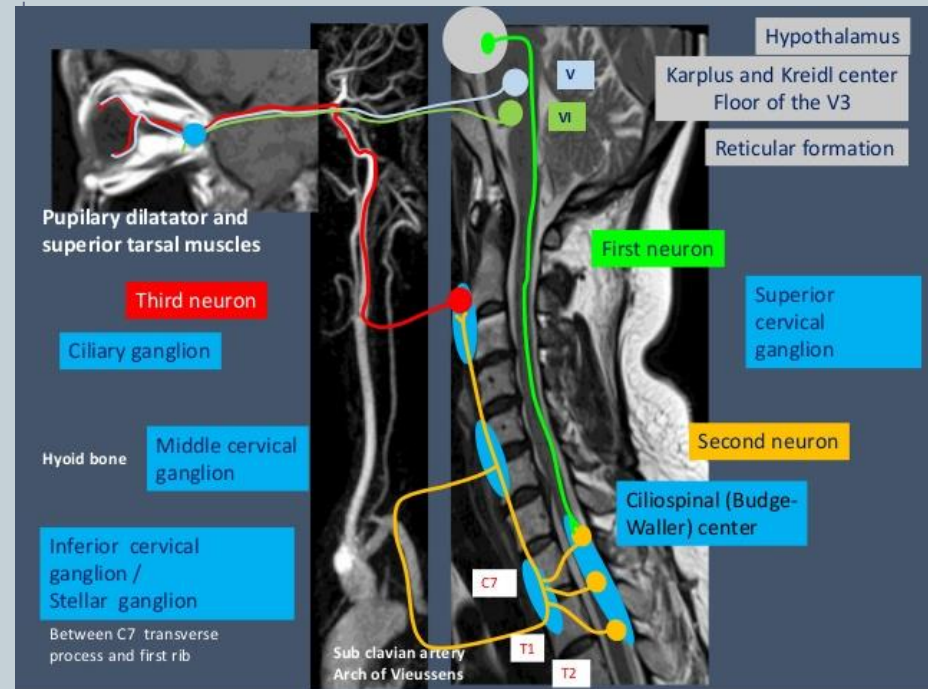
- ✓ \$ Pancoast Tobias (bướu vùng đỉnh phổi, xâm lấn lồng ngực và đám rối TK cánh tay): đau đỉnh ngực - vai lan cánh tay kèm dị cảm vùng da chi phối bởi đốt ống C7-T1
- ✓ \$ Claude Bernard Horner (xâm lấn hạch sao TK giao cảm): sụp mi cùng bên tổn thương, co đồng tử, mắt thụt vào trong hốc mắt, không bài tiết mồ hôi cùng bên

Claude Bernard-Horner's syndrome

- **miosis (→ anisocoria)**
- **ptosis**
- **anhidrosis**
- **enophthalmus**

miosis, anisocoria: co đồng tử
ptosis: sụp mí
anhidrosis: giảm tiết mồ hôi
enophthalmus: mắt trụt

disturbance of cervical sympathetic system



TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG THƯỜNG GẶP

23

- \$ cận ung (UTPTBN - bướu TK nội tiết): phì đại xương khớp, ngón tay dùi trống, rối loạn đông máu, các biểu hiện ở da, thần kinh, nội tiết, thận và hệ cơ (\$ Cushing, \$ tăng tiết ADH không thích hợp SIAHD)

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG MUỘN

24

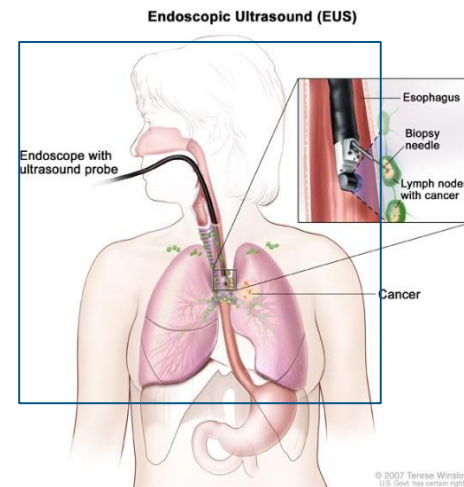
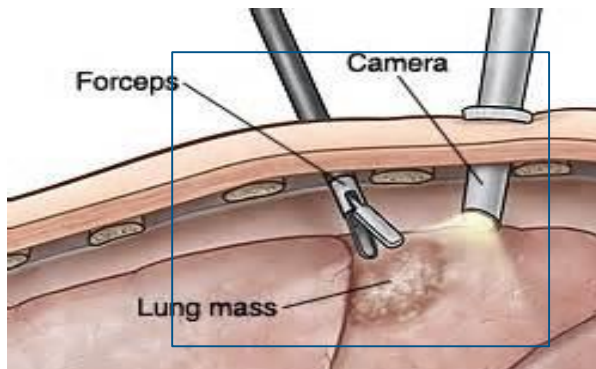
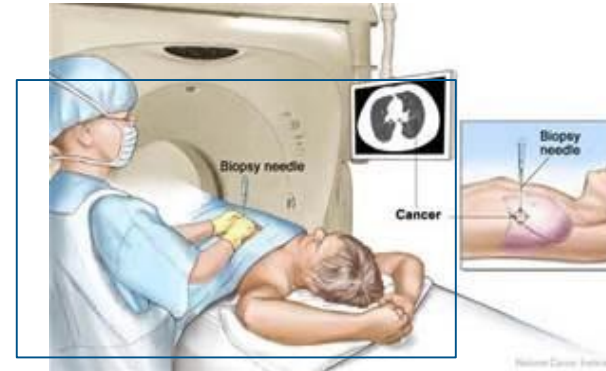
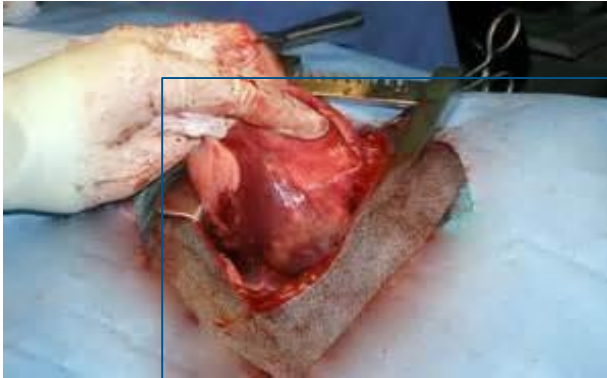
- Di căn theo đường bạch huyết: hạch trung thất, hạch cạnh khí quản, hạch cạnh ĐMC, hạch nách, hạch trên đòn, hạch cổ
- Di căn đường máu: gan, não, xương, tuyến thượng thận
 - ✓ Gan: \$ Suy tế bào gan và \$ tăng áp lực TMC
 - ✓ Não: \$ tăng áp lực nội sọ, dấu TK định vị, rối loạn nhận thức

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG MUỘN

25

- ✓ Xương: đau nhức xương, gãy xương bệnh lý, \$ tăng canxi máu, \$ chèn ép tủy
- ✓ Tuyến thượng thận: thường không có triệu chứng

CẬN LÂM SÀNG



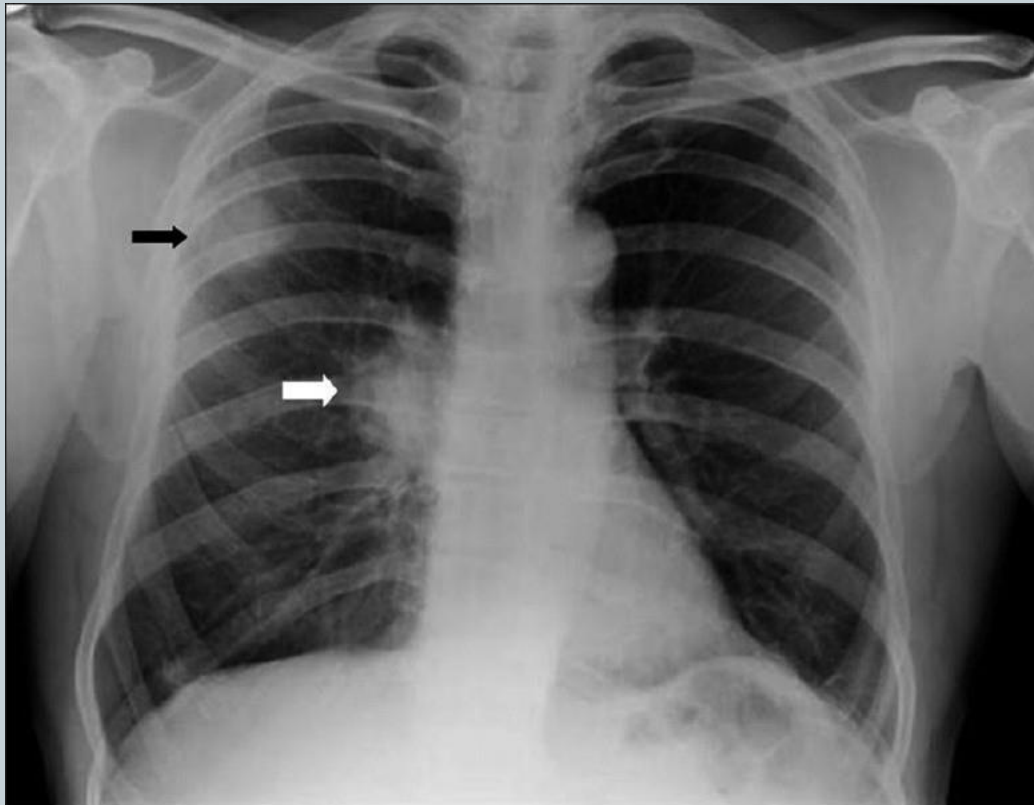
HÌNH ẢNH HỌC

27

- **Hình ảnh học**

- ✓ X quang ngực (HA tùy thuộc vị trí bướu):
 - Bướu vùng trung tâm: **sang thương vùng rốn phổi \pm xẹp phổi, khí phế thũng, hạch rốn phổi**
 - Bướu ngoại biên: **sang thương nốt mờ, hình sao (GĐ sớm), hình tròn với bờ gai**
 - Quan sát tổn thương 2 bên phổi, xương, màng phổi, khí quản

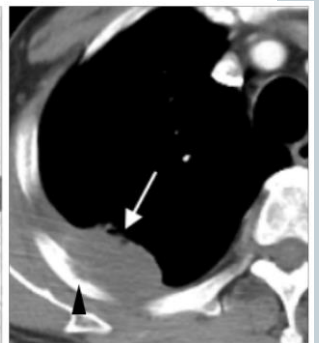
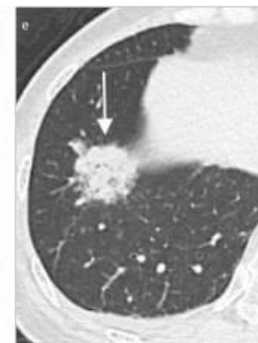
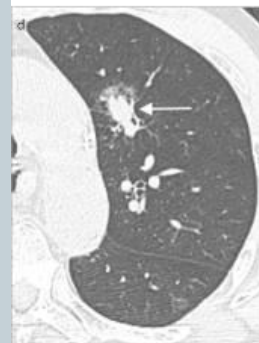
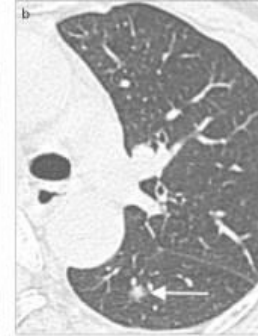
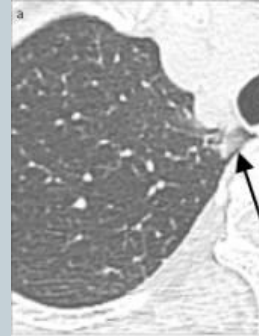
X-Quang lồng ngực



CT-Scan lồng ngực

29

- ✓ CT Scan phổi:
- độ nhạy và độ đặc hiệu # 60%, dương tính giả # 20-30%
- đánh giá bướu, hạch trung thất, hạch rốn phổi ($\varnothing > 1\text{cm}$ nghi ngờ ác tính), hạch cổ, di căn gan, vùng não.



CT-Scan lồng ngực



MRI phổi

31

- ✓ MRI phổi: độ nhạy và độ đặc hiệu \approx CT Scan, tốt hơn trong đánh giá bướu quanh đốt sống, thành ngực, trung thất, mạch máu, đánh giá xâm lấn mô mềm thành ngực, di căn não

MRI phổi

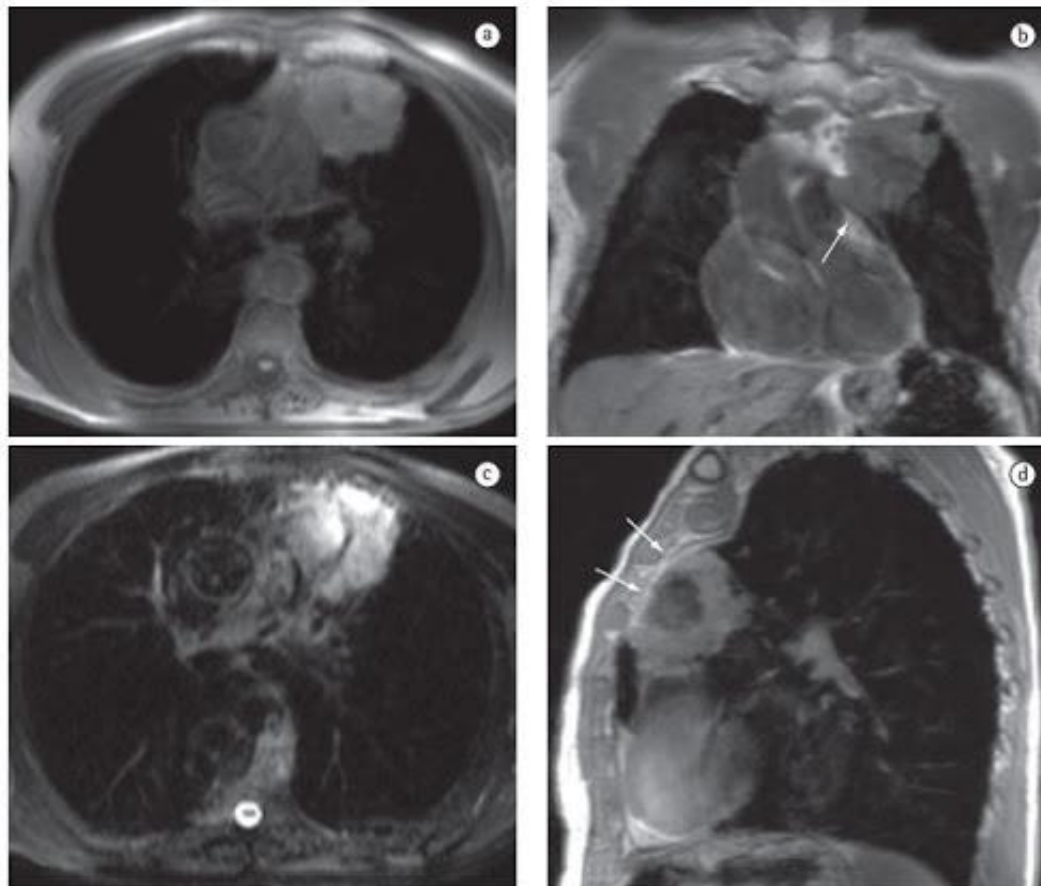


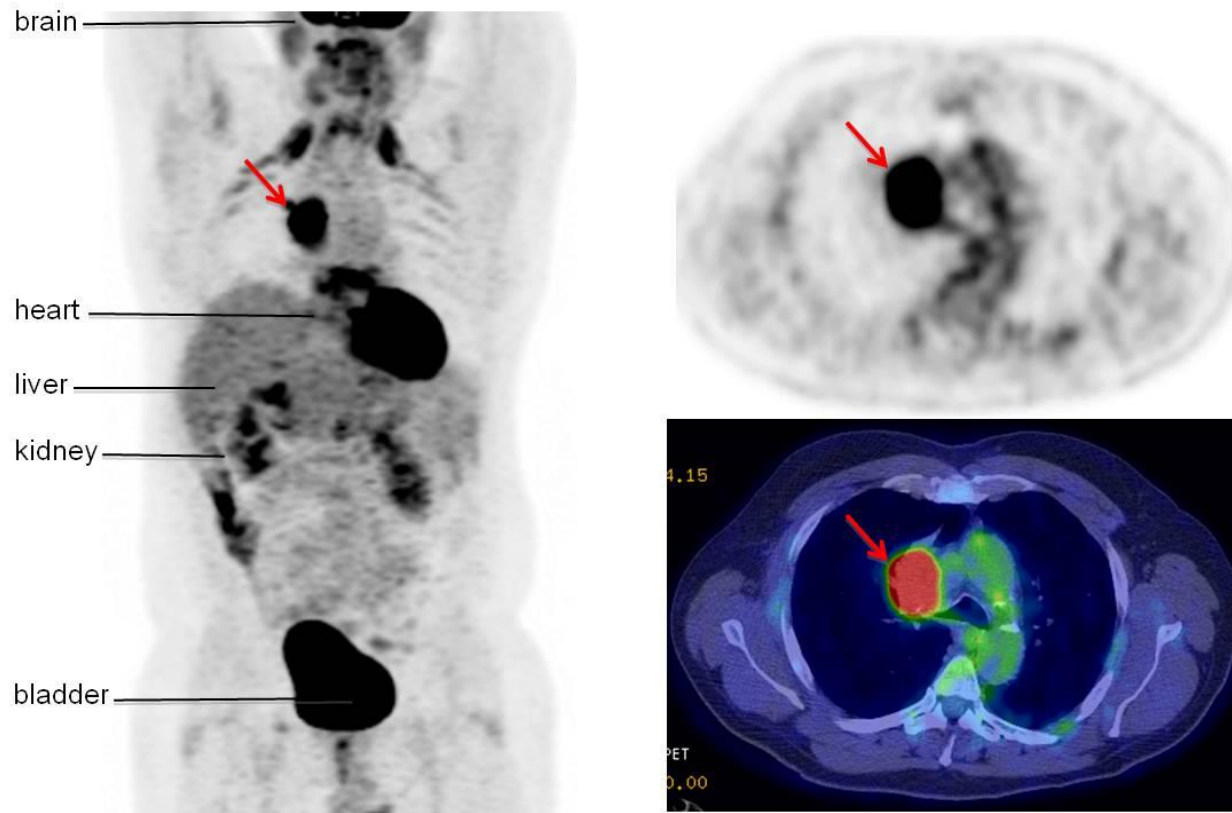
Figure 1 – Magnetic resonance images showing pulmonary epidermoid carcinoma of the lung as a paramediastinal lesion. Axial T1-weighted image (a), coronal T1-weighted image (b), axial T2-weighted image (c), and sagittal T1-weighted image after the administration of a paramagnetic contrast agent (d). The mass is irregular and heterogeneous, hypointensity on T1-weighted images and hyperintensity on T2-weighted images predominating. The mass also presents heterogeneous contrast enhancement, with a hypointense central area of necrosis. Note mediastinal fat invasion at the aortopulmonary window (arrow in B) and a wide surface of contact with the anterior chest wall, although without direct signs of invasion (arrows in d).

PET - Scan

33

- ✓ PET-CT: độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn CT Scan trong đánh giá hạch trung thất, đánh giá độ lan tràn của bệnh

PET - Scan



This 55-year-old smoking man developed a new cough. PET/CT shows a large, active cancer (**arrow**) compressing the bronchus leading to the right lung.

CẬN LÂM SÀNG

35

- **Phương tiện tiếp cận + sinh thiết bướu**
→ **GPB, tế bào học**
- ✓ Soi phế quản: bướu ở vị trí trung tâm, quan sát và sinh thiết bướu
- ✓ Soi trung thất: đánh giá hạch trung thất, khả năng phẫu thuật
- ✓ Thử nghiệm đàm: tế bào học

CẬN LÂM SÀNG

36

- ✓ Sinh thiết: chọc dò màng phổi, ST bằng kim xuyên thành ngực, ST hạch cổ, phế quản, ST bằng kim xuyên thành phế quản
- ✓ GPB:
 - Tế bào nhỏ
 - **Không tế bào nhỏ:** carcinôm tuyến (35-40%), carcinôm tế bào gai (30%), carcinôm tế bào lớn (10-15%), khác

CẬN LÂM SÀNG

37

- ✓ Xét nghiệm sinh học phân tử / UTPKTBN:
 - Tái tổ hợp ALK
 - Đột biến gen EGFR
 - PDL1

CẬN LÂM SÀNG

38

- **Chỉ dấu ung thư phổi**
 - ✓ Không có giá trị Δ (+), dùng để đánh giá đáp ứng điều trị và diễn tiến bệnh
 - ✓ NSE: UTPTBN
 - ✓ Cyfra 21-1, CEA: UTPKTBN

CẬN LÂM SÀNG

39

- **Cận lâm sàng khác**

- ✓ Đánh giá chức năng phổi: $FEV1 \pm DLCO$ (carbon monoxide diffusion capacity) $\geq 40\%$ và không tăng thán khí, không tăng áp phổi → chịu được phẫu thuật mở ngực
- ✓ Sinh hóa: chức năng gan, thận, ion đồ, canxi máu → đánh giá di căn xa và \$ cận ung

CHẨN ĐOÁN

40

- ✓ Chẩn đoán xác định:
 - UTPPTBN → chẩn đoán giai đoạn khu trú hay lan tràn
 - UTPKTBN → chẩn đoán giai đoạn theo TNM

UTPKTBN: TNM

41

TNM 8th - Primary tumor characteristics

T_x	Tumor in sputum/bronchial washings but not be assessed in imaging or bronchoscopy
T₀	No evidence of tumor
T_{is}	Carcinoma in situ

T₁ ≤ 3 cm surrounded by lung/visceral pleura, not involving main bronchus

T_{1a(mi)} Minimally invasive carcinoma

T_{1a} ≤ 1 cm

T_{1b} > 1 to ≤ 2 cm

T_{1c} > 2 to ≤ 3 cm

T₂ > 3 to ≤ 5 cm or involvement of main bronchus without carina, regardless of distance from carina or invasion visceral pleural or atelectasis or post obstructive pneumonitis extending to hilum

T_{2a} >3 to ≤4cm

T_{2b} >4 to ≤5cm

T₃ >5 to ≤7cm in greatest dimension or tumor of any size that involves chest wall, pericardium, phrenic nerve or satellite nodules in the same lobe

T₄ > 7cm in greatest dimension or any tumor with invasion of mediastinum, diaphragm, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, carina, trachea, oesophagus, spine or separate tumor in different lobe of ipsilateral lung

N₁ Ipsilateral peribronchial and/or hilar nodes and intrapulmonary nodes

2 Ipsilateral mediastinal and/or subcarinal nodes

3 Contralateral mediastinal or hilar; ipsilateral/contralateral scalene/supraclavicular

M₁ Distant metastasis

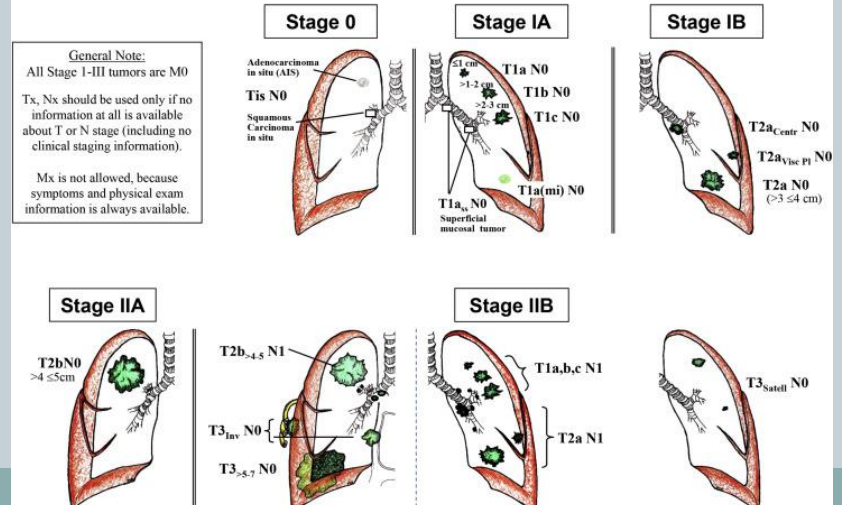
M_{1a} Tumor in contralateral lung or pleural/pericardial nodule/malignant effusion

M_{1b} Single extrathoracic metastasis, including single non-regional lymphnode

M_{1c} Multiple extrathoracic metastases in one or more organs

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Lung Cancer Stage Classification (8th Edition)



NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

42

- **UTPTBN**

- ✓ GĐ khu trú (ST ở một bên phổi và nằm trong trường chiếu xạ): Hóa trị \pm Xạ trị \pm CSGN. Nếu có đáp ứng \rightarrow xạ trị dự phòng não
- ✓ GĐ lan tràn, di căn: Hóa trị giảm nhẹ \pm CSGN
- ✓ Liệu pháp nhắm trúng đích phân tử: đang NC

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

43

- **UTPKTBN**

- ✓ Bước mở được (I-III A): Phần thuật chuẩn \pm
Hóa trị bổ túc \pm Xạ trị bổ túc
- ✓ Bước có khả năng mở được (III A-III B): Hóa
xạ trị đồng thời (chuẩn), Hóa trị tiền phần \pm
Phần thuật \pm Xạ trị

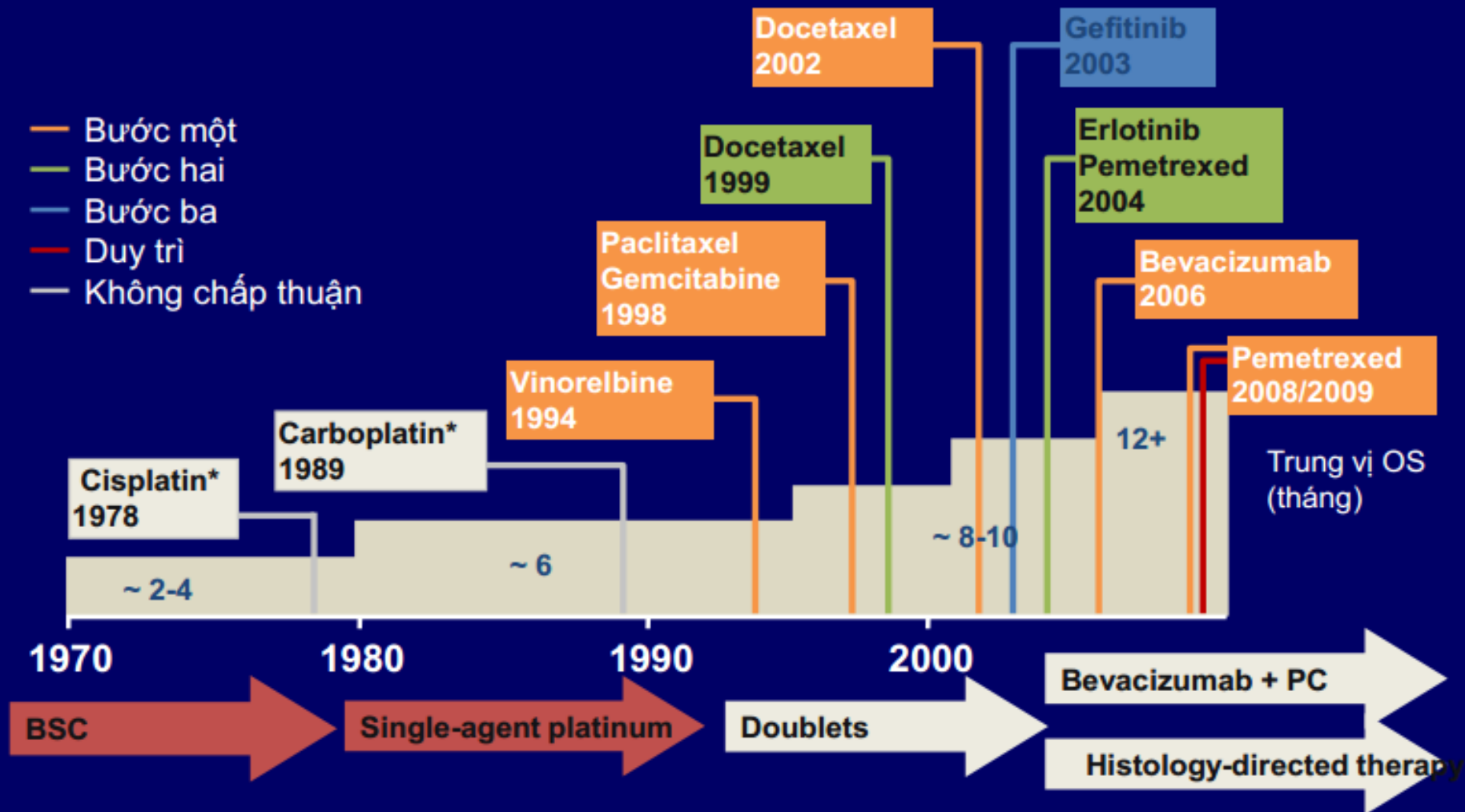
NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

44

✓ Bước không mổ được (giai đoạn tiến xa **IIIB, IIIC, IV**):

- Liệu pháp nhắm trúng đích phân tử: Kháng Tyrosin kinase (**TKIs**)
- Liệu pháp **kháng ALK**
- Liệu pháp miễn dịch **kháng PD1, PDL1**
- Hóa trị giảm nhẹ bộ đôi kết hợp **Platinum ± Kháng sinh mạch VEGFR (Bevacizumab)**
- Chăm sóc giảm nhẹ

Các bước phát triển trong điều trị toàn thân OTPKTBN tiến xa: FDA chấp thuận



Hướng dẫn điều trị theo NCCN UTPKTBN giai đoạn tiến xa

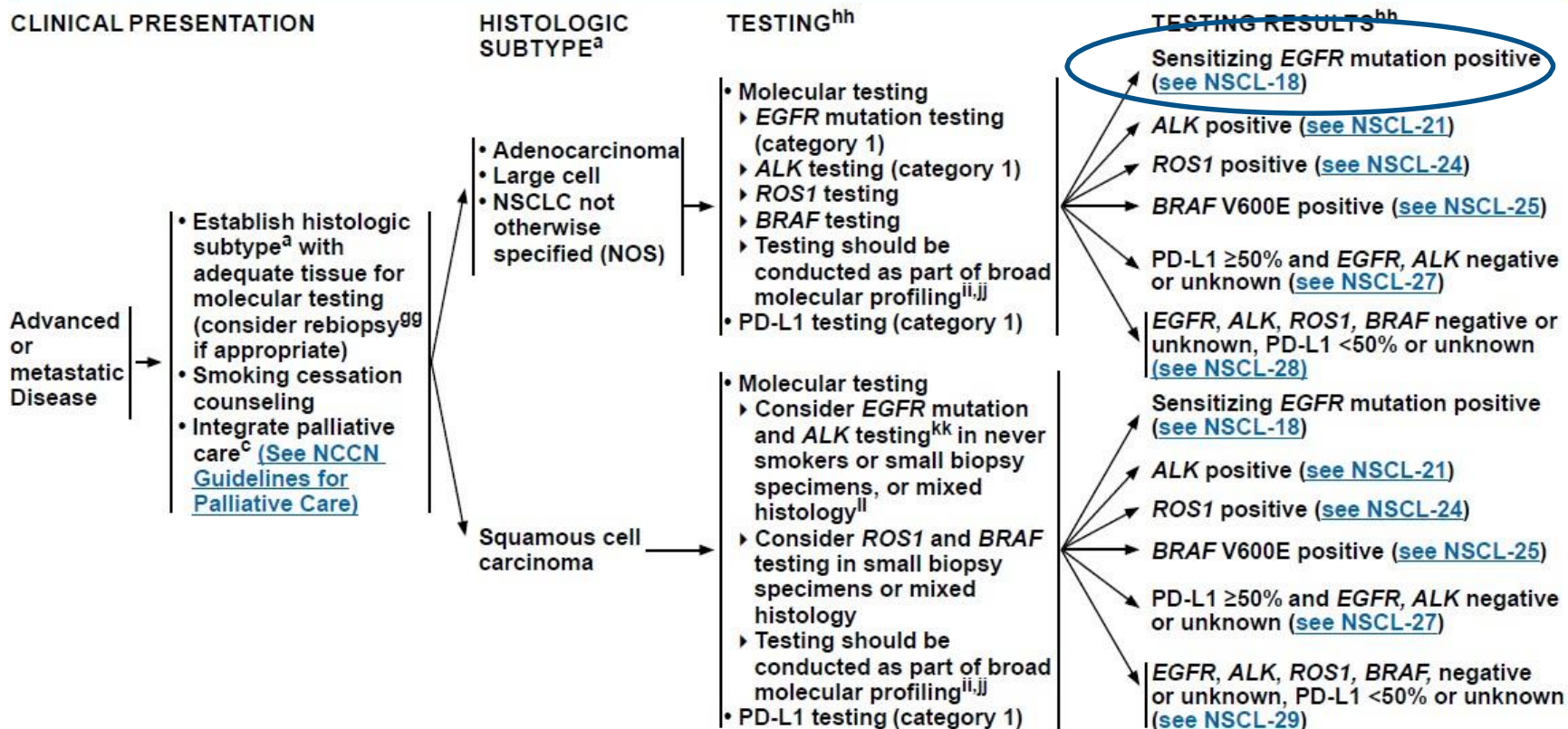
Printed by Cynthia Schandl on 3/12/2019 9:51:53 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

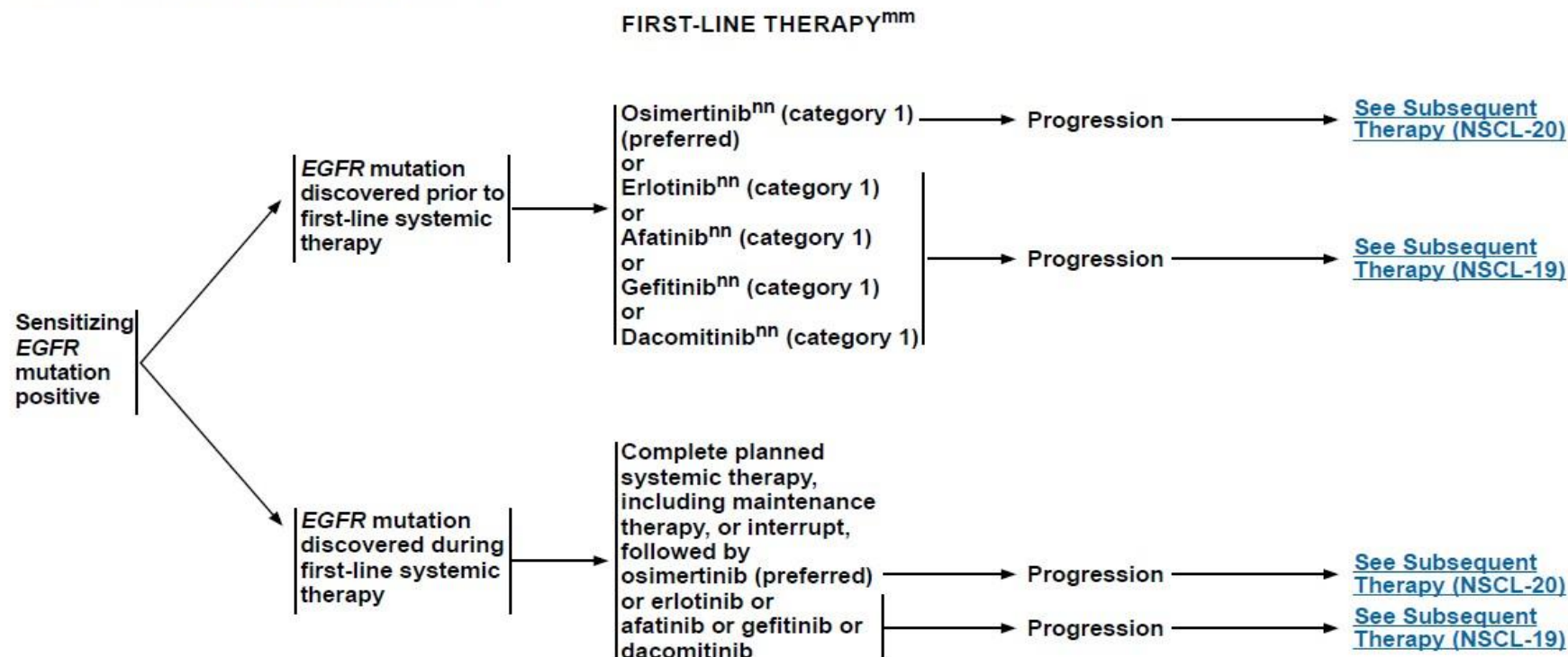
NCCN Guidelines Version 3.2019 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)





SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{hh}



^{hh}See [Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-G\)](#).

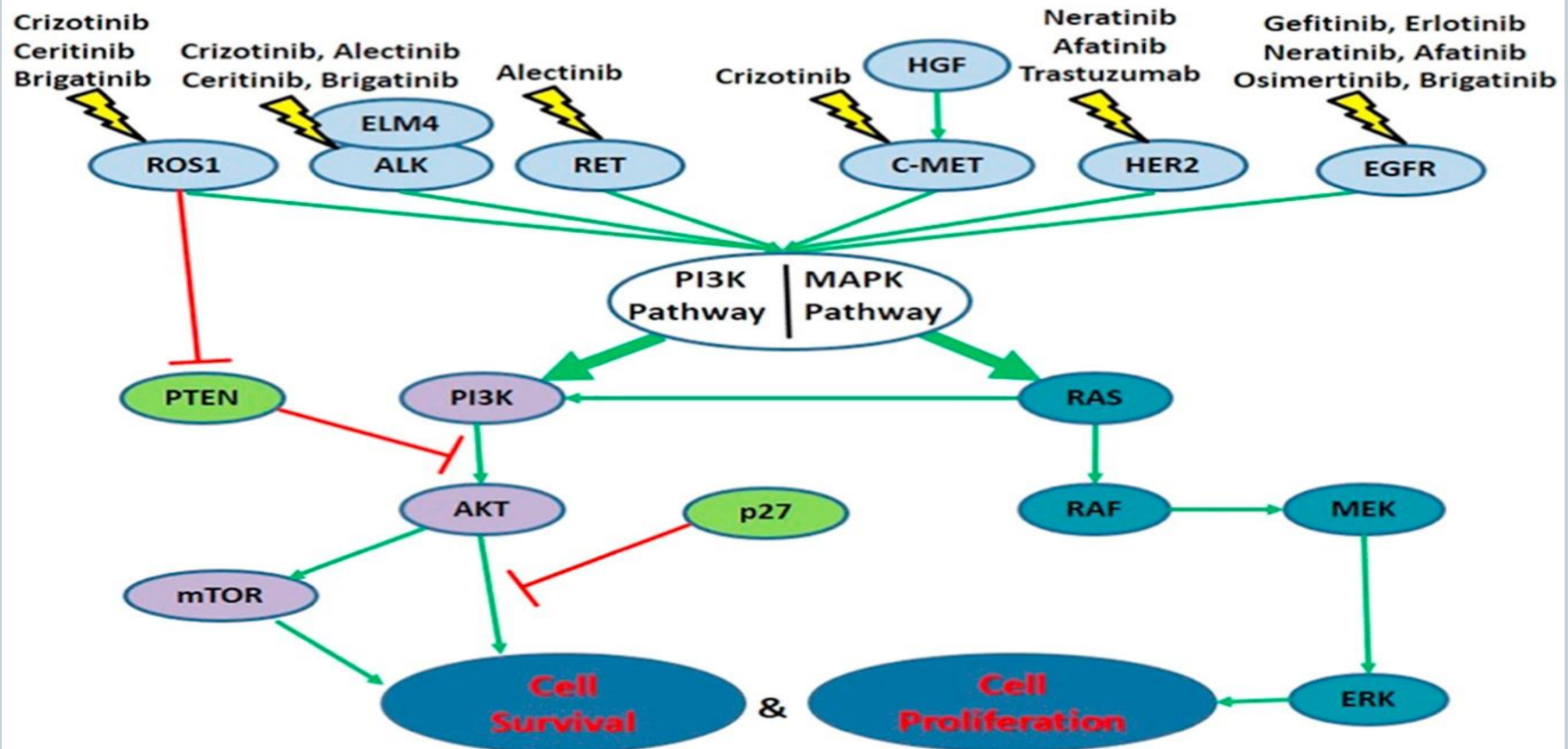
^{mm}See [Targeted Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-I\)](#).

ⁿⁿFor performance status 0-4.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

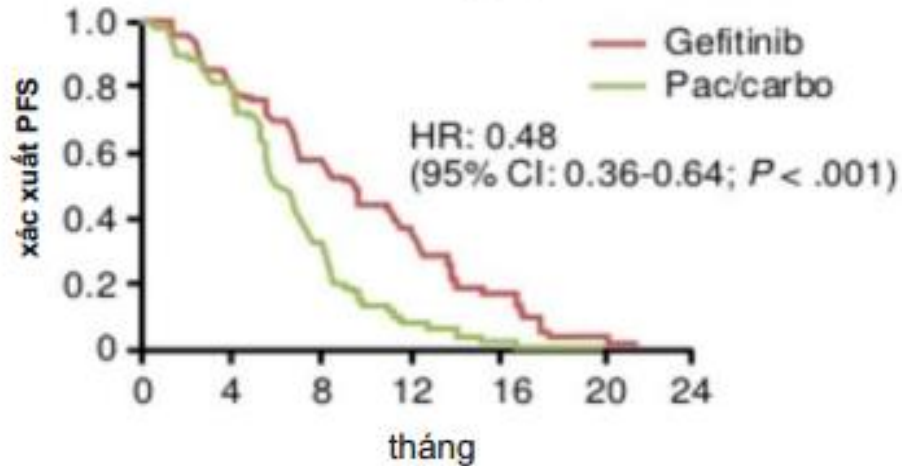
Liệu pháp nhắm trúng đích phân tử



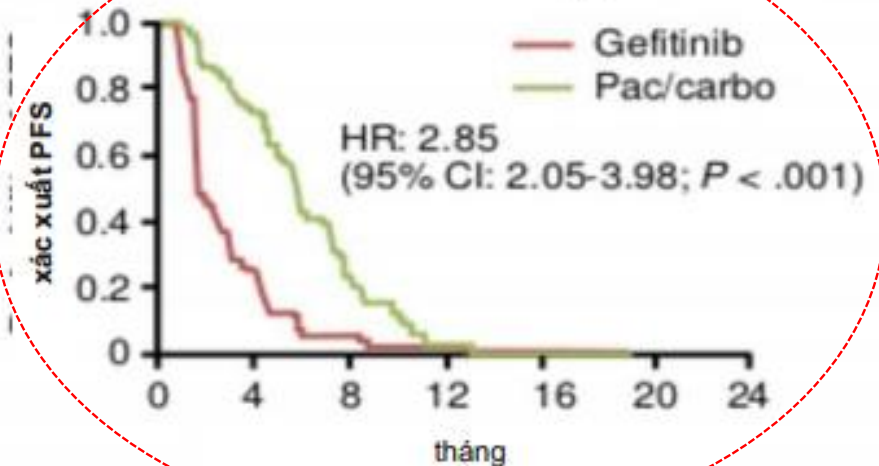
Wenxiao J, et al. Personalized medicine in non-small cell lung cancer: a review from a pharmacogenomics perspective
Acta Pharmaceutica (2018) 8(4): 530-538. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.04.005>

Điều trị TKIs (IPASS)

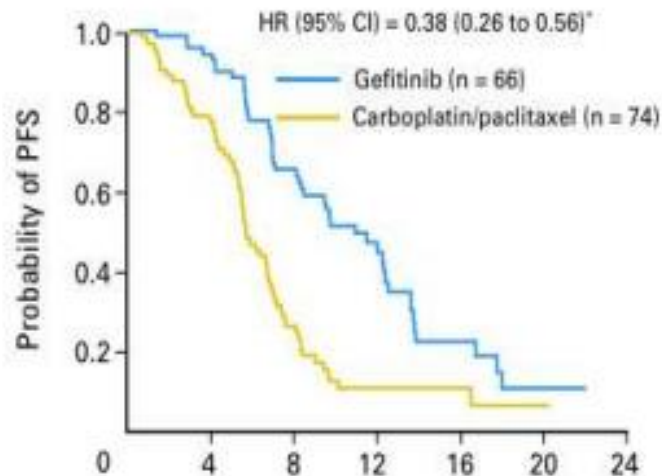
EGFR (+)



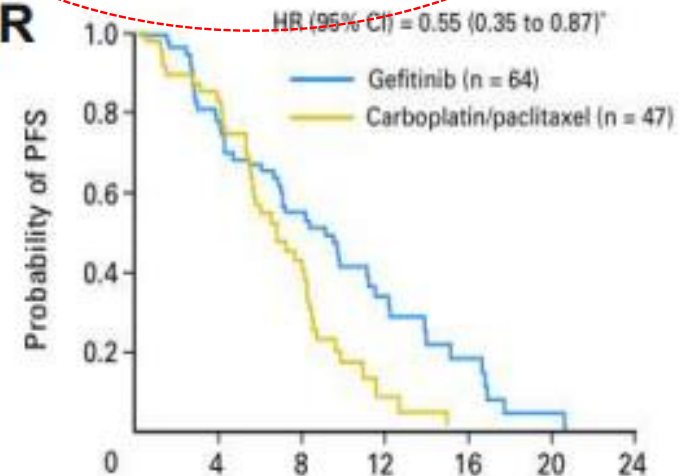
EGFR (-)



Del 19



L858R

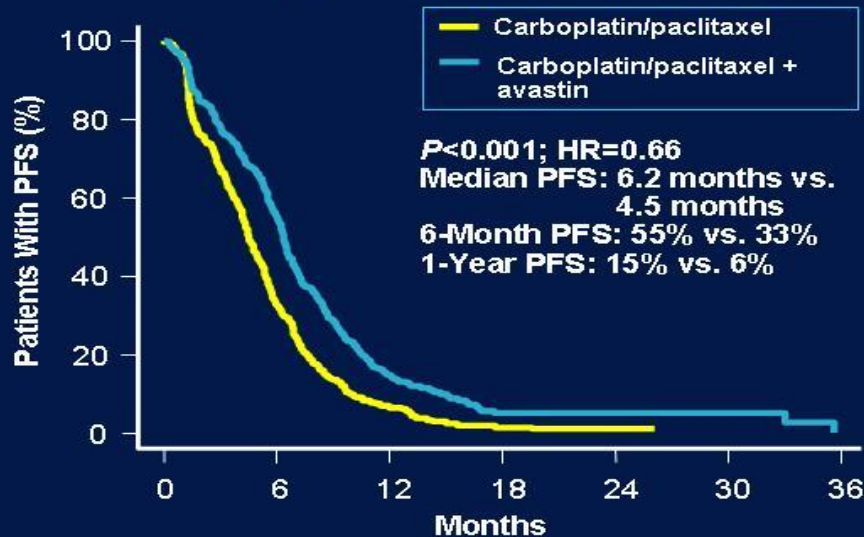


Mok TS, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.

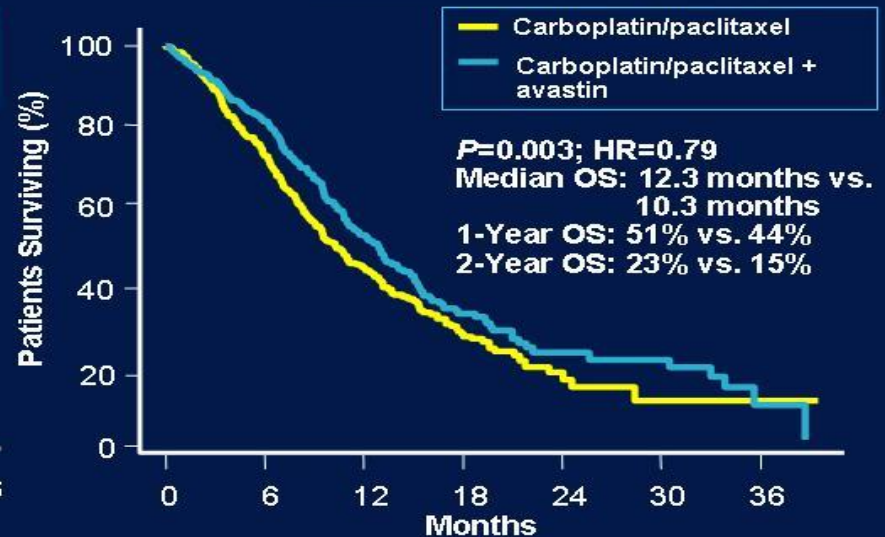
Carboplatin/Paclitaxel +/- Avastin: Key Clinical Outcomes

- Response rate: 15% for carbo/paclitaxel vs. 35% for same chemo + avastin

Progression-Free Survival



Overall Survival



HR=hazard ratio; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

Sandler et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2542; Sandler et al. *ASCO.* 2005 (abstr 4).

- Không có đột biến gen EGFR → hoá trị ± kháng sinh mạch
- Ho ra máu → không kết hợp Bevacizumab

Hóa trị giảm nhẹ triệu chứng đa chất vs đơn chất

- Phân tích gộp: 65 nghiên cứu (N = 13.601) trong thời gian 1980-2001 so sánh hiệu quả:
 - + Hai thuốc so với một thuốc
 - + Ba thuốc so với hai thuốc

Kết quả sống còn	Hai thuốc so với đơn chất	Ba thuốc so với 2 thuốc
OS 1 năm	Hai thuốc > một thuốc - HR: 0,80; 95% CI: 0,70-0,91; P < ,001 - 5% ích lợi tuyệt đối	Ba thuốc = hai thuốc -HR: 1,01; 95% CI: 0,85-1,21; P = ,88
Trung vị OS	Hai thuốc > một thuốc - HR: 0,83; 95% CI: 0,79-0,89; P < ,001	Ba thuốc = hai thuốc - HR: 1,00; 95% CI: 0,94-1,06; P = ,97

Delbaldo C, et al. JAMA. 2004;292:470-484.

Hóa trị bộ đôi kết hợp với Platinum

UTPKTBN tiến xa,
chưa hóa trị
(N = 1207)

Phân lớp:

- ECOG PS (0/1 vs 2)
- Sụt cân trong 6 tháng (< 5% vs ≥ 5%)
- Giai đoạn (IIIB sv IV hay tái phát)
- Di căn não (có sv không)

Paclitaxel 135 mg/m² 24 giờ ngày 1

Cisplatin 75 mg/m² ngày 2

Chu kì 3 tuần

Gemcitabin 1000 mg/m² ngày 1, 8, 15

Cisplatin 100 mg/m² ngày 2

Chu kì 4 tuần

Docetaxel 75 mg/m² 24 giờ ngày 1

Cisplatin 75mg/m² ngày 2

Chu kì 3 tuần

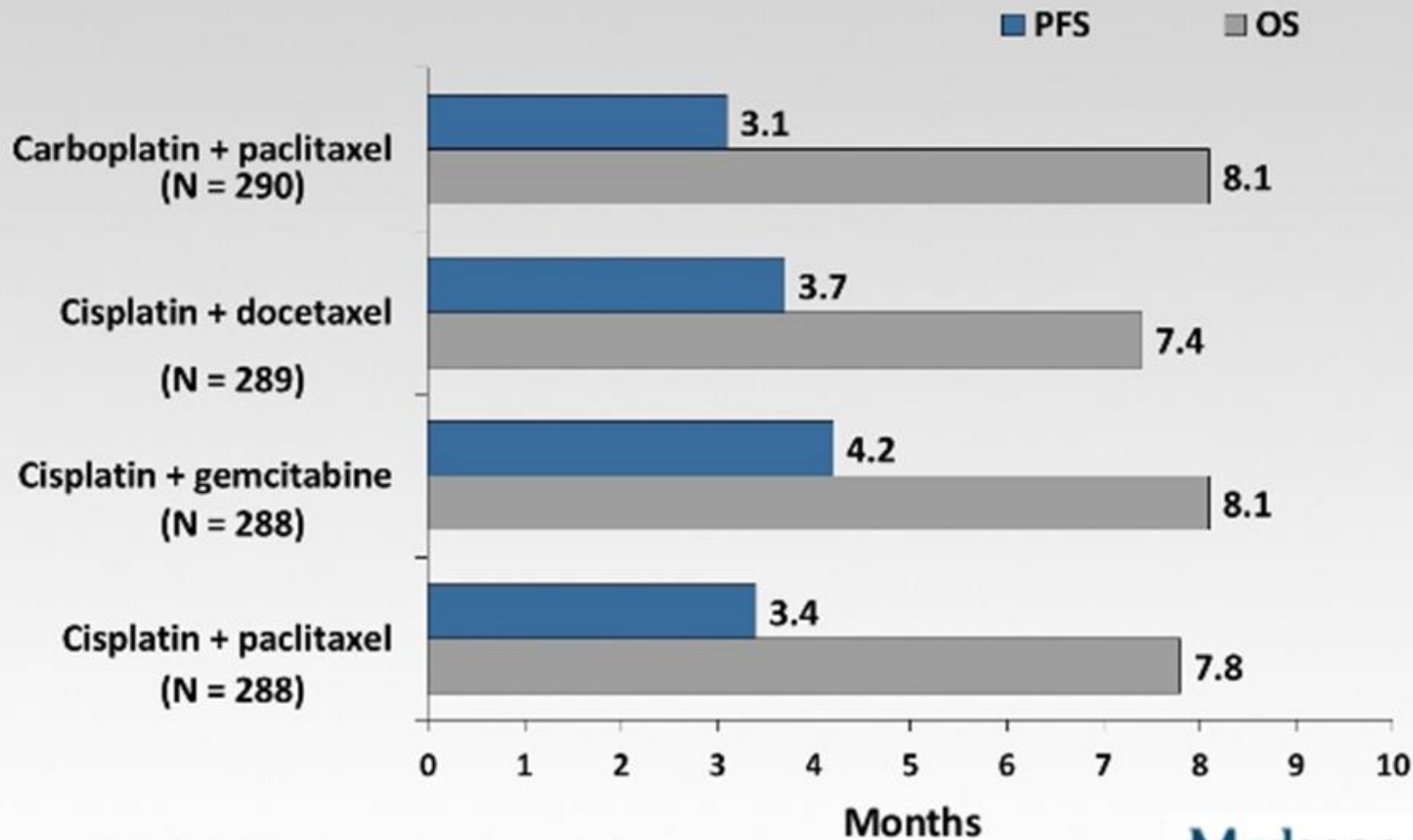
Paclitaxel 225 mg/m² 3 giờ ngày 1

Carboplatin AUC 6.0 mg/mL/phút ngày 1

Chu kì 3 tuần

Schiller JH, et al. N Engl J Med. 2002;346:92-98.

ECOG 1594



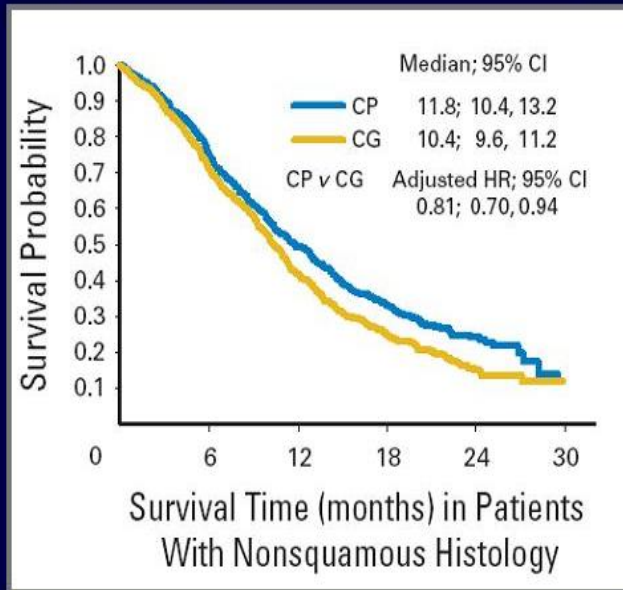
OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Schiller JH, et al. *New Engl J Med*. 2002;346:92-98.

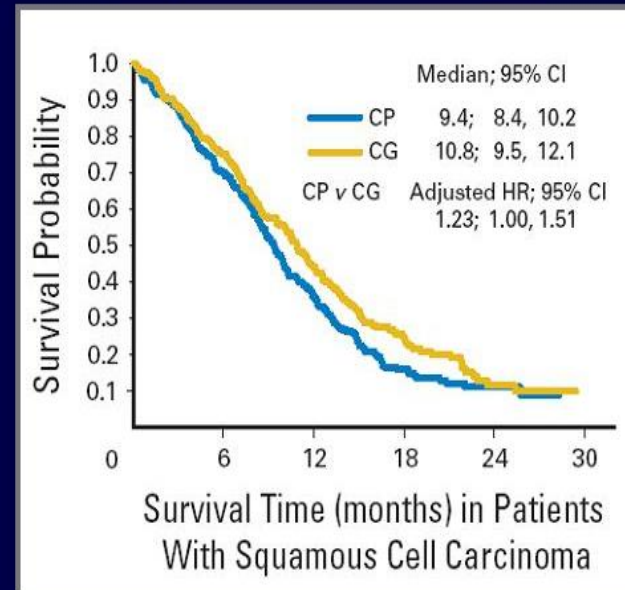
UTPKTBN loại tế bào gai lựa chọn phác đồ nào?

CONSORT

Non-Squamous NSCLC



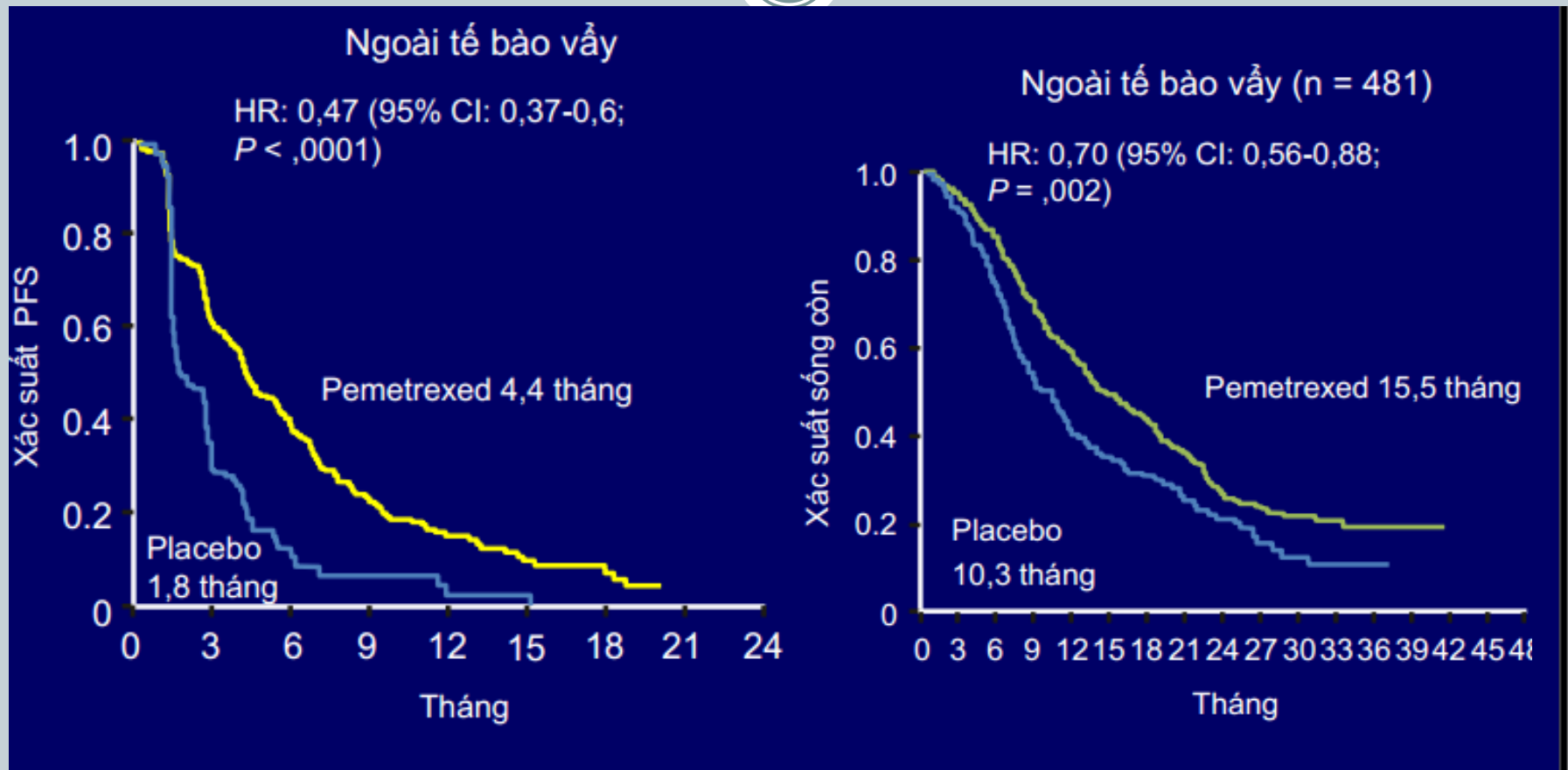
Squamous NSCLC



Scagliotti, J Clin Oncol 2008

Phác đồ Platinum + Pemetrexed hiệu quả OS ở nhóm
carcinôm khác tế bào vảy

UTPKTBN loại tế bào gai lựa chọn phác đồ nào?



Ciuleanu T, et al. Lancet. 2009;374:1432-1440.

TIỀN LƯỢNG

56

- Loại mô học
- Giai đoạn bệnh
- Tổng trạng (KPS), bệnh lý đi kèm
- Áp dụng được các liệu pháp điều trị khởi bệnh

KẾT LUẬN

57

- Ung thư đứng đầu về tỉ lệ mới mắc và tử suất
- Hút thuốc lá: nguy cơ hàng đầu
- Vai trò tầm soát UTP theo khuyến nghị của NCCN, test LDCT
- Gồm 2 loại: UTPTBN, UTPKTBN
 - ✓ UTPTBN: tính chất xâm lấn và di căn nhanh, **đáp ứng với hóa trị**, tử vong cao
 - ✓ UTPKTBN: thường gặp, nhiều tiến bộ trong điều trị liệu pháp đa mô thức

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN !

58

