

UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT

Abdel-Rahman Zakieh, MD, BS • Arvey Stone, MD • Phillip Knouse, MD

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Ung thư phổi nguyên phát là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư tại Hoa Kỳ (ước tính 154.050 ca tử vong năm 2018, chiếm 25,3% tổng số ca tử vong do ung thư).
- Chia thành hai nhóm lớn
 - Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) (>85% tổng số ung thư phổi); thường bắt nguồn từ vùng ngoại vi
 - Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma) (~40% NSCLC): loại phổ biến nhất tại Hoa Kỳ và xảy ra ở cả người hút thuốc và không hút thuốc; di căn sớm hơn ung thư biểu mô vảy; tăng trưởng dạng lepidic, một phân nhóm của ung thư biểu mô tuyến, có tiên lượng tốt hơn.
 - Ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) (còn gọi là ung thư biểu mô dạng biểu bì) (~25% NSCLC): tác động liên quan đến liều lượng hút thuốc; phát triển chậm hơn ung thư biểu mô tuyến
 - Tế bào lớn (~10% NSCLC): tiên lượng tương tự ung thư biểu mô tuyến
 - Ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) (16% tổng số ung thư phổi): vị trí trung tâm, di căn sớm, diễn tiến hung hãn
- Khác: u trung biểu mô (mesothelioma) và u carcinoid
- Phân giai đoạn
 - Cả NSCLC và SCLC: phân giai đoạn từ I đến IV dựa trên: khối u nguyên phát (T), tình trạng hạch bạch huyết (N), và sự hiện diện của di căn (M)
 - SCLC được phân giai đoạn thêm theo:
 - Bệnh giới hạn: khu trú trong một bên lồng ngực (ipsilateral hemithorax)
 - Bệnh lan rộng: vượt ra ngoài một bên lồng ngực (giai đoạn IIIB và IV), có thể bao gồm tràn dịch màng phổi hoặc màng ngoài tim ác tính hoặc di căn theo đường máu (giai đoạn IV)
 - Vị trí khối u: trên: 60%; dưới: 30%; giữa: 5%; chèn ép và phế quản gốc: 5%
 - Có thể lan rộng tại chỗ đến thành ngực, cơ hoành, mạch máu phổi, tĩnh mạch chủ, thần kinh hoành, thực quản, hoặc màng ngoài tim
 - Thường di căn nhất đến hạch bạch huyết (phổi, trung thất), sau đó đến gan, tuyến thượng thận, xương, não

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mới mắc

- Có hơn 230.000 ca ung thư phổi mới và 130.000 ca tử vong hàng năm tại Hoa Kỳ vào năm 2021.

- Nhìn chung, ung thư phổi gây tử vong nhiều hơn tổng số ca tử vong do ung thư vú, tuyến tiền liệt, đại trực tràng, và não cộng lại.
- Tuổi thường được chẩn đoán: từ 65 đến 74 tuổi; đỉnh điểm ở tuổi 70
- Do giảm hút thuốc, tỷ lệ tử vong do ung thư phổi đang giảm ở cả nam và nữ.
- Gần một nửa số ca tử vong do ung thư phổi xảy ra ở phụ nữ.

Tỷ lệ hiện mắc

- Tỷ lệ tử vong do SCLC giảm gần như hoàn toàn do giảm tỷ lệ mới mắc, không có cải thiện về tỷ lệ sống còn
- Tỷ lệ tử vong do NSCLC ở mức quần thể tại Hoa Kỳ giảm mạnh từ năm 2013 đến 2016, và tỷ lệ sống còn sau chẩn đoán đã cải thiện đáng kể.

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

Đa yếu tố; xem "Yếu tố nguy cơ."

Di truyền học

NSCLC

- Gen sinh ung thư (Oncogenes): họ Ras (H-ras, K-ras, N-ras), EGFR, NTRK, ALK, v.v.
- Gen ức chế khối u: retinoblastoma, p53

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Hút thuốc
- Phơi nhiễm khói thuốc thụ động
- Radon
- Phơi nhiễm môi trường và nghề nghiệp
 - Ô nhiễm không khí
 - Phơi nhiễm amiăng (tăng nguy cơ hiệp đồng ở người hút thuốc)
 - Bức xạ ion hóa
 - Khí gây đột biến (ether halogen, khí mù tạt, hydrocarbon thơm)
 - Kim loại (arsenic vô cơ, crom, niken)
- Sẹo phổi do lao
- Xạ trị vào vú hoặc ngực

DỰ PHÒNG CHUNG

- Chương trình cai thuốc lá và dự phòng
- Sàng lọc được khuyến cáo bởi Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) và đã được chứng minh giảm tỷ lệ tử vong trong Thử nghiệm Sàng lọc Phổi Quốc gia (NLST) (1)[A].
- Kể từ ngày 9 tháng 3 năm 2021, USPSTF khuyến cáo sàng lọc hàng năm ung thư phổi bằng CT liều thấp (LDCT) ở người lớn từ 50 đến 80 tuổi có tiền sử hút thuốc từ 20 gói-năm và hiện đang hút thuốc hoặc đã bỏ thuốc trong vòng 15 năm qua (2).
- Nên ngừng sàng lọc khi một người đã không hút thuốc trong 15 năm hoặc phát triển vấn đề sức khỏe làm hạn chế đáng kể tuổi thọ hoặc khả năng/mong muốn phẫu thuật phổi để chữa bệnh.

- Dự phòng thông qua tư vấn và điều trị cai thuốc lá tích cực; giảm nguy cơ 20–30% trong vòng 5 năm sau khi cai thuốc.

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- Hội chứng cận ung thư (Paraneoplastic syndromes): bệnh khớp phì đại do phổi (hypertrophic pulmonary osteoarthropathy), hội chứng Lambert-Eaton (LES), hội chứng Cushing, tăng canxi máu do hormone giải phóng cận giáp lạc chỗ (PTHrP), hội chứng tiết ADH không thích hợp (SIADH)
- Trạng thái tăng đông
- Hội chứng Pancoast
- Hội chứng tĩnh mạch chủ trên (SVC)
- Tràn dịch màng phổi
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), các di chứng khác của hút thuốc lá

CHẨN ĐOÁN

TIỀN SỬ / BỆNH SỬ

- Có thể không triệu chứng trong phần lớn quá trình bệnh
- Hô hấp
 - Ho (mới xuất hiện hoặc thay đổi của ho mạn tính)
 - Khò khè và thở rít
 - Khó thở
 - Ho ra máu
 - Viêm phổi (sốt và ho có đờm)
- Toàn thân
 - Khó chịu
 - Đau xương (bệnh di căn)
 - Mệt mỏi
 - Sụt cân, chán ăn
 - Sốt
 - Thiếu máu
- Biểu hiện khác
 - Đau ngực (âm ỉ, kích màng phổi)
 - Đau vai/cánh tay (u Pancoast)
 - Khó nuốt
 - Đỏ mặt hoặc cổ (plethora)
 - Khàn tiếng (tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược)
 - Hội chứng Horner
 - Bất thường thần kinh (ví dụ: đau đầu, ngất, yếu, suy giảm nhận thức)
 - Chèn ép tim (do xâm lấn màng ngoài tim)

KHÁM THỰC THỂ

- Toàn thân: sốt, ớn lạnh, đổ mồ hôi đêm, sụt cân
- Đầu, mắt, tai, mũi, họng (HEENT): hội chứng Horner, khó phát âm, thở rít, vàng củng mạc, khó nuốt
- Cổ: hạch thượng đòn/hạch cổ, khối u
- Phổi: tràn dịch, khô khè, tắc nghẽn đường thở, khó thở
- Bụng/bẹn: gan to hoặc hạch to
- Chi: dấu hiệu bệnh khớp phì đại do phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), ngón tay dùi trống
- Thần kinh: đau đầu, ngất, yếu, suy giảm nhận thức

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- COPD (có thể cùng tồn tại)
- Bệnh u hạt (lao, sarcoidosis)
- Bệnh cơ tim
- Suy tim sung huyết (CHF)

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & GIẢI THÍCH

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, hình ảnh học)

- Huyết thanh
 - Công thức máu toàn phần (CBC)
 - Bảng chuyển hóa toàn diện (CMP): Kiểm tra hạ natri máu (SIADH).
 - Canxi huyết thanh: Kiểm tra tăng canxi máu (hội chứng cận ung thư).
 - Lactate dehydrogenase (LDH)
- Tế bào học đờm
- X-quang ngực (CXR) (So sánh với phim X-quang trước đó.)
 - Nốt hoặc khối, đặc biệt nếu canxi hóa
 - Thâm nhiễm dai dẳng
 - Xẹp phổi
 - Giãn rộng trung thất
 - Rốn phổi to
 - Tràn dịch màng phổi
- CT scan ngực (có cản quang tĩnh mạch)
 - Nốt hoặc khối (trung tâm hoặc ngoại vi)
 - Hạch to
- Đánh giá bệnh di căn
 - Chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) để đánh giá di căn hạch trung thất (thay thế CT bụng/chậu và xạ hình xương)
 - MRI não: Tổn thương có thể hoại tử, chảy máu.

Xét nghiệm theo dõi & Lưu ý đặc biệt

CBC, BUN, creatinine huyết thanh, xét nghiệm chức năng gan (LFTs) trước mỗi đợt hóa trị

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

- Sinh thiết với đánh giá giải phẫu bệnh sử dụng
 - Nội soi phế quản kèm sinh thiết xuyên phế quản (kim WANG); thường dùng cho khối u vị trí trung tâm
 - Sinh thiết dưới hướng dẫn CT của khối phổi hoặc vị trí di căn; thường dùng cho khối u vị trí ngoại vi
 - Chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm nội phế quản (EBUS)
 - Hạch trung thất to cần được phân giai đoạn bằng nội soi trung thất, nội soi lồng ngực có video hỗ trợ, chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn EBUS.
- Nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (bệnh màng phổi kèm theo và nghi ngờ lan rộng hạch trung thất)
- Xét nghiệm chức năng hô hấp (PFTs)
- Ở bệnh nhân NSCLC tiến triển, sàng lọc đột biến EGFR, BRAF, KRAS G12C, NTRK, ALK, ROS1, MET exon 14, và RET đối với thể không phải tế bào vảy (NSCC) hoặc mô học vảy hỗn hợp
- Xét nghiệm PD-L1
- Chọc hút tủy xương (tế bào nhỏ)

Giải thích xét nghiệm

Các thay đổi bệnh lý do hút thuốc diễn tiến dần: tăng sinh tế bào đáy, phát triển nhân bất thường, phân tầng, dị sản tế bào vảy, ung thư biểu mô tại chỗ, và sau đó là bệnh xâm lấn.

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

- NSCLC
 - Giai đoạn I, giai đoạn II, và một số khối u giai đoạn III chọn lọc có thể phẫu thuật cắt bỏ. Liệu pháp tân bổ trợ hoặc bổ trợ được khuyến cáo cho bệnh nhân chọn lọc có NSCLC nguy cơ cao giai đoạn IB, II, và IIIA. Bệnh nhân có bệnh có thể cắt bỏ nhưng không phải ứng viên phẫu thuật có thể được xạ trị.
 - Bệnh nhân có bệnh không thể cắt bỏ hoặc N2, N3 được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời sau đó là liệu pháp miễn dịch duy trì. Bệnh nhân chọn lọc có bệnh T3 hoặc N2 có thể được điều trị hiệu quả bằng phẫu thuật cắt bỏ kèm hóa trị trước hoặc sau mổ hoặc hóa xạ trị.
 - Bệnh nhân có di căn xa (M1B) có thể được điều trị bằng hóa trị, liệu pháp nhắm trúng đích, liệu pháp miễn dịch, hoặc xạ trị để giảm nhẹ triệu chứng hoặc chỉ chăm sóc hỗ trợ tốt nhất.
- SCLC
 - Giai đoạn giới hạn: hóa xạ trị đồng thời
 - Giai đoạn lan rộng: hóa trị phối hợp và liệu pháp miễn dịch
 - Cân nhắc xạ trị dự phòng não (PCI) ở bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần (3)[A].

- Đánh giá chất lượng cuộc sống: thang điểm Karnofsky Performance Status (KPS) (4); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- Thảo luận với bệnh nhân và gia đình về chăm sóc cuối đời

THUỐC

- Hóa trị, liệu pháp nhắm trúng đích, và liệu pháp miễn dịch là các phương pháp điều trị chủ đạo.
- Hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật cải thiện tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân NSCLC giai đoạn II và III đã được cắt bỏ hoàn toàn.
- Biện pháp giảm nhẹ: thuốc giảm đau
- Khó thở: oxy, morphine

Điều trị bước một

- NSCLC
 - Giai đoạn II và III: hóa trị tân bổ trợ hoặc bổ trợ
 - Phác đồ đôi dựa trên cisplatin (kết hợp với paclitaxel, etoposide, vinorelbine, docetaxel, gemcitabine)
 - Carboplatin là lựa chọn thay thế cho bệnh nhân khó dung nạp cisplatin
 - Cisplatin phối hợp pemetrexed (thể không phải tế bào vảy - NSCC)
 - Giai đoạn IIA, IIIB không thể cắt bỏ
 - Hóa xạ trị đồng thời
 - Cisplatin phối hợp etoposide, vinblastine, hoặc pemetrexed (NSCC) cùng xạ trị đồng thời
 - Carboplatin phối hợp paclitaxel cùng xạ trị đồng thời
 - Carboplatin phối hợp pemetrexed (NSCC) cùng xạ trị đồng thời
 - Durvalumab củng cố sau hóa xạ trị đối với giai đoạn III
 - Giai đoạn IV
 - Không có phác đồ hóa trị nào được khuyến cáo sử dụng thường quy.
 - Phác đồ đôi dựa trên cisplatin hoặc carboplatin là tiêu chuẩn điều trị khi không có đột biến có thể nhắm trúng đích.
 - Pembrolizumab phối hợp pemetrexed và carboplatin cho ung thư biểu mô tuyến không có đột biến EGFR, ROS, hoặc ALK bất kể mức biểu hiện PD-L1
 - Đơn trị pembrolizumab, atezolizumab, hoặc cemiplimab cho NSCLC có biểu hiện PD-L1 $\geq 50\%$ tế bào khối u
 - Osimertinib là điều trị bước một cho hầu hết bệnh nhân có đột biến EGFR
 - Dabrafenib phối hợp trametinib cho bệnh nhân chưa điều trị có đột biến BRAF V600E
 - Alectinib, lorlatinib, crizotinib, brigatinib, ceritinib, hoặc crizotinib cho NSCLC chưa điều trị dương tính với ALK
 - Crizotinib, ceritinib, hoặc entrectinib cho bệnh nhân NSCLC dương tính với ROS1
 - Sotorasib cho khối u có đột biến KRAS G12C

- Larotrectinib hoặc entrectinib cho khối u dương tính với đột biến hợp nhất NTRK
 - Capmatinib, crizotinib, hoặc tepotinib cho khối u có đột biến bỏ qua exon 14 của MET
 - Selpercatinib, pralsetinib, cabozantinib, hoặc vandetanib cho khối u có tái sắp xếp gen RET
- SCLC
 - Cisplatin hoặc carboplatin phối hợp etoposide, thêm atezolizumab trong bệnh giai đoạn lan rộng

Điều trị bước hai

- NSCLC
 - Phác đồ đôi dựa trên cisplatin +/- bevacizumab (NSCC) nếu chưa từng sử dụng
 - Docetaxel +/- ramucirumab, pemetrexed nếu chưa từng sử dụng (NSCC), gemcitabine, hoặc nivolumab (tế bào vảy)
 - Có thể cân nhắc liệu pháp miễn dịch nếu bệnh tiến triển trong hoặc sau khi dùng thuốc bước một dựa trên platinum.
- SCLC
 - Lurbinectedin, topotecan, hoặc thử nghiệm lâm sàng. Các lựa chọn thay thế bao gồm CAV (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine), gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, nivolumab, và temozolomide

LIỆU PHÁP BỔ SUNG

- Tư vấn cai thuốc lá
- Cân nhắc bisphosphonate đường tĩnh mạch hoặc denosumab ở bệnh nhân có di căn xương để giảm các biến cố liên quan đến xương.

PHẪU THUẬT/THỬ THUẬT KHÁC

- Cắt bỏ đối với NSCLC, cho giai đoạn I, II, và IIIA, nếu đủ điều kiện sức khỏe để phẫu thuật
- Cắt bỏ di căn xa đơn độc đã được thực hiện và có thể cải thiện tỷ lệ sống còn.
- Cắt bỏ bao gồm cắt thùy phổi ở 71%, cắt hình chêm ở 16%, và cắt toàn bộ phổi ở 18%.
- Cắt bỏ nên đi kèm với nạo vét hạch để phân giai đoạn giải phẫu bệnh.

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN CÁO THEO DÕI

Theo dõi bệnh nhân

- Tùy thuộc vào tiền sử lâm sàng; nhìn chung, tái khám sau mổ mỗi 3 đến 6 tháng trong 2 năm đầu sau phẫu thuật kèm khám lâm sàng và CT scan
- Theo dõi thường kéo dài suốt đời bằng CT scan, theo tiêu chuẩn NCCN

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/>

- Smokefree.gov: <https://smokefree.gov/>

TIỀN LƯỢNG

- Tính chung tất cả các loại và giai đoạn, tỷ lệ sống còn 5 năm là 18,6%.
- Tỷ lệ sống còn 5 năm của NSCLC
 - Bệnh khu trú: đối với giai đoạn IA1, IA2, và IA3 lần lượt là 92%, 83%, và 77%; giai đoạn IB và IIA lần lượt là 68% và 60%
 - Bệnh vùng: đối với giai đoạn IIIA, IIIB, và IIIC lần lượt là 36%, 26%, và 13%
 - Bệnh di căn xa: đối với giai đoạn IVA và IVB lần lượt là 10% và <1%
- SCLC
 - Không điều trị: thời gian sống còn trung bình từ khi chẩn đoán chỉ 2 đến 4 tháng
 - Tỷ lệ sống còn 5 năm: dao động từ 2% (giai đoạn IV) đến 31% (giai đoạn I)
 - Bệnh giai đoạn lan rộng: thời gian sống còn trung bình 6 đến 12 tháng; sống còn không bệnh lâu dài hiếm gặp.

BIẾN CHỨNG

- Phát triển bệnh di căn
- Tái phát tại chỗ của bệnh
- Biến chứng sau phẫu thuật
- Tác dụng phụ của hóa trị hoặc xạ trị

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al; for National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395–409.
2. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al; for U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2021;325(10):962–970.
3. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al; for EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2007;357(7):664–672.
4. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. Cancer. 1990;65(8):1864–1866.

ĐỌC THÊM

- National Cancer Institute. Lung cancer—health profession version. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp>. Truy cập ngày 29 tháng 10 năm 2021.
- Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin. 2013;63(2):107–117.

MÃ BỆNH

ICD10

- C34.90 Khối u ác tính của phần không xác định của phế quản hoặc phổi không xác định
- C34.10 Khối u ác tính của thùy trên, phế quản hoặc phổi không xác định
- C34.30 Khối u ác tính của thùy dưới, phế quản hoặc phổi không xác định

ĐIỂM LÂM SÀNG QUAN TRỌNG

- Hai loại: NSCLC và SCLC
 - NSCLC (>85% tổng số ung thư phổi); thường bắt nguồn từ vùng ngoại vi
 - Ung thư biểu mô tuyến (~40% NSCLC)
 - SCC (~25% NSCLC)
 - Tế bào lớn (~10% NSCLC)
 - SCLC vị trí trung tâm, di căn sớm, diễn tiến hung hãn
- Tiên lượng và điều trị ung thư phổi khác nhau đáng kể giữa mô học tế bào không nhỏ và tế bào nhỏ.
- Hóa trị hỗ trợ dựa trên cisplatin cải thiện tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân NSCLC giai đoạn II và III đã được cắt bỏ hoàn toàn.
- Hóa trị, có hoặc không kèm xạ trị, có thể được đề nghị cho bệnh nhân NSCLC hoặc SCLC tiến triển.
- Vai trò của phẫu thuật trong điều trị SCLC rất hạn chế.