

MỤC LỤC

1. ĐẠI CƯƠNG

2. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

3.2. Cận lâm sàng

a) Chẩn đoán hình ảnh

b) Các chỉ điểm u

c) Các phương pháp lấy bệnh phẩm xác định chẩn đoán giải phẫu bệnh

d) Chẩn đoán tế bào học – mô bệnh học – sinh học phân tử

3.3. Chẩn đoán xác định

a) Chẩn đoán xác định

b) Một số trường hợp chẩn đoán giai đoạn sớm

c) Chẩn đoán tổn thương phổi kích thước nhỏ

3.4. Chẩn đoán giai đoạn

3.5. Chẩn đoán phân biệt

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc chung

4.2. Mục tiêu điều trị

4.3. Điều trị cụ thể.

4.3.1. Điều trị giai đoạn I, II và IIIA có khả năng phẫu thuật

a) Phẫu thuật

b) Điều trị tân bổ trợ hoặc chu phẫu

c) Hoá trị bổ trợ

d) Xạ trị bổ trợ

e) Điều trị đích bổ trợ

f) Điều trị miễn dịch bổ trợ

g) Điều trị các trường hợp không phẫu thuật được do thể trạng hoặc bệnh lý phối hợp

4.3.2. Điều trị giai đoạn tiến triển tại chỗ (IIIA không phẫu thuật được, IIIB, IIIC)

a) Xạ trị

b) Hoá xạ trị đồng thời

c) Điều trị củng cố sau hoá xạ trị

4.3.3. Điều trị giai đoạn tiến xa

4.3.4. Điều trị các tình huống đặc biệt

4.4. Theo dõi sau điều trị

5. TIÊN LƯỢNG

6. TẦM SOÁT VÀ DỰ PHÒNG

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Giải nghĩa
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone (Hormone kích thích tuyến thượng thận)
AIS	Adenocarcinoma in situ (Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ)
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASR	Age-Standardized Rate (Tỷ lệ chuẩn theo tuổi)
AUC	Area Under the Curve (Diện tích dưới đường cong)
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CEA	Carcinoembryonic Antigen (Kháng nguyên ung thư biểu mô phổi)
CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)
CT	Computed Tomography (Chụp cắt lớp vi tính)
DFS	Disease-Free Survival (Thời gian sống thêm không bệnh)
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBUS	Endobronchial Ultrasound (Siêu âm qua nội soi phế quản)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-Free Survival (Thời gian sống thêm không có biến cố)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì)
ERBB2/HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Endoscopic Ultrasound (Siêu âm qua nội soi)
FDG	Fluorodeoxyglucose
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (Mẫu mô cố định formalin, đúc paraffin)
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization (Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ)
FNA	Fine Needle Aspiration (Chọc hút bằng kim nhỏ)
HMMD	Hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry)
HPV	Human Papillomavirus (Vi rút sinh u nhú ở người)
HR	Hazard Ratio (Tỷ số nguy hại)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer (Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Quốc tế)
IHC	Immunohistochemistry (Hóa mô miễn dịch)
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy (Xạ trị định hướng hình ảnh)
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy (Xạ trị cường độ điều biến)
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LDCT	Low-Dose Computed Tomography (Chụp cắt lớp vi tính liều thấp)
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
MPR	Major Pathologic Response (Đánh giá đáp ứng phần lớn)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ)

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-Generation Sequencing (Giải trình tự gen thế hệ mới)
NSE	Neuron-Specific Enolase (Enolase đặc hiệu thần kinh)
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
OS	Overall Survival (Thời gian sống thêm toàn bộ)
pCR	Pathologic Complete Response (Đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng chuỗi polymerase)
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Chụp cắt lớp vi tính phát xạ positron)
PFS	Progression-Free Survival (Thời gian sống thêm không tiến triển)
PS	Performance Status (Thể trạng)
RATS	Robot-Assisted Thoracoscopic Surgery (Phẫu thuật lồng ngực hỗ trợ robot)
RET	Rearranged during Transfection
ROS1	ROS Proto-Oncogene 1
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy (Xạ trị định vị thân)
SIADH	Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp)
SRS	Stereotactic Radiosurgery (Phẫu thuật xạ định vị)
STAS	Spread Through Air Spaces (Lan rộng qua các khoang khí)
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor (Chất ức chế Tyrosine Kinase)
TPS	Tumor Proportion Score
UTBM	Ung thư biểu mô
UTPKTBN	Ung thư phổi không tế bào nhỏ (Non-small cell lung cancer)
VAM	Video-Assisted Mediastinoscopy (Nội soi trung thất hỗ trợ video)
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (Phẫu thuật nội soi lồng ngực)
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (Xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

HƯỚNG DẪN

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ (UTPKTBN)
(Ban hành kèm theo Quyết định số .../QĐ-BYT ngày tháng năm 2026 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư phổi là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo dữ liệu cập nhật từ GLOBOCAN 2022, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ ba về tỷ lệ mắc (chỉ sau ung thư vú và ung thư gan) với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi (ASR) ở cả hai giới là xấp xỉ 24,6 trên 100.000 dân. Bệnh có sự khác biệt rõ rệt về giới, thường gặp hơn ở nam giới, với ASR là 41,4 ở nam và 12,4 ở nữ giới. Ước tính mỗi năm có khoảng 24.400 trường hợp mới mắc và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư, với khoảng 22.600 bệnh nhân tử vong.

Ung thư phổi được chia thành hai loại chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer): chiếm khoảng 10 - 15% và ung thư phổi không tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer): chiếm khoảng 85%.

2. NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) được gây ra bởi nhiều nguyên nhân và yếu tố nguy cơ:

- Hút thuốc lá (nguy cơ quan trọng nhất)
 - + Ước tính 80-90% các trường hợp ung thư phổi có liên quan đến thuốc lá, hay gặp hơn trên nhóm ung thư biểu mô vảy.
 - + Hút thuốc chủ động: Nguy cơ tăng theo thời gian và số lượng thuốc lá (bao-năm). Người hút thuốc lá nặng có nguy cơ mắc ung thư phổi gấp 15 – 30 lần người không hút thuốc.
 - + Hút thuốc thụ động: Phơi nhiễm lâu dài với khói thuốc làm tăng nguy cơ mắc ung thư phổi lên khoảng 20 – 30% ở người không hút thuốc
- Phơi nhiễm môi trường và nghề nghiệp
 - + Khí radon: Là nguyên nhân gây ung thư phổi phổ biến thứ hai. Radon là khí phóng xạ tự nhiên, không màu, không mùi, có thể tích tụ trong nhà ở, đặc biệt là ở tầng hầm hoặc các khu vực kém thông gió, làm tăng nguy cơ mắc ung thư phổi.
 - + Amiăng: Tiếp xúc amiăng là yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư phổi và u trung biểu mô ác tính. Người hút thuốc đồng thời tiếp xúc với amiang có thể làm tăng nguy cơ mắc ung thư lên gấp nhiều lần.
 - + Ô nhiễm không khí: Phơi nhiễm lâu dài với bụi mịn (PM_{2.5}) và khí thải giao thông/công nghiệp được phân loại là chất gây ung thư nhóm 1 theo IARC và làm tăng nguy cơ mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến.

- + Tiếp xúc nghề nghiệp với các kim loại nặng (Crom, Niken, Asen) và khí thải Diesel cũng là yếu tố nguy cơ mắc ung thư phổi.
 - Yếu tố di truyền và tiền sử bệnh lý
 - + Bệnh phổi mạn tính: Tiền sử mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ phổi và các tổn thương phổi do lao là những yếu tố nguy cơ của ung thư phổi.
 - + Tiền sử xạ trị vào vùng ngực ở những bệnh nhân đã được điều trị ung thư khác (như ung thư vú, u lympho Hodgkin, Thymoma). Nguy cơ mắc ung thư phổi tăng theo liều xạ tích lũy và tăng theo thời gian sau xạ trị (nguy cơ bắt đầu tăng rõ rệt sau 5 – 10 năm).
 - + Tiền sử gia đình có người thân (bậc 1) mắc ung thư phổi có thể làm tăng nguy cơ.
 - + Một số đột biến gen trên tế bào dòng mầm (Germline) hiếm gặp (ví dụ đột biến *p53* hoặc *EGFR T790M*) có liên quan đến tăng nguy cơ mắc ung thư phổi.
 - Nhiễm khuẩn: Vi rút sinh u nhú ở người - Human Papillomavirus (HPV): mối liên hệ với ung thư phổi của HPV vẫn còn đang tranh cãi. Sự hiện diện của HPV (đặc biệt là type 16/18) có thể được thấy trong một tỷ lệ nhất định các ca ung thư phổi, đặc biệt là ung thư biểu mô vảy ở bệnh nhân không hút thuốc, nhưng cơ chế gây bệnh chưa rõ ràng.
- Tỷ lệ tử vong do ung thư phổi cao là do bệnh thường được chẩn đoán vào giai đoạn tiến xa. Do đó, việc tăng cường hiệu quả hoạt động tầm soát và phát hiện sớm ung thư phổi là quan trọng để cải thiện tiên lượng sống. Phương pháp duy nhất được các tổ chức y tế lớn trên thế giới chấp thuận là chụp cắt lớp vi tính lồng ngực liều thấp (LDCT) cho các đối tượng nguy cơ cao, vì đã được chứng minh làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do ung thư phổi.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng tùy thuộc vào vị trí và mức độ lan rộng của tổn thương. Trong giai đoạn đầu tổn thương còn khu trú, bệnh nhân thường không có triệu chứng lâm sàng đặc hiệu và được chẩn đoán qua tầm soát hoặc phát hiện tình cờ qua chẩn đoán hình ảnh. Các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng thường được phân thành ba nhóm: triệu chứng tại chỗ tại vùng, triệu chứng do di căn xa và các hội chứng cận ung thư.

a) Các triệu chứng do xâm lấn tại chỗ, tại vùng: liên quan đến tắc nghẽn đường hô hấp, **kích thích niêm mạc, bội nhiễm**, thâm nhiễm nhu mô phổi, và xâm lấn các cấu trúc xung quanh như **màng phổi**, thành ngực, mạch máu lớn và các tạng trung thất. Các triệu chứng thường gặp bao gồm:

- Ho: gặp trong khoảng 80% bệnh nhân, thường thấy thay đổi về tần suất và mức độ trên người hút thuốc, có thể ho khan hoặc kèm theo khạc đờm.
- Ho ra máu

- Khó thở
 - Viêm phổi tái diễn một vị trí
 - Tràn dịch màng phổi
 - Đau ngực
 - Đau vai, tay (hội chứng Pancoast-Tobias): **do u xâm lấn đám rối thần kinh cánh tay**
 - Hội chứng Horner (sụp mí, co đồng tử, không ra mồ hôi nửa mặt) **do u chèn ép thần kinh giao cảm cổ.**
 - Triệu chứng do chèn ép **khác**: khó nuốt, khàn tiếng, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên...
- b) Các triệu chứng do di căn xa như di căn não, xương, chèn ép tủy sống...
- Di căn não: **đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, rối loạn nhận thức, vận động, triệu chứng thần kinh khu trú, co giật...**
 - Di căn xương: đau, giới hạn vận động, cảm giác, gãy xương bệnh lý...
 - Chèn ép tủy sống: tê, yếu, mất vận động chi, rối loạn cơ tròn...
 - **Di căn gan: đau tức hạ sườn phải, vàng da...**
 - **Da, phần mềm: tổn thương dạng cục chắc, không đau, tăng sinh mạch**
- c) Các hội chứng cận ung thư:
- Không đặc hiệu: sụt cân (có hoặc không kèm chán ăn)
 - Hội chứng tăng tiết hormon **chống bài niệu** (SIADH: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion)
 - Hội chứng tăng tiết ACTH
 - Hội chứng Lambert-Eaton
 - Hội chứng phì đại xương khớp do phổi
 - Hội chứng Carcinoid
 - Các hội chứng huyết học hiếm gặp khác như thiếu máu, tăng bạch cầu ...

3.2. Cận lâm sàng: giúp chẩn đoán xác định, **chẩn đoán** phân biệt và chẩn đoán giai đoạn

a) Chẩn đoán hình ảnh

- X quang ngực thẳng, nghiêng: **Phát hiện các tổn thương dạng đám mờ, khối – nốt bất thường, hình ảnh tràn dịch màng phổi. Giúp xác định vị trí, hình thái, kích thước tổn thương.**
- **Siêu âm.**
- Chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng, chậu: **đóng vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán ung thư phổi, cho phép đánh giá hình ảnh khối u và hạch vùng, xác định chính xác vị trí, kích thước và mức độ lan rộng tổn thương. Ngoài ra chụp cắt lớp vi tính còn giúp đánh**

giá các tổn thương di căn xa ngoài lồng ngực.

- Chụp cộng hưởng từ (MRI) não/ CT sọ não có tiêm thuốc: Đánh giá tình trạng di căn não, màng não, xương sọ, các tổn thương di căn não về số lượng, kích thước, mức độ phù não hoặc chèn ép các tổ chức xung quanh.
- Xạ hình xương: đánh giá các tổn thương di căn xương.
- Chụp PET/CT toàn thân khi cần: là phương pháp chụp toàn diện giúp đánh giá được tổn thương ung thư nguyên phát, hạch di căn và các tổn thương di căn xa.

b) Các chất chỉ điểm u (dấu hiệu sinh học u): giúp chẩn đoán u nguyên phát tại phổi hay chẩn đoán phân biệt u di căn từ vị trí khác.

- Các chất chỉ điểm u phục vụ chẩn đoán và theo dõi :

- + SCC
- + CEA
- + Cyfra 21-1
- + ProGRP, NSE...

- Các chất chỉ điểm u giúp chẩn đoán phân biệt di căn phổi: CA 125, CA 15-3, CA 19-9, PSA,...

c) Các phương pháp lấy bệnh phẩm xác định chẩn đoán giải phẫu bệnh:

- Nội soi phế quản: Giúp quan sát trực tiếp tổn thương, xác định vị trí, hình thái tổn thương: thường gặp thể sùi và chít hẹp phế quản. Qua nội soi có thể tiến hành chải rửa tế bào phế quản, sinh thiết u qua nội soi.

- Chọc hút chẩn đoán tế bào hoặc sinh thiết u, hạch trung thất dưới hướng dẫn siêu âm qua nội soi (EBUS: Endobronchial Ultrasound; EUS: Endoscopic Ultrasound). Đây là phương pháp được khuyến cáo ưu tiên trong các trường hợp cần xác định chính xác hạch N2 trước phẫu thuật hoặc giúp chẩn đoán giải phẫu bệnh các trường hợp tổn thương u phổi thể trung tâm.

- Chọc hút chẩn đoán tế bào hoặc sinh thiết lõi kim (core biopsy) u hoặc tổn thương di căn (trực tiếp hay dưới hướng dẫn siêu âm hoặc cắt lớp vi tính)

- Cắt u hoặc sinh thiết qua phẫu thuật mở hoặc nội soi lồng ngực hoặc trung thất (VATS: video-assisted thoracoscopy; VAM: video-assisted mediastinoscopy)

- Tế bào học, cell block dịch màng phổi, màng tim: Nếu bệnh nhân có tràn dịch màng phổi hoặc màng tim, chọc hút dịch để làm xét nghiệm tế bào học là một thủ thuật đơn giản và ít xâm lấn. Độ nhạy của xét nghiệm tế bào học đơn thuần chỉ khoảng 60%. Tuy nhiên, khi kết hợp với việc làm khối tế bào (cell block) và thực hiện hóa mô miễn dịch, độ nhạy chẩn đoán có thể tăng lên đáng kể, đạt trên 80-90%.

d) Chẩn đoán Tế bào học - Mô bệnh học - Sinh học phân tử

Chẩn đoán tế bào học:

- Bệnh phẩm tế bào học:

+ Bệnh phẩm qua soi phế quản: rửa phế quản, rửa phế quản-phế nang, chải phế quản, chọc hút xuyên phế quản dưới hướng dẫn siêu âm (EBUS).

+ Bệnh phẩm từ các dịch khoang cơ thể: dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy.

+ Dịch chọc hút bằng kim nhỏ (FNA): chọc hút hạch bằng kim nhỏ, chọc hút mô mềm, chọc hút các tổn thương di căn bằng kim nhỏ...

+ Bệnh phẩm đờm.

- Chẩn đoán tế bào học: giúp phát hiện các tế bào ác tính

+ Có thể chẩn đoán ung thư khi không có mẫu sinh thiết mô đặc biệt hữu ích khi mô nằm sâu, ở vị trí khó sinh thiết hoặc bệnh nhân không chịu được thủ thuật xâm lấn.

+ Định hướng mô bệnh học, cell block cung cấp vật liệu cho xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử.

Chẩn đoán mô bệnh học

- Bệnh phẩm mô bệnh học:

+ Bệnh phẩm qua soi phế quản: sinh thiết phế quản, sinh thiết xuyên phế quản, sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm nội phế quản (EBUS).

+ Bệnh phẩm sinh thiết u phổi hay sinh thiết phổi-màng phổi dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính.

+ Bệnh phẩm qua phẫu thuật lồng ngực: phẫu thuật ngực hở, phẫu thuật qua nội soi lồng ngực, nội soi trung thất.

+ Bệnh phẩm qua sinh thiết màng phổi: sinh thiết màng phổi bằng kim (kim Abrams, kim Castelain...), sinh thiết màng phổi qua nội soi.

+ Bệnh phẩm sinh thiết các tổn thương di căn: hạch lympho, mô mềm thành ngực, mô mềm dưới da, mô xương...

+ Đúc khối tế bào (cell block): dịch màng phổi, dịch màng tim.

- Chẩn đoán mô bệnh học: giúp chẩn đoán xác định và phân loại mô bệnh học, độ mô học UTPKTBN.

+ Nguyên tắc chẩn đoán giải phẫu bệnh: Xác định ung thư phổi nhóm không tế bào nhỏ hay nhóm tế bào nhỏ, trong nhóm không tế bào nhỏ quan trọng xác định ung thư vảy hay không vảy.

+ Nguyên tắc sử dụng hóa mô miễn dịch (HMMD) trong việc xác định UTPKTBN nhóm UTBM tuyến hay UTBM vảy dựa vào nhuộm HMMD trực tiếp chủ yếu dùng dấu ấn TTF1 (Napsin A), p40 (p63). Trên các bệnh phẩm sinh thiết nhỏ, hạn chế tối đa chẩn đoán UTBMKTBN típ không đặc biệt (Not otherwise specified Carcinoma- Carcinoma NOS).

Phương pháp nhuộm HMMD để điều trị đích và miễn dịch (ALK D5F3, ROS1, PD-L1, MMR, CTLA-4,...)

Ngoài sử dụng để định típ, điều trị đích và miễn dịch, HMMD còn giúp xác định nguồn gốc phổi, phân biệt với các cơ quan khác di căn đến phổi. Ví dụ một số dấu ấn: NKX3.1, CK20, CDX2, WT1, D2-40, Calretinin...

Chẩn đoán sinh học phân tử:

- Bệnh phẩm sinh học phân tử: Các kỹ thuật chẩn đoán sinh học phân tử thực hiện được trên các mẫu bệnh phẩm mô bệnh học (FFPE), mẫu mô tươi, và cell block/tế bào học. Các gen được chẩn đoán trong UTPKTBN như *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *HER2*, *MET*, *PIK3CA*, *KRAS*, *NRAS*, *RET*, *NTRK1/2/3*, *NRG1*,...

Ngoài ra, xét nghiệm sinh học phân tử còn thực hiện được trên mẫu bệnh phẩm mẫu máu (huyết tương) chủ yếu để phát hiện các đột biến *EGFR* mắc phải hay thứ phát sau khi được điều trị các thuốc kháng tyrosine kinase (TKIs), trong đó quan trọng nhất là đột biến *T790M* tại exon 20 của gen *EGFR*. Mẫu máu (huyết tương) cũng phát hiện được các gen còn lại.

Tuy nhiên độ nhạy của mẫu máu thấp hơn mẫu mô, có thể âm tính giả. Trong một số trường hợp mẫu bệnh phẩm mô bệnh học hay tế bào học không đủ số lượng tế bào để chẩn đoán sinh học phân tử, có thể dùng mẫu bệnh phẩm huyết tương để chẩn đoán đột biến các gen.

- Các loại kỹ thuật đang được sử dụng trong chẩn đoán sinh học phân tử UTPKTBN: Giải trình tự gen trực tiếp, PCR, Real-time PCR, Multiplex Real-time PCR, Reverse transcription multiplex Real-time PCR, ddPCR (PCR kỹ thuật số vi giọt), Giải trình tự gen chọn lọc: Pyrosequencing, Giải trình tự gen thế hệ mới: Next-Generation Sequencing (NGS),... Một số gen phát hiện bằng kỹ thuật lai tại chỗ miễn dịch huỳnh quang (FISH) hoặc nhuộm HMMD.

- Các ứng dụng của xét nghiệm sinh học phân tử:
 - Xét nghiệm chẩn đoán đột biến gen *EGFR*: sử dụng bằng nhiều phương pháp như giải trình tự gen trực tiếp Sanger, kỹ thuật Real-time PCR, kỹ thuật PCR kỹ thuật số, giải trình tự gen chọn lọc Pyrosequencing, giải trình tự gen thế hệ mới...
 - Xét nghiệm chẩn đoán các biểu hiện tái sắp xếp gen *ALK*: chủ yếu dùng kỹ thuật FISH, kỹ thuật HMMD, **NGS, Real-time PCR,...** Phương pháp HMMD đã được FDA phê duyệt cho dòng kháng thể ALK(D5F3) Ventana.
 - Xét nghiệm dung hợp gen *ROS1*: Xét nghiệm FISH, IHC, NGS và Real-time PCR...
 - Xét nghiệm đột biến gen *BRAF*: Sử dụng phương pháp Real-time PCR, NGS...
 - Xét nghiệm dung hợp gen *NRG1*: Xét nghiệm NGS trên nền tảng RNA, FISH và sau đó cần xác nhận lại bằng NGS...
 - Xét nghiệm đột biến gen *KRAS*: NGS và Real-time PCR là những phương pháp sử dụng phổ biến nhất để kiểm tra tình trạng đột biến KRAS...
 - Xét nghiệm đột biến gen *MET exon 14 skipping*: Sử dụng NGS trên nền tảng RNA là phương pháp chính, ngoài ra dùng Real-time PCR...
 - Xét nghiệm dung hợp gen *RET*: có thể sử dụng lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) với đầu dò tách rời, xét nghiệm Real-time PCR phiên mã ngược (Real-time reverse-transcriptase PCR) được sử dụng hoặc sử dụng NGS dựa trên RNA ưu tiên hơn NGS dựa trên DNA...
 - Xét nghiệm đột biến *ERBB2/HER2*: Kỹ thuật PCR hoặc NGS...
 - Xét nghiệm HER2 protein overexpression: sử dụng IHC...
 - Xét nghiệm HGFR (mức độ biểu hiện protein HGFR – thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan) (MET) HMMD là phương pháp phát hiện HGFR (MET) protein expression, kháng thể dòng SP4,...
 - Xét nghiệm dung hợp gen *NTRK1/2/3*: có nhiều phương pháp xét nghiệm: FISH, IHC, PCR, NGS...
 - Xét nghiệm chẩn đoán **mức độ bộc lộ** các điểm kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1 để định hướng điều trị miễn dịch: sử dụng kỹ thuật hóa mô miễn dịch với các dấu ấn sinh học đặc hiệu.
 - Xét nghiệm chẩn đoán các loại đột biến gen khác: *NRAS, MTOR, MEK1/MAP2K1, FGFR 1-4, AKT1, RIT1, NF1, PIK3CA, TSC1, TSC2, KIT, PDGFRA, DDR2,...*

- Xét nghiệm SHPT và miễn dịch theo giai đoạn bệnh:

Giai đoạn I, II và giai đoạn III có thể phẫu thuật: xét nghiệm một số dấu ấn sinh học như *EGFR*, *ALK*, *PD-L1*... trên mẫu phẫu thuật hoặc mẫu sinh thiết trước phẫu thuật,... cung cấp thông tin làm cơ sở điều trị bổ trợ, tân bổ trợ/chu phẫu.

Giai đoạn III không thể phẫu thuật và giai đoạn IV: xét nghiệm các dấu ấn sinh học như *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *KRAS G12C*, *NTRK1/2/3*, *MET*, *RET*, *HER2*, *NRG1*, *PD-L1*,... Nên xét nghiệm panel đa gen, nếu không đủ cơ sở đánh giá panel đa gen có thể xét nghiệm đơn gen; thực hiện trên các mẫu sinh thiết, cell block/tế bào học, mẫu huyết tương... nhằm cung cấp thông tin làm cơ sở điều trị củng cố sau hóa xạ trị hoặc liệu pháp điều trị đích, miễn dịch.

Các nguyên tắc xét nghiệm sinh học phân tử và dấu ấn sinh học

- Ưu tiên xét nghiệm “panel rộng” hay nhiều gen bằng multiplex realtime PCR, NGS... để tăng tỷ lệ phát hiện đích điều trị.

- Các loại đột biến có thể xác định trong xét nghiệm đơn lẻ (individual assays) hoặc xét nghiệm kết hợp (Combination of assays). Phương pháp xét nghiệm panel đa gen (Multigen panel testing – MGPT) sử dụng hiệu quả trên mẫu mô sinh thiết nhỏ, đồng thời tối đa hóa thông tin gen chẩn đoán. Xét nghiệm đa gen được ưu tiên và nhanh trong một số trường hợp được xét nghiệm để theo dõi bệnh nhân.

- Để tiết kiệm bệnh phẩm nên làm xét nghiệm đồng thời mô bệnh học, HMMD, SHPT. Ví dụ làm đồng thời *EGFR*, *ALK*, *PD-L1*... các lát cắt sẽ được thực hiện cùng một lúc.

- Khi bệnh tiến triển trong lúc đang điều trị đích, thực hiện sinh thiết lại nếu phù hợp, để đánh giá chuyển dạng mô học và tìm cơ chế kháng mới: *EGFR T790M*, *EGFR C797S*, ...

- Cân nhắc các dấu ấn sinh học mới nổi trong bối cảnh phù hợp: *MET* khuếch đại (amplification) ở mức độ cao và đột biến *FGFR* để mở rộng lựa chọn điều trị khi kháng thuốc hoặc sàng lọc vào thử nghiệm lâm sàng.

- Xét nghiệm sinh học phân tử không chỉ có vai trò trong điều trị đích mà còn có ý nghĩa và hiệu quả trong tư vấn di truyền.

Các hình thái mô học trong ung thư phổi không tế bào nhỏ:

- Phân loại mô học UTPKTBN dựa vào phân loại của Tổ chức Y tế thế giới cập nhật nhất. Hiện nay áp dụng phân loại năm 2021 (WHO 2021). Theo đó UTPKTBN có các loại mô học quan trọng:

+ Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma) với các phân nhóm mô học cần chú ý: ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (AIS: Adenocarcinoma in situ); ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu (Minimally invasive adenocarcinoma); ung thư biểu mô tuyến xâm nhập (Invasive adenocarcinoma) có các típ:

- Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập chế nhầy (Invasive mucinous adenocarcinoma).
- Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập không chế nhầy (Invasive non-mucinous adenocarcinoma) bao gồm các dưới típ: lát vách (lepidic), nang (acinar), nhú (papillary), vi nhú (micropapillary), đặc (solid).

- Ung thư biểu mô tuyến típ keo.
- Ung thư biểu mô tuyến típ ruột.
- Ung thư biểu mô tuyến típ bào thai.

+ Ung thư biểu mô tế bào vảy (Squamous cell carcinoma) gồm 2 nhóm:

Ung thư biểu mô tế bào vảy

Ung thư biểu mô lympho-biểu mô

+ Ung thư biểu mô tế bào lớn (Large cell carcinoma)

+ Ung thư biểu mô tuyến-vảy (Adenosquamous carcinoma)

+ Ung thư biểu mô dạng sarcoma (Sarcomatoid carcinoma).

- Pleomorphic carcinoma (Giant cell carcinoma, Spindle cell carcinoma).
- Pulmonary blastoma.
- Carcinosarcoma.

+ Các u biểu mô khác

- NUT carcinoma của phổi.
- U không biệt hóa thiếu SMARCA4 ở ngực.

+ Các u kiểu tuyến nước bọt (UTBM dạng tuyến nang, UTBM cơ biểu mô- biểu mô, UTBM dạng biểu bì nhầy, UTBM tế bào sáng hyalin hóa, UTBM cơ biểu mô).

- Xác định típ mô bệnh học.

- Đánh giá độ mô học của UTBM tuyến xâm nhập không chế nhầy trên bệnh phẩm sinh thiết, phẫu thuật.

- Bệnh phẩm phẫu thuật với mục đích:

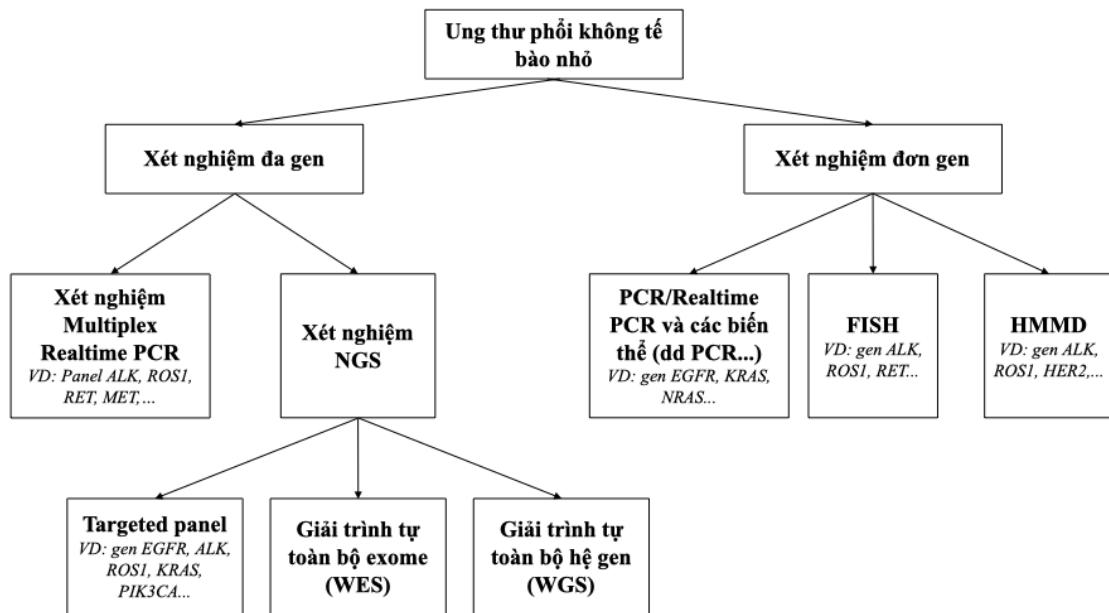
+ Xác định thông tin để phân giai đoạn bệnh theo khuyến nghị của Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ (AJCC), bao gồm kích thước u, mức độ xâm lấn, đánh giá diện phẫu thuật và sự có hay không di căn hạch.

+ Đánh giá tình trạng: xâm nhập mạch, u lan rộng qua các khoang khí (STAS), xâm lấn lá tạng màng phổi.

+ Đánh giá đáp ứng phần lớn trên giải phẫu bệnh (major pathologic response - MPR) hoặc đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh (pathologic complete response - pCR) theo Hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế (IASLC) ở các bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị tân bổ trợ (trừ những trường hợp chỉ bằng điều trị hóa trị).

- NCCN không khuyến cáo lựa chọn phương pháp xét nghiệm PCR hay NGS... cho đối tượng cụ thể. Chỉ cần cơ sở xét nghiệm có trang thiết bị và hóa chất đạt tiêu chuẩn thì có thể sử dụng bất kỳ phương pháp sẵn có.

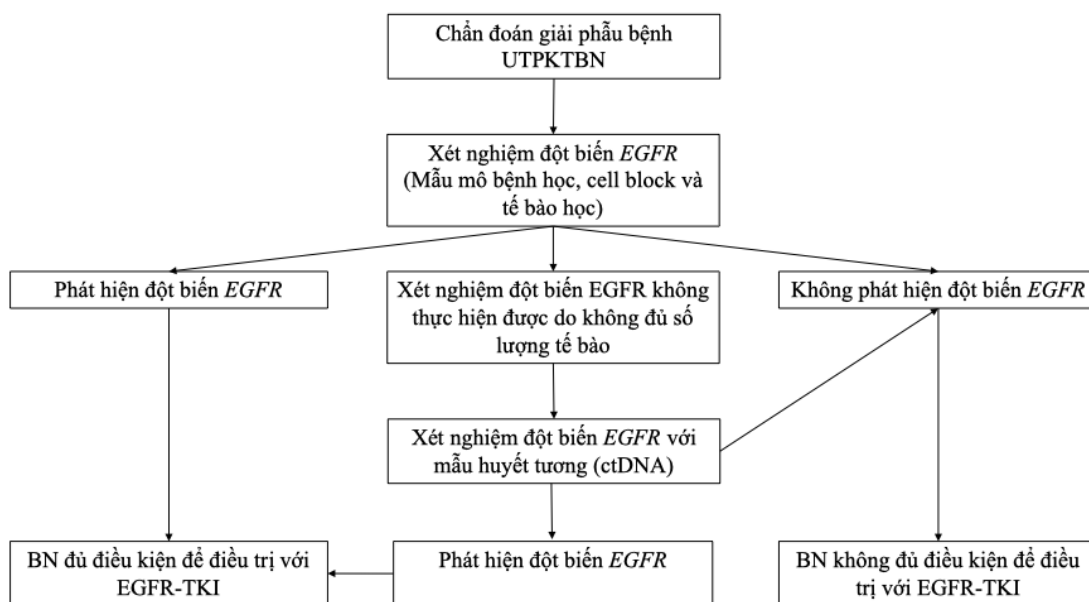
Sơ đồ 1: các phương pháp thường dùng xét nghiệm các gen trong UTPKTBN



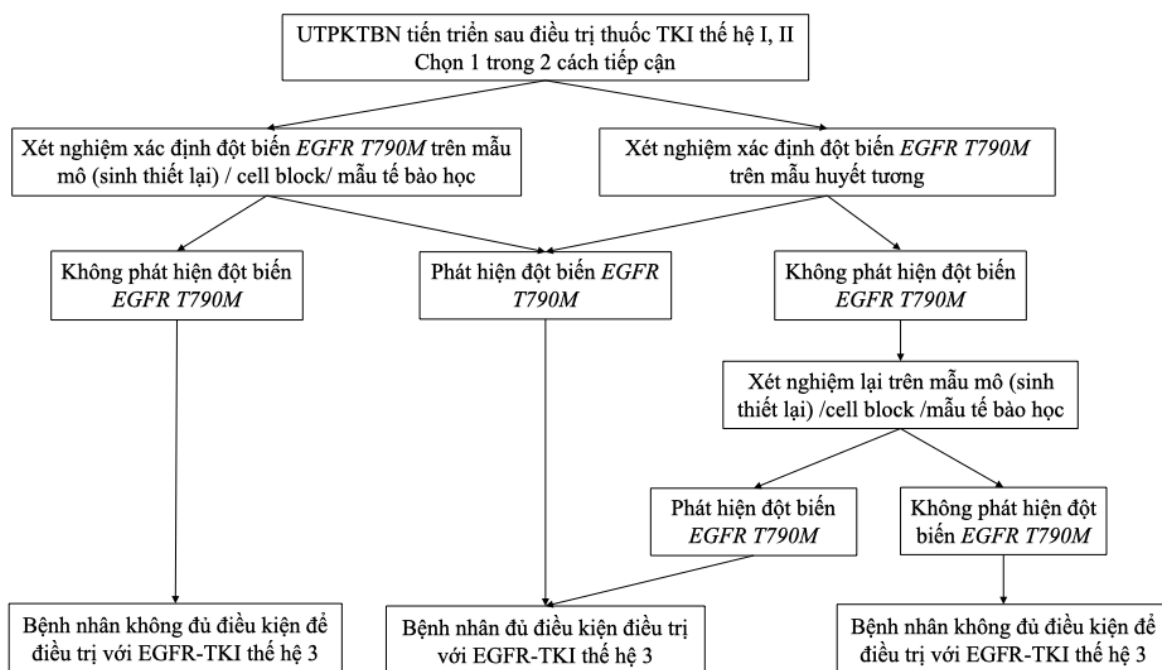
Lưu ý: Có thể làm từng phương pháp hoặc kết hợp các phương pháp.

Trường hợp xét nghiệm đơn gen *EGFR* có thể theo các sơ đồ dưới đây:

Sơ đồ 2: chẩn đoán đột biến *EGFR* trong UTPKTBN



Sơ đồ 3: xét nghiệm chẩn đoán đột biến T790M trong UTPKTBN tiến triển sau sử dụng TKI thế hệ 1, 2.



Bảng 1: Các dòng PD-L1 và các tính điểm cho điều trị miễn dịch

Kháng thể PD-L1	Hệ thống máy nhuộm	Các trị số tính điểm biểu hiện TPS PD-L1
28.8	Dako Autostainer Link 48	$\geq 1\%$, $\geq 5\%$
22C3 pharmDx	Dako Autostainer Link 48	$\geq 1\%$, $\geq 50\%$
SP142	Benchmark hay Ultra Ventana	Tế bào u $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 50\%$ Tế bào miễn dịch $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$

SP263	Benchmark hay Ultra Ventana	$\geq 1\%$ $\geq 1\%, \geq 50\%$ $\geq 1\%, \geq 50\%$ $\geq 1\%, \geq 50\%$ $\geq 1\%, \geq 5\%, \geq 10\%$
-------	-----------------------------	--

3.3. Chẩn đoán xác định

a) Chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) dựa trên:

- Mô bệnh học (tiêu chuẩn vàng).
- Hình ảnh học (Cắt lớp vi tính ngực, ổ bụng có tiêm thuốc tương phản, Cộng hưởng từ sọ não, xạ hình xương, PET/CT).
- Đặc điểm sinh học phân tử.

Trong mọi trường hợp cần cố gắng tối đa để lấy mẫu mô xác định loại mô bệnh học và các dấu ấn sinh học.

b) Một số ung thư phổi giai đoạn sớm được phát hiện tình cờ hoặc tầm soát qua chụp cắt lớp vi tính lồng ngực biểu hiện dưới dạng nốt nhỏ cần được đánh giá và cân nhắc xử trí một cách thận trọng để tránh bỏ qua cơ hội điều trị triệt căn cho một số bệnh nhân.

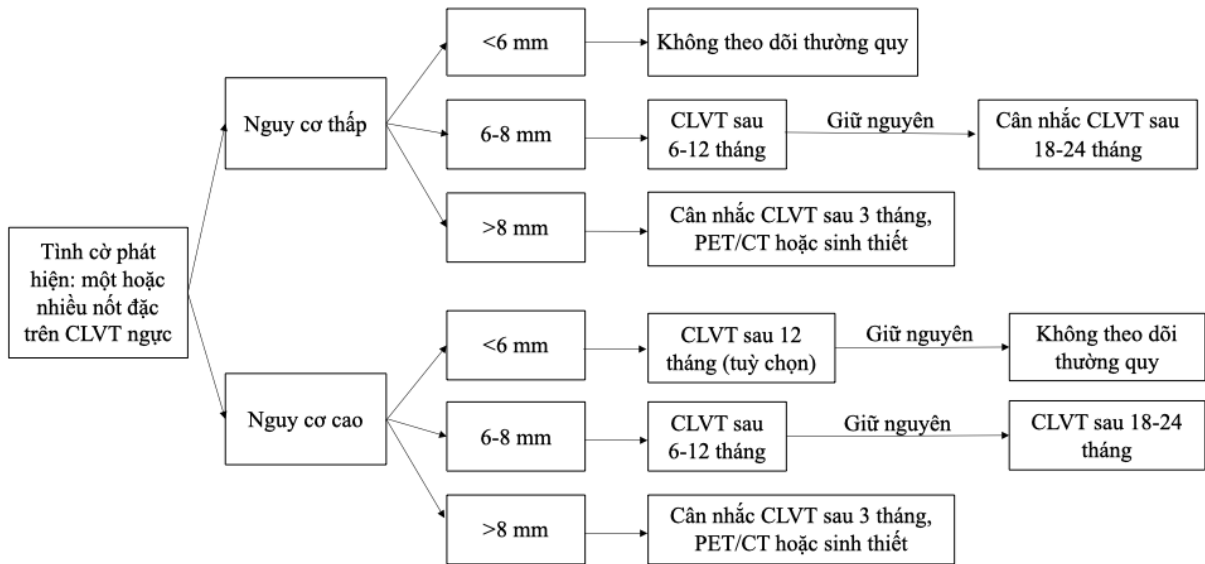
c) Chẩn đoán tổn thương phổi kích thước nhỏ: Các tổn thương nốt phổi cần được lưu ý đánh giá và xử trí theo kích thước và nguy cơ ác tính theo khuyến cáo dưới đây:

Bảng 2: Đánh giá nguy cơ ác tính theo American College of Chest Physicians Lung Cancer

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
Đặc điểm hình ảnh CT	Bờ đều, dạng đặc thuần nhất	Bờ không đều nhẹ, có vi vôi hoá	Bờ tua gai, lõm khuyết, tăng kích thước nhanh
Kết quả sinh thiết ngoài phẫu thuật	Lành tính	Không xác định/ Không đủ mô	Nghi ngờ ác tính/ ác tính

(soi phế quản, sinh thiết qua thành ngực)			
Kết quả theo dõi qua chụp cắt lớp	Tồn 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

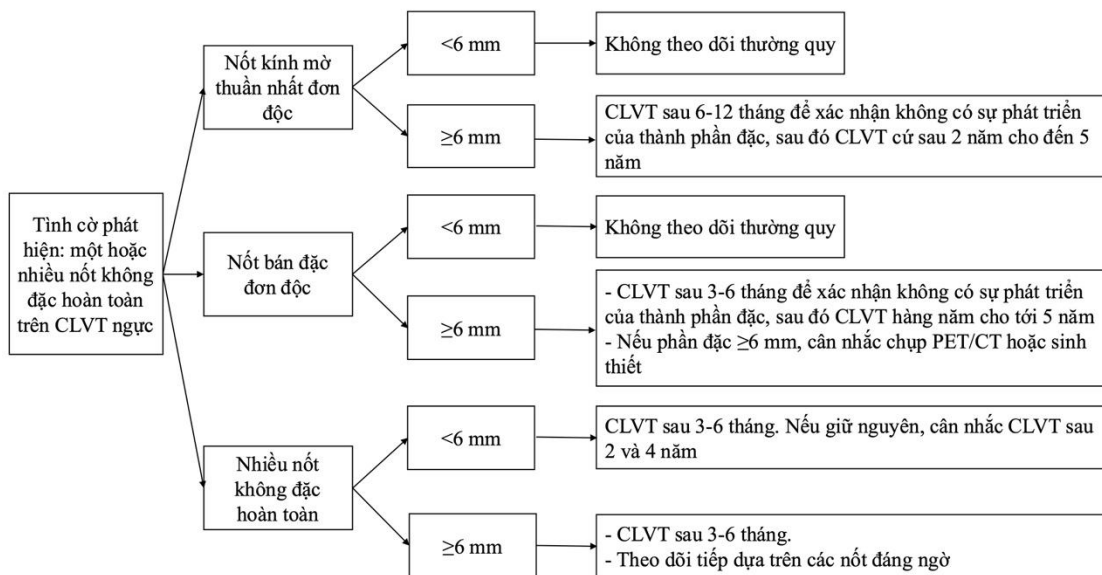
Sơ đồ 4: xử trí tổn thương nốt đặc phổi phát hiện tình cờ trên CLVT ngực:



Nguy cơ thấp: không hoặc ít hút thuốc lá và không có yếu tố nguy cơ khác.

Nguy cơ cao: tiền sử hút thuốc hoặc các yếu tố nguy cơ khác. Các yếu tố nguy cơ khác đã biết bao gồm: Tiền sử gia đình có người thân bậc một mắc ung thư phổi; phơi nhiễm với asbestos, radon hoặc uranium.

Sơ đồ 5: xử trí tổn thương nốt không đặc hoàn toàn phát hiện tình cờ trên CLVT ngực



3.4. Chẩn đoán giai đoạn

Áp dụng theo bảng phân loại TNM 9th do Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Thế giới (The International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC) xây dựng:

Bảng 3: Phân giai đoạn lâm sàng theo TNM

U nguyên phát (T)

T0	Không có u nguyên phát
T1	Khối u được bao quanh bởi nhu mô phổi hoặc màng phổi tạng, hoặc nằm trong phế quản thùy hoặc phế quản ngoại vi hơn
T1mi	Ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu
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	Khối u có bất kỳ đặc điểm nào sau đây: Kích thước U > 3 cm nhưng ≤ 5 cm hoặc xâm lấn màng phổi tạng, hoặc xâm lấn thùy phổi kế cận, hoặc liên quan đến phế quản gốc (không bao gồm carina), hoặc kết hợp với xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn lan đến vùng rốn phổi, liên quan đến một phần hoặc toàn bộ phổi.
T2a	Kích thước U > 3 cm nhưng ≤ 4 cm
T2b	Kích thước U > 4 cm nhưng ≤ 5 cm
T3	Khối u có bất kỳ đặc điểm nào sau đây: Kích thước U > 5 cm nhưng ≤ 7 cm hoặc xâm lấn màng phổi thành, thành ngực; xâm lấn màng ngoài tim,

	thần kinh hoành hoặc tĩnh mạch azygos; hoặc xâm lấn rễ thần kinh ngực (T1, T2) hoặc hạch sao; hoặc nốt di căn cùng thùy phổi.
T4	Kích thước U >7 cm hoặc bất kỳ kích thước xâm lấn trung thất, tuyến ức, khí quản, carina, thần kinh quặt ngược thanh quản, thần kinh phế vị, thực quản hoặc cơ hoành; xâm lấn tim, mạch máu lớn (động mạch chủ, tĩnh mạch chủ trên/dưới, động mạch/tĩnh mạch phổi trong màng ngoài tim), động mạch trên quai động mạch chủ hoặc tĩnh mạch cánh tay đầu, xâm lấn mạch dưới đòn, thân đốt sống, bản sống, ống sống, rễ thần kinh cổ hoặc đám rối cánh tay 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 carina.
N2a	Di căn một chặng hạch trung thất cùng bên
N2b	Di căn nhiều chặng hạch trung thất cùng bên
N3	Di căn hạch trung thất đối bên, rốn phổi đối bên, cơ thang, thượng đòn

■ Di căn xa (M)

M0	Không di căn xa.
M1a	Di căn thùy phổi đối bên, nốt màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi, màng ngoài tim ác tính.
M1b	Di căn ngoài lồng ngực đơn ổ một cơ quan.
M1c	Di căn ngoài lồng ngực nhiều ổ một hoặc nhiều cơ quan.
M1c1	Di căn ngoài lồng ngực nhiều ổ tại một cơ quan
M1c2	Di căn ngoài lồng ngực nhiều ổ tại nhiều cơ quan

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

Bảng 4: Giai đoạn lâm sàng (theo AJCC lần thứ 9)

Giai đoạn	T	N	M
Không xác định u	Tx	N0	M0
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn I			
Giai đoạn IA1	T1mi	N0	M0

Giai đoạn	T	N	M
	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
	T1	N1	M0
Giai đoạn IIB	T1	N2a	M0
	T2a–T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Giai đoạn III			
Giai đoạn IIIA	T1	N2b	M0
	T2-3	N2a	M0
	T3-T4	N1	M0
	T4	N0	M0
Giai đoạn IIIB	T1-T2	N3	M0
	T2-T3	N2b	M0
	T4	N2a-N2b	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, M1b
Giai đoạn IVB	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1c1-M1c2

TNM phiên bản 9 (2024) kế thừa phiên bản 8 nhưng bổ sung các phân nhóm mới ở **N** và **M** nhằm phản ánh tiên lượng chính xác hơn. Phân loại **T** không thay đổi; phân loại **N** giữ nguyên các nhóm **N0**, **N1** và **N3**. Phân loại **N2** trong phiên bản 9 được chia thành hai nhóm nhằm mô tả rõ hơn gánh nặng hạch vùng di căn:

- **N2a:** di căn *một chặng hạch trung thất cùng bên* (single-station N2), phản ánh mức độ lan tràn hạch giới hạn hơn, tiên lượng tốt hơn so với nhóm N2 đa chặng.
- **N2b:** di căn *nhiều chặng hạch trung thất cùng bên* (multi-station N2), tương ứng lan tràn hạch rộng, tiên lượng xấu và thường cần chiến lược điều trị đa mô thức tích cực hơn.

Phân loại **M1a** và **M1b** giữ nguyên. Nhóm **M1c** được chia thành hai phân nhóm trong phiên bản 9 nhằm mô tả rõ ràng hơn mức độ lan tràn di căn xa:

- **M1c1:** nhiều di căn nhưng *giới hạn trong một cơ quan*.

- **M1c2:** nhiều di căn *thuộc từ hai cơ quan trở lên*, phản ánh mức độ lan tràn xa nhất, tiên lượng xấu nhất trong nhóm M.

Bảng 5: 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

3.5. Chẩn đoán phân biệt

Một số trường hợp cần phân biệt với các bệnh lý khác, ví dụ:

- Ung thư phổi tế bào nhỏ
- Lao phổi
- Viêm phổi
- Áp xe phổi
- U phổi lành tính
- Di căn phổi từ ung thư cơ quan khác, ...

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc: Điều trị theo nguyên tắc cá thể hóa theo từng bệnh nhân, cần cân nhắc tất cả các yếu tố:

- Bệnh lý: giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học và sinh học phân tử, **mức độ bộc lộ miễn dịch**, diễn tiến sau các điều trị trước,...
- Bệnh nhân: thể trạng, tuổi, bệnh kết hợp, hoàn cảnh kinh tế - xã hội, nguyện vọng của bệnh nhân...
- Điều kiện trang thiết bị, nguồn lực của cơ sở y tế...

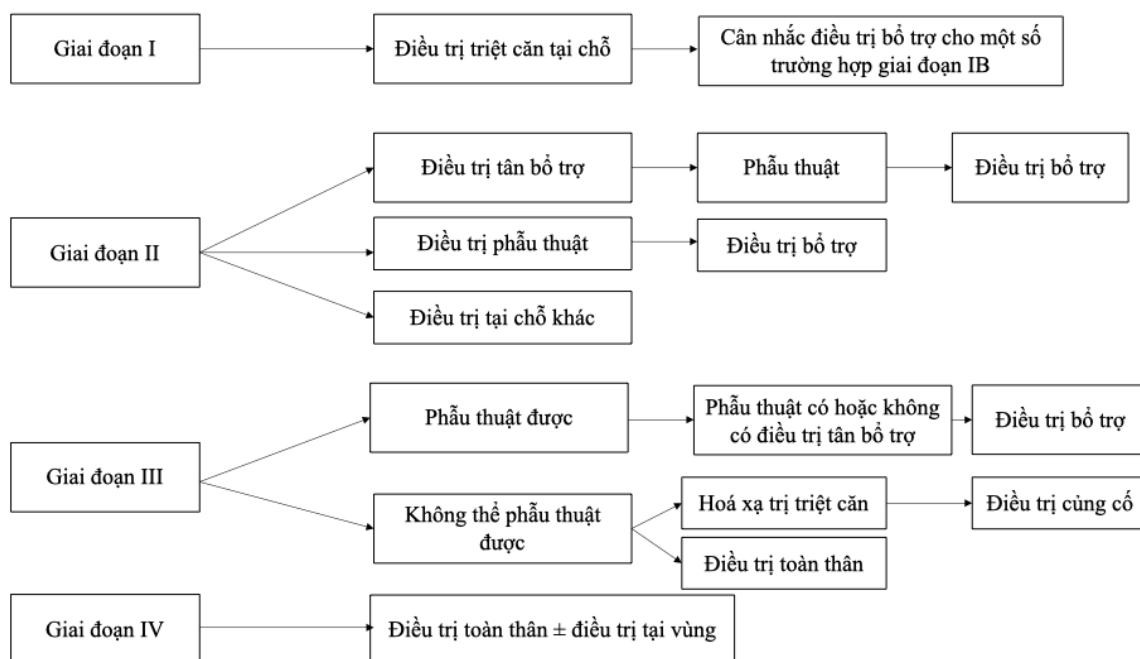
4.2. Mục tiêu điều trị: phân theo giai đoạn:

- Điều trị triệt căn nhằm mục tiêu chữa khỏi: giai đoạn sớm khu trú tại chỗ tại vùng.
- Điều trị mang tính giảm nhẹ, tăng chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống còn áp dụng cho giai đoạn tái phát di căn.

Đối với giai đoạn còn khu trú, phẫu thuật và xạ trị là phương pháp điều trị mang tính triệt căn. Giai đoạn tiến xa (tái phát/di căn) việc điều trị chủ yếu giảm nhẹ triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm. Giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng áp dụng phương pháp điều trị đa mô thức, trong đó hóa xạ trị đồng thời là điều trị cơ bản. **Điều trị củng cố bằng thuốc miễn dịch hoặc điều trị nhắm đích EGFR bằng thuốc Osimertinib đã cải thiện kết quả điều trị cho nhóm bệnh nhân này.**

Đối với giai đoạn tái phát di căn, điều trị toàn thân là căn bản, với rất nhiều tiến bộ trong thời gian gần đây.

Sơ đồ 6: điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ theo giai đoạn



c) Đánh giá trước điều trị

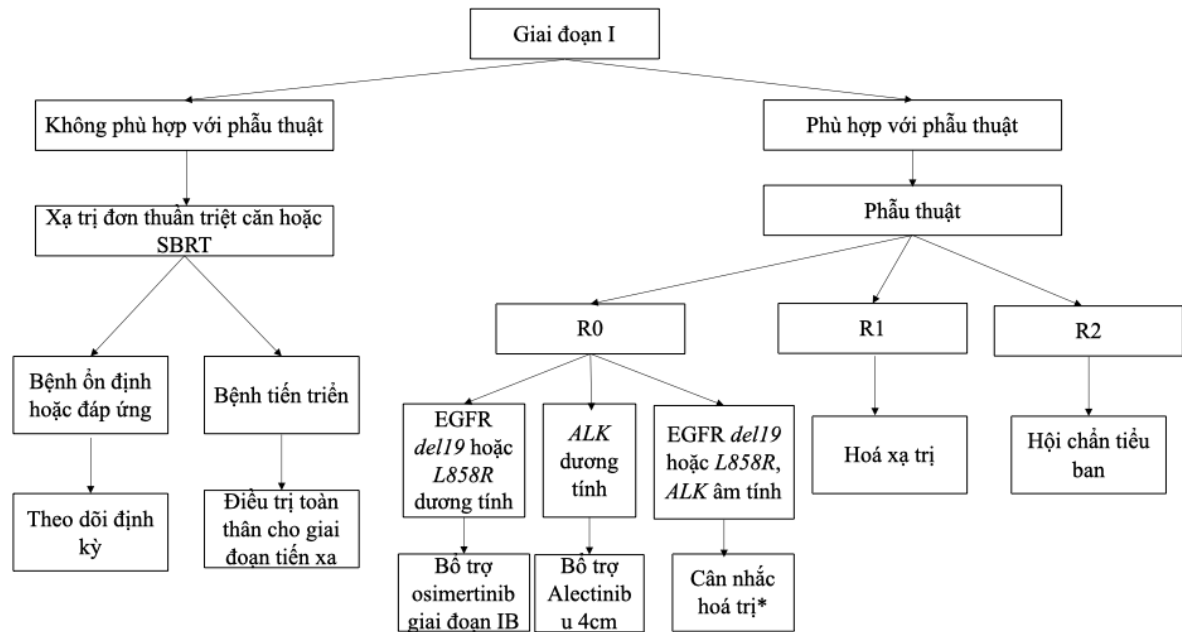
- Các đánh giá ban đầu cơ bản cần thực hiện trước điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ gồm: rà soát lại mô bệnh học (Pathology Review); khai thác tiền sử, bệnh sử & khám lâm sàng (có ghi nhận thể trạng và tình trạng sụt cân); Cắt lớp vi tính ngực và bụng có tiêm thuốc cản quang; xét nghiệm máu cơ bản gồm công thức máu; sinh hoá máu. Đồng thời cần tư vấn cai thuốc lá và tích hợp chăm sóc giảm nhẹ sớm khi phù hợp.
- Các xét nghiệm được cân nhắc tùy thuộc vào điều kiện của từng cơ sở điều trị.

4.3. Điều trị cụ thể

4.3.1. Điều trị giai đoạn I, II và IIIA có khả năng phẫu thuật: Đối với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I – IIIA có thể phẫu thuật được, phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn quan trọng nhất. Thảo luận trong hội chẩn đa chuyên khoa (MDT) nên được áp dụng cho tất cả bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn lâm sàng II–III trước phẫu thuật để quyết định việc phẫu thuật và điều trị tân bổ trợ.

- Giai đoạn IA – IB: phẫu thuật triệt căn nên được tiến hành sớm. Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật được cân nhắc cho một số bệnh nhân giai đoạn IB có yếu tố nguy cơ cao. Các yếu tố nguy cơ cao: mô bệnh học thể biệt hoá kém bao gồm thể thần kinh nội tiết (loại trừ thể thần kinh nội tiết biệt hoá cao), xâm lấn mạch, phẫu thuật cắt hình chêm, xâm lấn lá tạng, tình trạng di căn hạch chưa rõ. Giai đoạn IB có chỉ định điều trị hỗ trợ Osimertinib nếu có đột biến *Del19* hoặc *L858R* của gen *EGFR*.

Sơ đồ 7: điều trị UTPKTBN giai đoạn I



*Giai đoạn IB có yếu tố nguy cơ cao

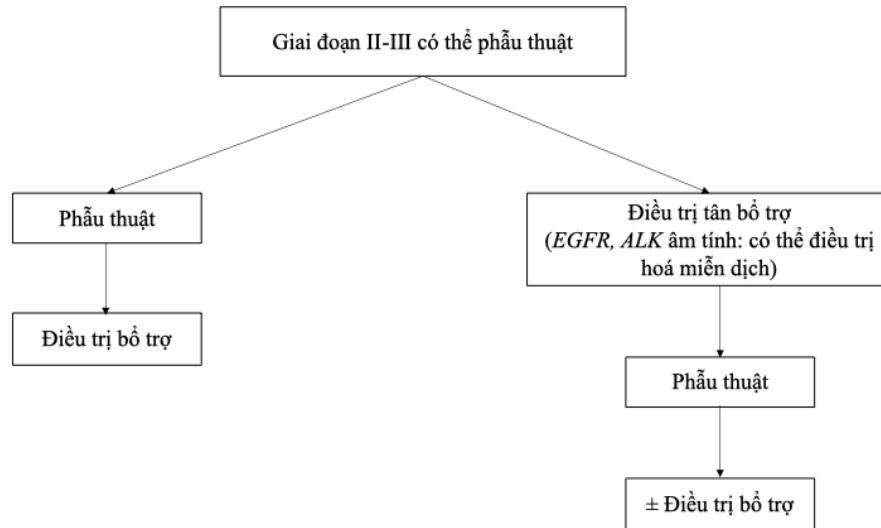
- Giai đoạn II-III: phẫu thuật vẫn là điều trị cơ bản cho các bệnh nhân giai đoạn này, tuy nhiên trình tự điều trị có thể có các thay đổi khác nhau:

- + Phẫu thuật được tiến hành trước, theo sau là điều trị bổ trợ.
- + Điều trị tân bổ trợ với các phác đồ hóa trị, miễn dịch, hóa miễn dịch sau đó phẫu thuật.
- + Điều trị chu phẫu với các thuốc miễn dịch trước và sau phẫu thuật.

Điều trị bổ trợ với hóa trị là lựa chọn điều trị tiêu chuẩn đối với các bệnh nhân giai đoạn này. Tuy nhiên gần đây các phương pháp điều trị bổ trợ với các thuốc nhắm trúng đích (EGFR, ALK) và các thuốc miễn dịch đã mang lại các kết quả ấn tượng trong việc cải thiện thời gian sống thêm không bệnh (DFS) cũng như xu hướng cải thiện cả thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trên các bệnh nhân UTPKTBN sau phẫu thuật so với hóa trị bổ trợ đơn thuần. Nghiên cứu ADAURA đã chứng minh Osimertinib bổ trợ cải thiện OS có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Các liệu pháp điều trị tân bổ trợ hoặc chu phẫu với các phác đồ liên quan đến các thuốc miễn dịch cũng đang được nghiên cứu trong thời gian gần đây và đã có những bước tiến đáng kể trong cải thiện thời gian sống thêm không có biến cố (EFS) ở trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm. Đây cũng là các lựa chọn điều trị mang lại hiệu quả cao và đã được chấp thuận ở nhiều nước trên thế giới.

Sơ đồ 8: điều trị UTPKTBN giai đoạn II-III có khả năng phẫu thuật



a) Phẫu thuật:

* Nguyên tắc chung:

- Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn chủ yếu đối với UTPKTBN giai đoạn I, II và một số trường hợp giai đoạn IIIA.
- Tất cả các trường hợp từ giai đoạn II nên được thảo luận trong hội chẩn đa chuyên khoa để quyết định chiến lược điều trị.
- Mục tiêu của phẫu thuật là cắt bỏ hoàn toàn tổn thương u (đạt diện cắt R0) và đánh giá chính xác giai đoạn bệnh thông qua nạo vét hạch vùng.

* Chiến lược nạo vét hạch vùng:

- Phẫu thuật triệt căn cần đi kèm với nạo vét hạch hệ thống hoặc nạo vét hạch đặc hiệu theo thùy.
- Tiêu chuẩn vét hạch hệ thống theo IASLC: Tối thiểu lấy mẫu 1 nhóm hạch N1 và 3 nhóm hạch N2 trong đó cần bao gồm hạch dưới carina.

* Các chỉ định cụ thể:

- **Phẫu thuật cắt thùy phổi (Lobectomy):** là phẫu thuật tiêu chuẩn cho đa số các trường hợp UTPKTBN, đảm bảo diện cắt âm tính.
- **Phẫu thuật cắt dưới thùy (Sublobar resection):** nên được cân nhắc ở các khối u ngoại vi giai đoạn T1ab, N0, cần đạt diện cắt nhu mô ≥ 2 cm hoặc \geq kích thước khối u. Phẫu thuật cắt dưới thùy cũng cần lấy mẫu hạch N1 và N2 thích hợp, trừ khi không khả thi về mặt kỹ thuật hoặc làm tăng đáng kể nguy cơ phẫu thuật. Cắt phân thùy phổi theo giải phẫu (ưu tiên) hoặc cắt

hình chêm phù hợp cho một số bệnh nhân được chọn có chức năng hô hấp kém hoặc bệnh đồng mắc nặng khiến không thể cắt thùy phổi.

- **Phẫu thuật cắt toàn bộ một bên phổi (Pneumonectomy):** Chỉ thực hiện khi cần thiết để đạt diện cắt R0, tuy nhiên cần cân nhắc kỹ do tỷ lệ tử vong và biến chứng cao (khoảng 7%).

- **Phẫu thuật tạo hình phế quản - mạch máu (Sleeve Resection):** Với các khối u trung tâm xâm lấn gốc phế quản thùy/phế quản chính nhằm giảm tỷ lệ cắt phổi, tuy nhiên phụ thuộc nhiều vào trình độ của phẫu thuật viên và từng trung tâm.

Xu hướng của phẫu thuật hiện nay là phẫu thuật xâm lấn tối thiểu với kỹ thuật phẫu thuật có video hỗ trợ (VATS) hoặc Robot (RATS), thường được áp dụng cho các tổn thương nhỏ và vừa ở ngoại biên, không hoặc ít hạch vùng. Đây là các kỹ thuật can thiệp ít xâm lấn với các ưu điểm thời gian nằm viện ngắn, ít đau sau mổ, bệnh nhân hồi phục nhanh nhưng cần chọn lọc bệnh nhân kỹ lưỡng hơn. VATS cho các kết quả sống còn và tỉ lệ tái phát thấp tương đương như phẫu thuật cắt thùy mở. Phẫu thuật robot cho kết quả sớm ít di chứng và kết quả lâu dài về mặt ung thư học tương đương.

b) Điều trị tân bổ trợ hoặc chu phẫu

Các thử nghiệm pha III gồm CheckMate 816, Check Mate 77T, KEYNOTE-671 và AEGEAN cho thấy việc phối hợp liệu pháp miễn dịch với hóa trị ở giai đoạn tân bổ trợ hoặc chu phẫu giúp cải thiện đáng kể kết quả điều trị ở bệnh nhân UTPKTBN có chỉ định phẫu thuật, không mang đột biến gen *EGFR*, *ALK*. Trong đó, CheckMate 816 ghi nhận Nivolumab + hóa trị cải thiện tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (pCR) và kéo dài thời gian sống không biến cố (EFS). KEYNOTE-671 chứng minh Pembrolizumab kết hợp hóa trị chu phẫu cải thiện pCR và EFS so với tiêu chuẩn. Thử nghiệm AEGEAN cho thấy Durvalumab kết hợp hóa trị trước và sau phẫu thuật làm tăng pCR và giảm nguy cơ tái phát. Lựa chọn điều trị phụ thuộc vào sự sẵn có của thuốc và khả năng triển khai, phối hợp đa chuyên khoa của từng cơ sở.

- Hóa xạ trị tân bổ trợ: Trước đây, các nghiên cứu đánh giá vai trò của hóa xạ trị tân bổ trợ so với hóa trị tân bổ trợ, các kết quả cho thấy không có sự khác biệt về OS và PFS giữa 2 nhóm trong khi tăng độc tính lên tim phổi, tủy xương và tăng tỷ lệ chết chu phẫu ở nhóm điều trị kết hợp hóa chất và xạ trị tiền phẫu.

Tuy nhiên, một phân nhóm được hưởng lợi từ việc kết hợp hai mô thức này là khối u vùng đỉnh phổi có tiềm năng phẫu thuật. Dữ liệu cho thấy hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu đối với UTPKTBN vùng đỉnh phổi làm tăng tỷ lệ đạt pCR và nhóm bệnh nhân đạt pCR có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn đáng kể nhóm không đạt pCR. Các hướng dẫn của các hiệp hội lớn như ASCO, ESMO, NCCN khuyến cáo chỉ định hóa xạ trị tiền phẫu với các UTPKTBN vùng

đỉnh phổi có tiềm năng phẫu thuật giai đoạn cT3-4N0-1M0 với liều xạ từ 45-50,4Gy. Tuy nhiên, cần hội chẩn đa chuyên khoa trước khi đưa ra quyết định điều trị cho nhóm bệnh nhân này.

c) Hóa trị bổ trợ: Hoá trị bổ trợ đã chứng minh được hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ qua rất nhiều các nghiên cứu. Hóa trị bổ trợ hiện được chỉ định sau phẫu thuật cho các trường hợp có giai đoạn từ IB nguy cơ cao trở lên. **Các yếu tố nguy cơ cao:** mô bệnh học thể biệt hoá kém bao gồm thể thần kinh nội tiết (loại trừ thể thần kinh nội tiết biệt hoá cao), xâm lấn mạch, phẫu thuật cắt hình chêm, xâm lấn lá tạng, tình trạng di căn hạch chưa rõ. Hóa trị bổ trợ thường được thực hiện 4 chu kỳ với phối hợp hóa chất bộ đôi có Platinum (Cisplatin được ưu tiên chọn lựa so với Carboplatin).

d) Xạ trị bổ trợ:

Vai trò của xạ trị bổ trợ nhằm mục đích chính là hạn chế nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng, đặc biệt đối với các trường hợp di căn hạch trung thất N2. Thể tích xạ trị bao gồm môm phế quản và các chặng hạch nguy cơ cao. Giới hạn liều của phổi nên thận trọng hơn vì khả năng dung nạp của phổi giảm sau phẫu thuật.

- Các nghiên cứu từ trước năm 2015 đều cho thấy hiệu quả của sự kết hợp xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật ung thư phổi, cải thiện được về DFS và OS cho bệnh nhân. Tuy nhiên thời gian gần đây có 1 số nghiên cứu mới lại cho kết quả khác là nghiên cứu LungART và PORT-C. Hai nghiên cứu này cho thấy xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật không mang lại cải thiện có ý nghĩa về mặt sống thêm so với nhóm bệnh nhân không xạ trị, cụ thể mDFS 30,5 tháng (95% CI: 24-49) ở nhánh có tia xạ và 22,8 tháng (95% CI:17-37) ở nhánh không xạ trị (HR 0.86; 95% CI 0,68-1,08; p=0,18). Đồng thời xạ trị bổ trợ cũng làm tăng độc tính lên tim phổi có thể dẫn đến tử vong và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau này. Như vậy xạ trị bổ trợ không nên được chỉ định thường quy cho toàn bộ các bệnh nhân giai đoạn N2 sau phẫu thuật, cần cân nhắc trong một số trường hợp có nguy cơ tái phát tại chỗ cao như: di căn nhiều chặng hạch, hạch phá vỡ vỡ, ... mà không tiếp cận được với các liệu pháp điều trị bổ trợ mới như điều trị đích, điều trị miễn dịch. Các kỹ thuật xạ tiên tiến được khuyến cáo sử dụng như xạ trị IMRT/VMAT và IGRT để tối ưu hóa liều lên tim phổi nhằm giảm độc tính tối đa lên các cơ quan này.

- Liều xạ trị:

+ pN2 (R0): 50-54Gy phân liều 1,8-2Gy.

+ R1/hạch phá vỡ vỡ: 54-60Gy, phân liều 1,8-2Gy.

+ R2: 60-66Gy, phân liều 1,8-2Gy.

e) Điều trị đích bổ trợ

Đối với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn từ IB - IIIA đã được phẫu thuật triệt căn có đột biến EGFR (*Del19* hoặc *L858R*), Osimertinib được khuyến cáo sử dụng trong điều trị bổ trợ tiếp

theo. Osimertinib được khởi trị sau khi hoàn thành hóa trị bổ trợ (nếu có chỉ định). Thời gian điều trị tối đa 3 năm hoặc đến khi bệnh tiến triển/độc tính không chấp nhận được.

Một thuốc khác cũng đã được FDA chấp thuận trong điều trị bổ trợ UTPKTBN là Alectinib cho nhóm bệnh nhân từ giai đoạn IB (u = 4 cm) - IIIA có tái sắp xếp *ALK*. Alectinib được chỉ định điều trị bổ trợ sau phẫu thuật cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được, tối đa 2 năm, với dữ liệu từ nghiên cứu ALINA. Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ sống thêm DFS 4 năm: 75,5% (Alectinib) vs 47% (hóa trị). Tuy nhiên, OS chưa đủ dữ liệu đánh giá (dữ liệu còn chưa trưởng thành).

f) Điều trị miễn dịch bổ trợ

Điều trị bổ trợ miễn dịch áp dụng đối với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IB đến III đã được phẫu thuật và điều trị hóa trị bổ trợ dựa trên nền tảng Platinum. Atezolizumab được phê duyệt là liệu pháp bổ trợ sau phẫu thuật và hóa trị bổ trợ cho bệnh nhân UTPKTBN từ giai đoạn II - IIIA và có mức độ bộc lộ PD-L1 $\geq 1\%$. Pembrolizumab được phê duyệt điều trị bổ trợ sau phẫu thuật và hóa trị bổ trợ cho bệnh nhân UTPKTBN từ giai đoạn IB (u = 4 cm) - IIIA, bất kể tình trạng bộc lộ PD-L1.

g) Điều trị các trường hợp không phẫu thuật được do thể trạng hoặc bệnh lý phổi hợp:

một số trường hợp bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn khu trú nhưng không thể tiến hành phẫu thuật triệt căn do nguy cơ phẫu thuật cao, có thể cân nhắc áp dụng một số biện pháp điều trị tại vùng khác.

• Xạ trị triệt căn:

- Xạ trị định vị thân (SBRT: Stereotatic Body Radiotherapy) đạt được tỉ lệ kiểm soát khối u nguyên phát tốt hơn xạ trị phân liều quy ước. Một số nghiên cứu cho thấy sự tương đương về sống thêm khi so sánh SBRT và phẫu thuật cắt thùy, tuy nhiên những phân tích này chưa đủ thay đổi phác đồ điều trị ở những bệnh nhân là ứng viên cho phẫu thuật triệt căn.

+ Xạ trị định vị thân SBRT sử dụng các liệu trình xạ trị ngắn, cường độ liều cao được phân phối chính xác đến các khối U có kích thước hạn chế nhằm đạt liều tương đương sinh học (Biologically Equivalent Doses - BEDs) cao hơn 100 Gy trong thời gian ngắn 1 - 2 tuần, hiệu quả kiểm soát u tại chỗ lên tới 85% - 90%. Các kỹ thuật xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh IGRT, CT 4D, theo dõi và kiểm soát nhịp thở kết hợp để tăng cường mức độ chính xác.

+ Liều xạ trị phụ thuộc vào vị trí của khối u: ngoại vi hay trung tâm. Đối với các khối u ngoại vi, phác đồ 54-60 Gy chia làm 3-5 phân liều. Ngược lại, đối với các khối u nằm ở trung tâm – được xác định trong phạm vi 2 cm từ phế quản gốc và/hoặc tiếp giáp với màng phổi trung thất – phác đồ 54-60 Gy chia làm 3 phân liều là không an toàn và nên sử dụng ≥ 5 phân liều để giảm độc tính.

- + Chỉ định: UTPKTBN giai đoạn cT1-2N0M0 (kích thước $u \leq 5\text{cm}$).
- Xạ trị quy ước: Thường với liều xạ trị mỗi ngày (1,8–2 Gy cho mỗi phân liều) trong 5 ngày mỗi tuần, với tổng liều ít khi vượt quá 70Gy. Tỷ lệ kiểm soát khối u vào khoảng 50%.
- + Là lựa chọn thay thế khi cơ sở chưa có sẵn xạ trị SBRT.
- + Kết hợp với hóa chất trong trường hợp di căn hạch hoặc kích thước u lớn ($\geq 4\text{cm}$).

• **Các phương pháp loại bỏ dưới hướng dẫn hình ảnh:**

- Trong hai thập kỷ qua, nhiều kỹ thuật hướng dẫn hình ảnh đã được áp dụng để điều trị u phổi, không có di căn hạch kèm theo. Tất cả các kỹ thuật này đều dựa vào phương pháp nhiệt hoặc điện để tiêu diệt trực tiếp các tế bào khối u tại chỗ. Các quy trình hướng dẫn bằng hình ảnh này hầu như chỉ được thực hiện dưới sự hướng dẫn của cắt lớp vi tính. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến việc sử dụng và kết quả của bệnh nhân khi xem xét các kỹ thuật này, bao gồm sinh học khối u, vị trí và mức độ lan rộng của khối u cũng như sức khỏe tổng thể của bệnh nhân. Trong số các kỹ thuật được hướng dẫn hình ảnh, đốt sóng cao tần được sử dụng phổ biến hơn vi sóng, laser hay áp lạnh,... Chưa có nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nào so sánh hiệu quả của các phương pháp như phẫu thuật, cắt bỏ u dưới hướng dẫn hình ảnh hay xạ trị. Phân tích của một nghiên cứu cho thấy kết quả tốt hơn khi sử dụng phương pháp này khi kích thước $u \leq 3\text{cm}$.

4.3.2. Điều trị giai đoạn tiến triển tại chỗ (IIIA không phẫu thuật được, IIIB, IIIC)

- Điều trị giai đoạn này cần được cá thể hoá tùy theo đặc điểm tổn thương, khả năng phẫu thuật và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, với sự phối hợp đa mô thức giữa phẫu thuật, hoá trị, xạ trị và miễn dịch trị liệu.
- Mục tiêu điều trị là kiểm soát tại chỗ và tại vùng, ngăn ngừa di căn xa và kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ.
- Tất cả các trường hợp nên được thảo luận tại Hội đồng đa chuyên khoa trước khi quyết định chiến lược điều trị.

a) Xạ trị: Xạ trị đơn thuần **chỉ nên áp dụng khi bệnh nhân không đủ thể trạng để hoá xạ trị đồng thời hoặc có chống chỉ định với hoá trị.**

- Các cải tiến kỹ thuật như xạ trị điều biến liều (IMRT), VMAT giúp tăng liều vào khối u, giảm liều mô lành, từ đó giảm độc tính phổi và thực quản.
- Liều xạ trị thường khuyến cáo trong điều trị triệt căn là 60–66 Gy (1,8–2 Gy/ngày, 5 ngày/tuần).

b) Hoá xạ trị đồng thời:

Hiện nay, hoá xạ trị đồng thời được xem là điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, thể trạng **đảm bảo**.

- Kỹ thuật xạ trị: Liều xạ trị 60–66Gy, phân liều 1,8–2 Gy/ngày. Liều cao hơn (≥ 74 Gy) không chứng minh được lợi ích sống còn rõ rệt nhưng làm tăng độc tính phổi – thực quản.

- Hoá xạ trị đồng thời: nền tảng là bộ đôi có platinum, thường dùng các phác đồ như: Pemetrexed-Carboplatin/ Cisplatin, Paclitaxel-Carboplatin, Etoposide-Cisplatin, Vinorelbine-Cisplatin,...**Một số trường hợp có thể cho phép điều trị hóa chất trước hóa xạ trị đồng thời, phụ thuộc đặc điểm bệnh lý và các phác đồ điều trị cụ thể.**

Phân tích gộp ở các nghiên cứu quốc tế cho thấy hoá xạ trị đồng thời cải thiện sống còn 3 năm khoảng 6% so với điều trị tuần tự, chủ yếu do giảm tiến triển tại vùng. Tuy nhiên, cần theo dõi sát các độc tính cấp như viêm thực quản, viêm phổi do tia xạ, đặc biệt ở người lớn tuổi hoặc có bệnh phổi mạn tính.

Trường hợp không thể hoá xạ đồng thời, cân nhắc hoá xạ tuần tự.

c) Điều trị củng cố sau hoá xạ trị

- Kết quả nghiên cứu PACIFIC đã chứng minh hiệu quả của Durvalumab (anti-PD-L1) sau hoá xạ trị ở bệnh nhân không tiến triển sau hoá xạ trị giúp cải thiện rõ rệt sống thêm không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS). Do đó, các hướng dẫn quốc tế (NCCN, ESMO) khuyến cáo:

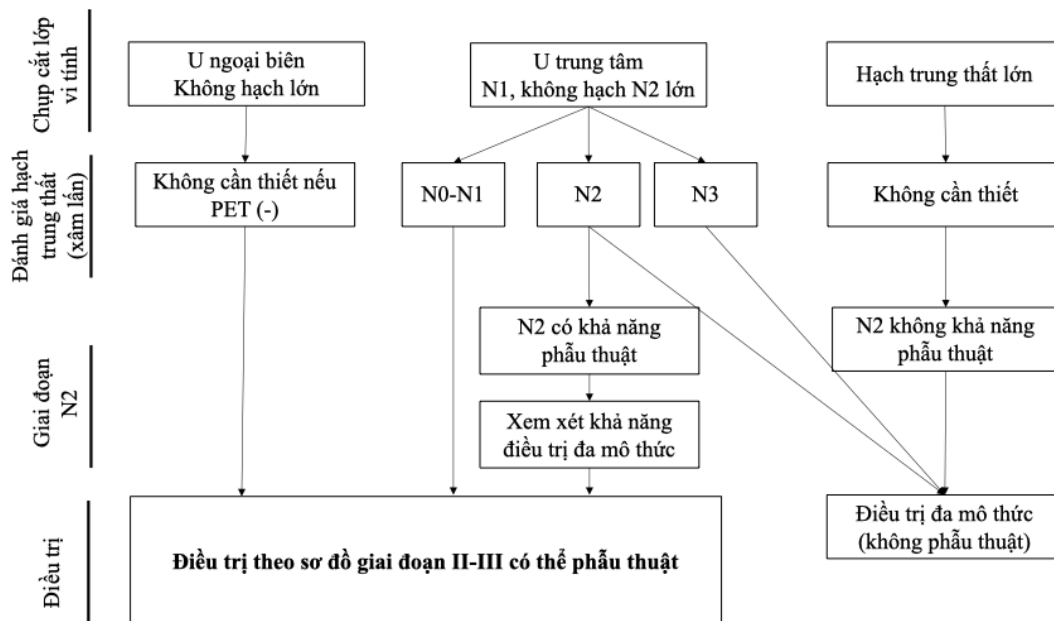
+ Sau hoá xạ trị đồng thời, nếu bệnh nhân không tiến triển bệnh, và không có đột biến *EGFR* → chỉ định Durvalumab củng cố trong 12 tháng.

+ Bệnh nhân nên được theo dõi sát về viêm phổi do miễn dịch và các tác dụng không mong muốn khác về miễn dịch trong suốt quá trình điều trị.

+ Phân tích phân nhóm PACIFIC cho thấy Durvalumab không cải thiện PFS/OS ở bệnh nhân có đột biến *EGFR*.

- Kết quả của nghiên cứu LAURA cho thấy điều trị củng cố Osimertinib sau hoá xạ trị đồng thời hoặc tuần tự ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III có đột biến *EGFR* giúp cải thiện kết quả điều trị. Nghiên cứu cũng ghi nhận hiệu quả nhất quán trên các phân nhóm với dữ liệu an toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đó của Osimertinib.

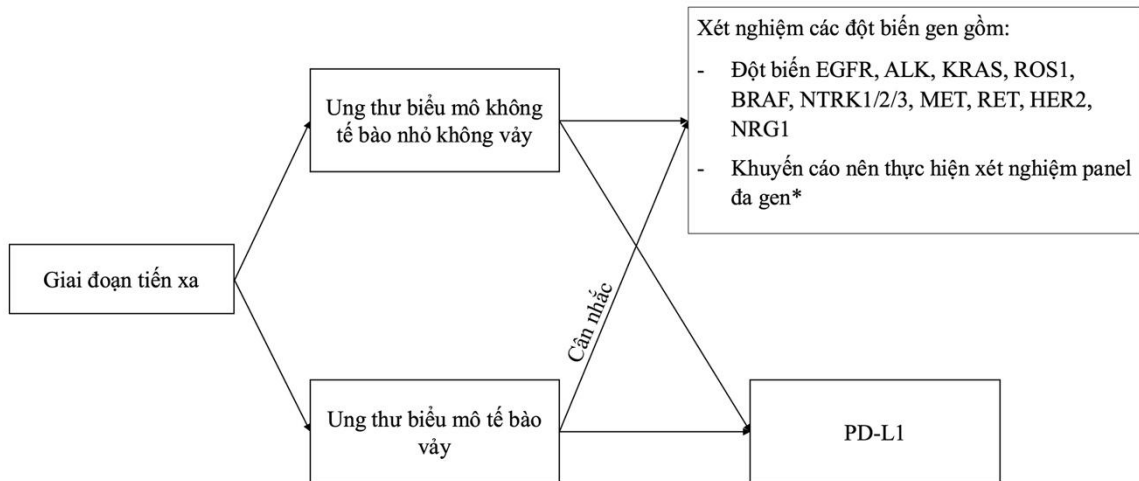
Sơ đồ 9: xử trí UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ



4.3.3. Điều trị giai đoạn tiến xa

Giai đoạn tiến xa bao gồm các trường hợp giai đoạn IV và giai đoạn IIIB/IIIC, giai đoạn tái phát không phù hợp với điều trị triệt căn. Trong giai đoạn tiến xa, mục đích điều trị là để giảm thiểu triệu chứng liên quan bệnh, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Phương pháp điều trị đặc hiệu chủ yếu dùng trong giai đoạn này là các biện pháp điều trị mang tính toàn thân bao gồm hóa trị bằng các thuốc gây độc tế bào, điều trị nhắm trúng đích, điều trị miễn dịch... Các biện pháp xử trí tại chỗ tại vùng như phẫu thuật, xạ trị cũng được cân nhắc áp dụng tùy tình hình cụ thể của từng bệnh nhân.

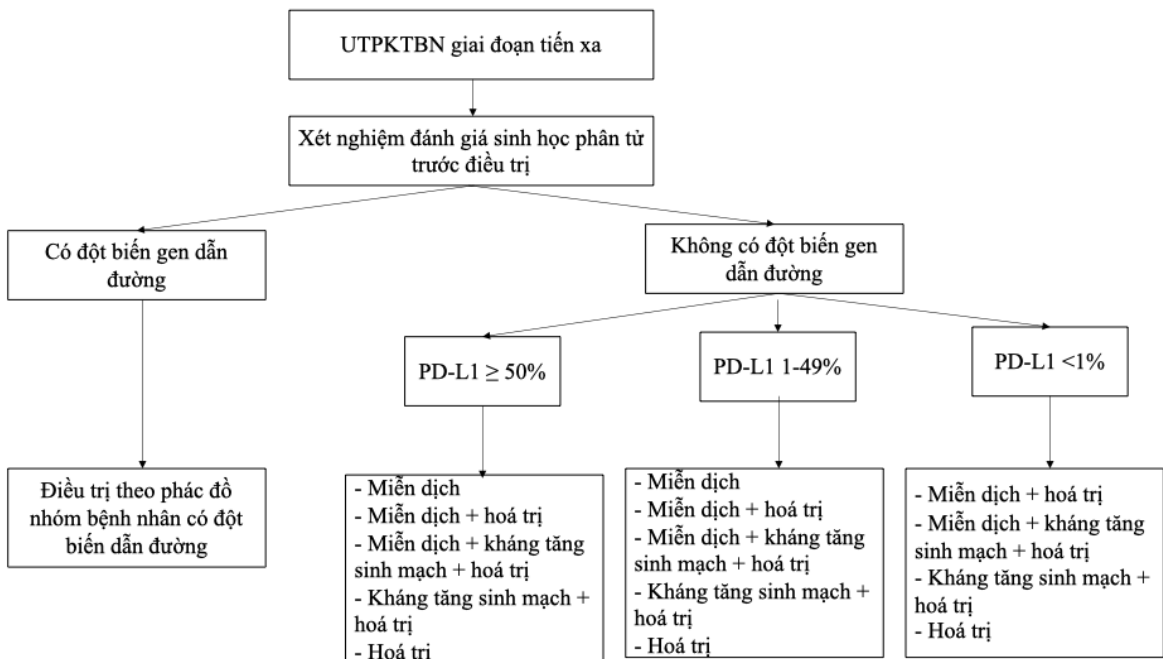
Sơ đồ 10: đánh giá sinh học phân tử trước điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa



*Trường hợp không đủ cơ sở đánh giá panel đa gen, cần nhắc xét nghiệm đơn gen.

Hướng xử trí ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có thể tóm tắt theo sơ đồ dưới đây:

Sơ đồ 11: xử trí bước một UTPKTBN giai đoạn tiến xa



a) Bệnh nhân có đột biến EGFR:

- Đa số các đột biến gen EGFR ở dạng hoạt động, thường gặp nhất là các đột biến mất đoạn exon 19, đột biến điểm L858R,...

Điều trị bước một có thể chọn lựa một trong các thuốc ức chế EGFR Tyrosin Kinase thế hệ I hoặc II, III gồm:

Phác đồ ưu tiên: Osimertinib đơn trị hoặc osimertinib kết hợp hóa chất (Pemetrexed-Platinum) hoặc phác đồ Amivantamab kết hợp Lazertinib là các lựa chọn ưu tiên điều trị UTPKTBN giai đoạn di căn có đột biến *EGFR* thường gặp.

Nghiên cứu FLAURA 2 đã cho thấy Osimertinib kết hợp hóa chất Pemetrexed-Platinum cải thiện PFS, OS so với Osimertinib đơn trị. Nghiên cứu MARIPOSA so sánh phác đồ Amivantamab kết hợp Lazertinib với Osimertinib đơn trị ở bệnh nhân UTPKTBN có đột biến *EGFR* (mất đoạn exon 19 hoặc *L858R*) cho thấy phác đồ kết hợp giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển và tỉ lệ kiểm soát bệnh so với Osimertinib đơn trị. Hồ sơ an toàn chấp nhận được, phù hợp với đặc tính dược lý của Amivantamab và Lazertinib. Tuy nhiên cần chú ý điều trị dự phòng huyết khối tĩnh mạch trong vòng 4 tháng đầu khi điều trị với liệu pháp kết hợp này

Khi bệnh nhân không tiếp cận được với phác đồ ưu tiên hoặc có chống chỉ định: Các thuốc đích Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Erlotinib + Bevacizumab, Erlotinib + Ramucirumab có thể được chỉ định.

- Đột biến không thường gặp đa số (*G719X, S768I, L861Q*): Afatinib và osimertinib là các lựa chọn ưu tiên. Qua phân tích gộp từ các nghiên cứu LUX-Lung 2, 3 và 6, Afatinib cho thấy hiệu quả cao và nhất quán ở nhóm đột biến này. Osimertinib có thể được cân nhắc trong trường hợp cụ thể; bằng chứng chủ yếu đến từ nghiên cứu đời thực UNICORN và các phân tích hồi cứu đa trung tâm. Trong tình huống không tiếp cận được với Afatinib và Osimertinib, có thể lựa chọn TKI thế hệ 1.

- Đột biến *EGFR Exon 20 Insertion*:

Điều trị bước một:

+ Amivantamab kết hợp hóa trị Pemetrexed-Platinum (thể UTBM không vảy).

+ Nếu không tiếp cận được Amivantamab → hóa trị bộ đôi nền tảng Platinum, có thể kết hợp với thuốc ức chế tăng sinh mạch khi phù hợp. Khi tiến triển: Chuyển sang hóa trị hoặc thử nghiệm lâm sàng khi có thể. Nếu bệnh nhân chưa điều trị Amivantamab trước đó, điều trị bước sau bằng amivantamab đơn trị hoặc sunvozertinib.

- Theo dõi và xử trí tiến triển sau điều trị EGFR-TKI

+ Tiến triển khu trú (oligo-progression): Cân nhắc xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT), xạ phẫu (Stereotactic Radiosurgery – SRS) hoặc phẫu thuật tùy vị trí. Tiếp tục EGFR-TKI hoặc chuyển sang EGFR-TKI thế hệ sau.

+ Tiến triển lan tràn: Ưu tiên đánh giá lại mô bệnh học/sinh học phân tử (sinh thiết lại hoặc sinh thiết lỏng).

Các hướng xử trí sau tiến triển với EGFR TKI:

(1) Nếu bệnh nhân chưa dùng Osimertinib trước đó:

Xét nghiệm đột biến *T790M* trên mẫu mô sinh thiết lại, hoặc mẫu máu:

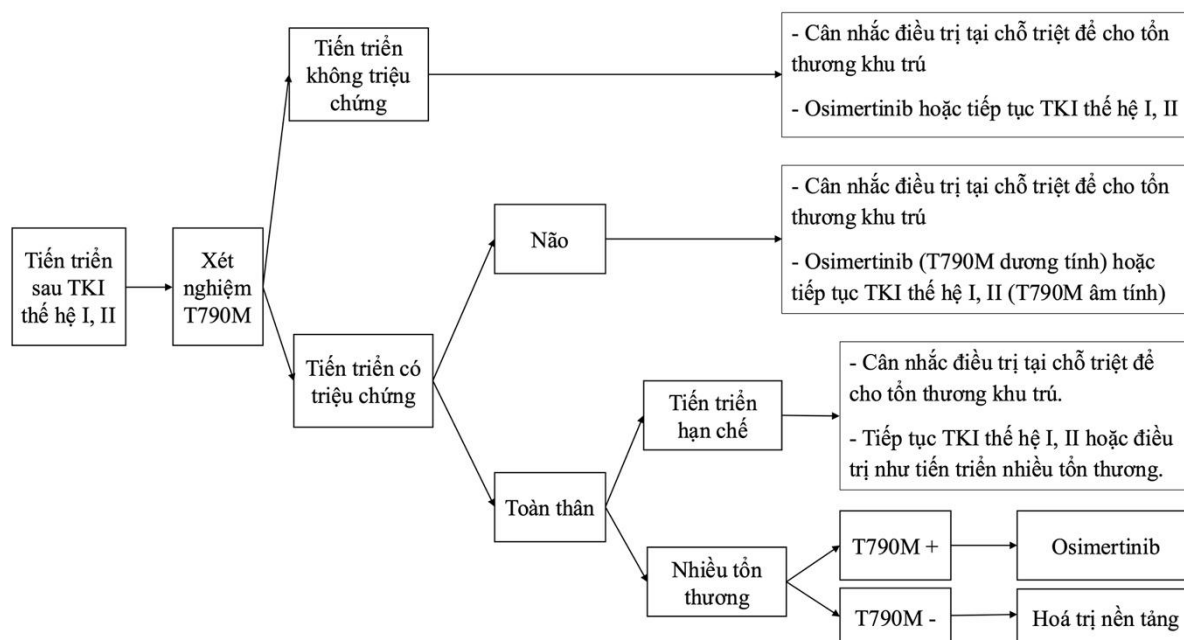
- Nếu (+) → dùng Osimertinib
- Nếu (-) → chuyển điều trị toàn thân khác (hoá trị, hoá miễn dịch, thuốc kháng sinh mạch) hoặc tham gia thử nghiệm lâm sàng

(2) Nếu bệnh nhân đã dùng osimertinib bước một:

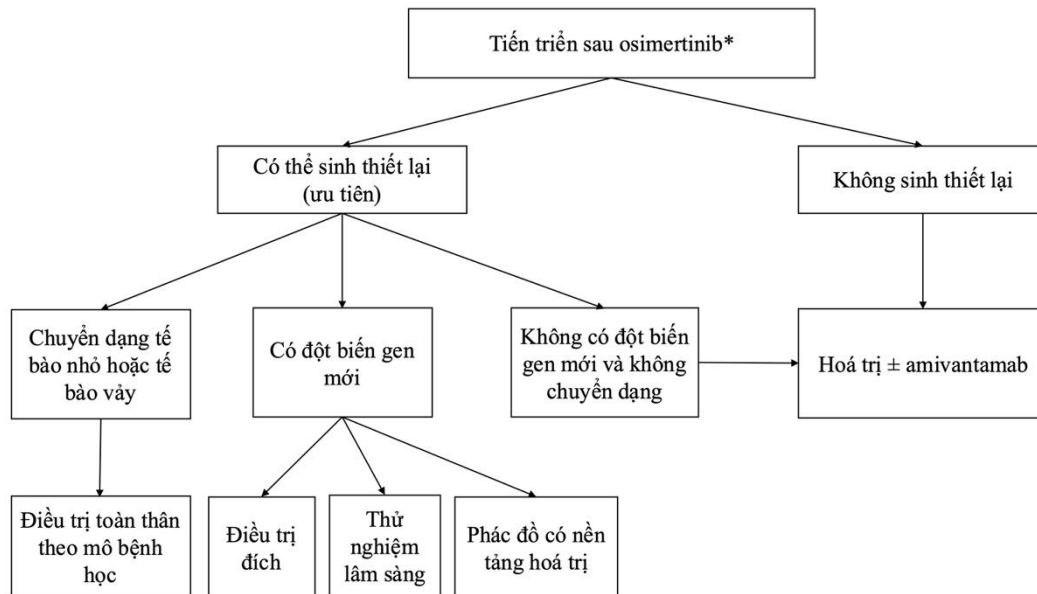
- Sinh thiết, xét nghiệm lại gen tìm cơ chế kháng thuốc.
- Điều trị theo cơ chế kháng thuốc nếu có.
- Tham gia thử nghiệm lâm sàng hoặc chuyển điều trị toàn thân: Amivantamab + hóa trị Pemetrexed-Platinum cho UTBM không vảy. Hóa trị bộ đôi Platinum, có thể kết hợp thuốc kháng tăng sinh mạch và thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch tùy từng trường hợp cụ thể).

(3) Điều trị bước sau, khi đã thất bại với TKI và hóa chất bộ đôi platinum: Datopotamab deruxtecan-dlnk là phức hợp kháng thể - thuốc (Antibody-Drug Conjugate (ADC)) đã được FDA phê duyệt điều trị cho các bệnh nhân trong tình huống này.

Sơ đồ 12: xử trí khi tiến triển với TKI thế hệ I, II



Sơ đồ 13: xử trí khi tiến triển với osimertinib



*Ưu tiên điều trị tại vùng trong trường hợp bệnh tiến triển hạn chế và vị trí tiến triển phù hợp cho điều trị tại vùng

b) Bệnh nhân có tái sắp xếp *ALK*:

- Điều trị bước một: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Lorlatinib.

Nếu không tiếp cận được *ALK* TKI thế hệ 2–3, có thể cân nhắc điều trị Crizotinib.

- Khi tiến triển:

+ Tiến triển trong hệ thần kinh trung ương hoặc tiến triển khu trú (oligo-progression): Xạ phẫu SRS hoặc xạ trị toàn não/ điều trị tại chỗ (xạ định vị thân hoặc phẫu thuật tùy vị trí oligo) → tiếp tục TKI hoặc chuyển TKI thế hệ sau.

+ Tiến triển toàn thân:

Nếu đang dùng *ALK* TKI thế hệ 2 → chuyển Lorlatinib, nếu đang dùng *ALK* TKI thế hệ 1 có thể chuyển sang *ALK* thế hệ 2 hoặc Lorlatinib

Nếu đã dùng Lorlatinib → chuyển điều trị hóa chất, có thể kết hợp thuốc ức chế tăng sinh mạch nếu phù hợp

c) Dung hợp gen *ROS1*

- Điều trị bước một ưu tiên: Entrectinib, Crizotinib

Lựa chọn khác:

+ Repotrectinib

+ Lorlatinib (ưu tiên sau kháng Crizotinib)

+ Ceritinib.

- Khi tiến triển

+ Sau Crizotinib: ưu tiên Repotrectinib, hoặc Lorlatinib, hoặc Entrectinib (nếu chưa dùng).

+ Sau Entrectinib: Repotrectinib hoặc Lorlatinib.

+ Sau Repotrectinib/Lorlatinib: chuyển sang hóa trị.

d) Đột biến *BRAF V600E*

- Điều trị bước một ưu tiên: Encorafenib + Binimetinib hoặc Dabrafenib + Trametinib.

Khi tiến triển: Chuyển hóa trị và/hoặc liệu pháp miễn dịch.

- Điều trị bước sau: Encorafenib + Binimetinib được khuyến cáo cho các bệnh nhân chưa điều trị thuốc đích trước đó.

e) Đột biến *MET skipping exon 14*

- Điều trị bước một ưu tiên: Capmatinib, Tepotinib

Lựa chọn khác: Savolitinib, Crizotinib

- Khi tiến triển: Chuyển hóa trị và/hoặc liệu pháp miễn dịch

f) Dung hợp gen *RET*

- Điều trị bước một ưu tiên: Selpercatinib, Pralsetinib

- Khi tiến triển: Chuyển hóa trị và/hoặc liệu pháp miễn dịch

g) Dung hợp gen *NTRK*

- Điều trị bước một: Larotrectinib, Entrectinib

- Khi tiến triển: Chuyển hóa trị và/hoặc liệu pháp miễn dịch

h) Đột biến *KRAS G12C*

- Điều trị từ bước 1 như đối với bệnh nhân không có đột biến gen nhắm đích

- Điều trị bước 2 sau thất bại với phác đồ hóa chất nền tảng platinum

+ Sotorasib

+ Adagrasib

i) Đột biến *HER2* hoặc bộc lộ quá mức *HER2*

*Đột biến *HER2*:

- Điều trị từ bước 1 như đối với bệnh nhân không có đột biến gen nhắm đích

- Điều trị bước 2 sau thất bại với phác đồ hóa chất nền tảng platinum

+ Lựa chọn ưu tiên: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DxD) hoặc Zongertinib hoặc Sevabertinib

+ Lựa chọn thay thế: Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)

*Bộc lộ quá mức *HER2*:

- Điều trị bước 2: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (T-DxD)

j) Dung hợp gen *NRG1*

- Điều trị từ bước 1 như đối với bệnh nhân không có đột biến gen nhắm đích

- Điều trị bước 2: Zenocutuzumab

k) Bệnh nhân không có các đột biến nhắm đích và có thể trạng PS 0-2:

**Điều trị bệnh nhân UTPKTBN không phải tế bào vảy (UTBM tuyến, tế bào lớn hoặc NOS)*

1) Trường hợp PD-L1 $\geq 50\%$:

- Lựa chọn ưu tiên:

+ Miễn dịch đơn trị: Pembrolizumab, Cemiplimab-rwlc, Atezolizumab

+ Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin)

+ Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin)

- Khuyến nghị khác:

+ Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel.

+ Carboplatin + Nab-paclitaxel (Paclitaxel gắn albumin) + Atezolizumab

+ Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin)

+ Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin)

+ Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin)

+ Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn albumin

+ Tremelimumab-actl + Durvalumab + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin) + Pemetrexed

Lựa chọn thay thế có thể: Nivolumab + Ipilimumab.

2) Trường hợp PD-L1 1–49%

- Lựa chọn ưu tiên:

+ Pembrolizumab + Platinum + Pemetrexed

+ Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum

- Khuyến nghị khác:

+ Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum

+ Atezolizumab + Carboplatin + Nab-paclitaxel (Paclitaxel gắn Albumin)

+ Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel

+ Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin)

+ Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin

+ Tremelimumab-actl, theo sau bởi duy trì Durvalumab ± Pemetrexed

- Điều trị thay thế có thể: Pembrolizumab đơn trị có thể được chỉ định nếu bệnh nhân không phù hợp với điều trị kết hợp hóa chất.

3) Trường hợp PD-L1 < 1% hoặc không làm được xét nghiệm

- Lựa chọn ưu tiên:

+ Pembrolizumab + Platinum + Pemetrexed

+ Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum

- Khuyến nghị khác:

- + Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel
- + Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin
- + Nivolumab + Ipilimumab
- + Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Platinum
- + Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum
- + Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum
- + Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin
- + Tremelimumab-actl + Durvalumab + Pemetrexed + Platinum

**Điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy*

1) Trường hợp PD-L1 $\geq 50\%$

- Lựa chọn ưu tiên:

- + Pembrolizumab đơn trị
- + Cemiplimab đơn trị
- + Atezolizumab đơn trị
- + Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel/ Nab-paclitaxel
- + Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum

- Khuyến nghị khác:

- + Nivolumab + Ipilimumab + Paclitaxel + Platinum
- + Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin
- + Tremelimumab-actl + Durvalumab + Gemcitabine+ Platinum
- + Điều trị thay thế nếu có thể: Nivolumab + Ipilimumab

2) Trường hợp PD-L1 1–49%

- Lựa chọn ưu tiên:

- + Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel/ Nab-paclitaxel
- + Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum

- Khuyến nghị khác:

- + Nivolumab + Ipilimumab + Paclitaxel + Carboplatin
- + Nivolumab + Ipilimumab
- + Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin
- + Tremelimumab-actl + Durvalumab + Gemcitabine+ Platinum
- + Tremelimumab-actl, theo sau duy trì Durvalumab

- Điều trị thay thế nếu có thể: Pembrolizumab đơn trị có thể được chỉ định nếu bệnh nhân không phù hợp với điều trị kết hợp hóa chất.

3) Trường hợp PD-L1 < 1% hoặc không rõ

- Phác đồ ưu tiên:

+ Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel/ Nab-paclitaxel

+ Pembrolizumab + Carboplatin + Nab-paclitaxel

+ Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum

- Khuyến nghị khác:

+ Nivolumab + Ipilimumab

+ Nivolumab + Ipilimumab + Paclitaxel + Carboplatin

+ Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin

+ Tremelimumab-actl + Durvalumab + Gemcitabine+ Platinum

- Nếu bệnh nhân chống chỉ định miễn dịch hoặc không tiếp cận được điều trị miễn dịch: Hóa trị bộ đôi nền tảng Platinum, cân nhắc kết hợp với Bevacizumab.

- Lưu ý: Nhóm tế bào vảy không sử dụng Pemetrexed, Bevacizumab.

- Nhóm không tế bào vảy cân nhắc phối hợp thêm Bevacizumab với hóa trị theo các yếu tố lâm sàng và hình ảnh như: u ở vị trí ngoại biên, không triệu chứng ho ra máu, không hình ảnh phá hủy hàng trung tâm, không xâm lấn mạch máu lớn.

1) Điều trị bệnh tái phát – di căn ở bệnh nhân tuổi cao, thể trạng kém.

Ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tái phát/di căn có thể trạng kém (ECOG PS >2), mục tiêu điều trị chủ yếu là giảm triệu chứng, cải thiện chất lượng sống và cân nhắc kéo dài thời gian sống còn, dựa trên khả năng dung nạp của từng bệnh nhân. Lựa chọn điều trị cần cá thể hóa, ưu tiên các phác đồ ít độc tính, tránh các phối hợp gây độc cao. Các phác đồ có thể sử dụng:

- Điều trị đích theo các đột biến dẫn đường.

- Hoá trị đơn trị:

+ Vinorelbine đường tĩnh mạch hoặc uống. Nghiên cứu Tempo Lung cho thấy phác đồ Vinorelbine metronomic kéo dài thời gian PFS không độc tính độ 4 trở lên so với phác đồ Vinorelbine tiêu chuẩn trên nhóm bệnh nhân không phù hợp với hóa chất bộ đôi Platinum bước 1.

+ Gemcitabine.

+ Docetaxel liều giảm hoặc lịch dùng hàng tuần.

+ Paclitaxel/ Nab-paclitaxel hàng tuần.

+ Pemetrexed (chỉ dùng cho UTPKTBN không vảy).

Khuyến cáo ưu tiên các phác đồ ít độc tính, dùng liều giảm 20–30% hoặc chuyển sang phác đồ hàng tuần, tùy đánh giá dung nạp.

- Miễn dịch đơn trị: có thể được điều trị trên các bệnh nhân tuổi cao, thể trạng yếu, cân nhắc theo trường hợp cụ thể.

m) Điều trị duy trì

Điều trị duy trì trong UTPKTBN được áp dụng sau khi bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định sau điều trị bước một nhằm kéo dài thời gian kiểm soát bệnh và cải thiện sống còn. Điều trị duy trì có thể bao gồm duy trì tiếp tục một thuốc trong phác đồ ban đầu (continuation maintenance) hoặc chuyển sang một thuốc khác có cơ chế tác dụng phù hợp (switch maintenance). Các thuốc thường được sử dụng bao gồm liệu pháp miễn dịch, thuốc hóa trị, thuốc nhắm trúng đích tùy theo đặc điểm sinh học phân tử và phác đồ điều trị trước đó. Các phác đồ điều trị duy trì cụ thể được trình bày trong phần phụ lục.

n) Điều trị sau tiến triển bước 1 (bước 2 trở đi)

- Nếu bước một chỉ dùng hóa trị:

+ Liệu pháp miễn dịch đơn trị (Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab...).

+ Hóa trị bước hai (Docetaxel ± Ramucirumab, Pemetrexed, Gemcitabine, Vinorelbine...).

- Nếu đã dùng hóa miễn dịch:

+ Hóa trị bước hai (Docetaxel ± Ramucirumab, Pemetrexed, Gemcitabine, Vinorelbine...).

+ Khuyến khích tham gia thử nghiệm lâm sàng khi có thể.

4.3.4. Điều trị các tình huống đặc biệt:

a) Di căn xương: xử trí bao gồm:

- Điều trị đặc hiệu toàn thân.

- Điều trị triệu chứng: Acid Zoledronic 4mg truyền tĩnh mạch mỗi 3-4 tuần hoặc denosumab mỗi 4 tuần.

- Điều trị tăng cường tại chỗ: xạ trị tại chỗ hoặc dược chất phóng xạ toàn thân.

- Các biện pháp phẫu thuật thần kinh, chỉnh hình nhằm cố định xương hoặc giải áp chèn ép tủy...

b) Di căn não: xử trí bao gồm:

- Điều trị đặc hiệu toàn thân.

- Điều trị triệu chứng: chống phù não (Dexamethason, Synacthen, Mannitol, Bevacizumab...), chống động kinh, rối loạn tâm thần, ...

- Điều trị tại chỗ tại vùng:

+ Phẫu thuật lấy u não trong trường hợp bệnh nhân có hiệu ứng khối. Ngoài ra, phẫu thuật có vai trò sinh thiết u não làm giải phẫu bệnh nếu không có vị trí thuận lợi ở cơ quan khác để đạt kết quả mô bệnh học.

+ Xạ phẫu u não: là phương pháp được ưu tiên hiện nay trong điều trị di căn não hạn chế của UTPKTBN.

+ Xạ trị toàn bộ não: được chỉ định trong trường hợp di căn não nhiều ổ. Xạ toàn bộ não có thể kết hợp với xạ phẫu nếu khối di căn não lớn và nhiều ổ.

c) Tràn dịch màng phổi, màng tim: chọc dịch màng phổi, màng tim hoặc nội soi lồng ngực nếu chọc dịch không xác định được. Nếu có di căn dịch màng phổi, màng tim: có thể sử dụng các liệu pháp tại chỗ (gây dính màng phổi, đặt catheter dẫn lưu, mở cửa sổ màng tim...) kết hợp với điều trị toàn thân.

d) Di căn các vị trí khác đơn độc hoặc di căn hạn chế: có thể kết hợp điều trị toàn thân với điều trị tại chỗ, tại vùng (xạ trị SBRT, đốt sóng cao tần, phẫu thuật,...).

e) Ung thư phổi đa ổ:

- Tổn thương trong lồng ngực: trường hợp hạch N0-1, có thể theo dõi nếu tổn thương ổn định hoặc phát triển rất chậm, hoặc điều trị phẫu thuật cắt bỏ u bảo tồn nhu mô. Nếu không thích hợp điều trị triệt căn tại vùng có thể điều trị toàn thân, có hoặc không điều trị giảm nhẹ tại vùng. Trường hợp có hạch N2-3, điều trị như giai đoạn tiến xa, di căn.

- Tổn thương ngoài lồng ngực: điều trị giai đoạn tiến xa, di căn.

f) Chèn ép tĩnh mạch chủ trên: Điều trị tại vùng (đặt stent tĩnh mạch chủ trên/xạ trị giảm chèn ép) kết hợp điều trị đặc hiệu.

g) Ho máu nặng: điều trị tại vùng (xạ trị, liệu pháp điện quang, laser, nút mạch hoặc phẫu thuật kết hợp với điều trị đặc hiệu toàn thân).

h) Di căn tuyến thượng thận: xử trí bao gồm:

- Điều trị toàn thân.

- Điều trị tăng cường tại chỗ: Xạ SBRT hoặc phẫu thuật trong từng trường hợp cụ thể di căn đơn độc và có đáp ứng sau điều trị toàn thân.

i) Tắc nghẽn đường thở do u/hạch chèn ép: Đặt stent khí phế quản nếu u chèn ép khí - phế quản gốc và xạ trị giảm chèn ép.

Trong một số trường hợp đặc biệt không thể có giải phẫu bệnh do tình trạng bệnh nhân: Chèn ép tĩnh mạch chủ trên, chèn ép khí phế quản, di căn não vẫn có thể chỉ định xạ trị sau khi hội chẩn đa chuyên khoa (MDT).

4.4. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Tình trạng tái phát là một trong những đặc điểm của bệnh lý ung thư nói chung, nên việc theo dõi sau khi kết thúc điều trị là cần thiết cho mọi đối tượng bệnh nhân. Đối với bệnh nhân giai đoạn muộn, việc theo dõi là cá thể hóa cho từng người bệnh.

Mục đích của theo dõi là xử trí các biến chứng liên quan đến điều trị, phát hiện các dấu hiệu bệnh tái phát, di căn và sự xuất hiện của tổn thương mới.

Lịch trình theo dõi và xét nghiệm đánh giá thay đổi tùy theo bệnh cảnh lâm sàng.

4.1. Giai đoạn sớm:

- Lịch trình: mỗi 2 tháng/1 lần trong năm đầu, mỗi 3 tháng/lần trong 2 năm sau, mỗi 6 tháng/lần từ năm thứ tư hoặc khi có diễn biến lâm sàng theo chỉ định của bác sĩ.

- Phương tiện đánh giá: hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm máu cơ bản, chỉ điểm u, X-quang, chụp cắt lớp vi tính, siêu âm, MRI não,...

4.2. Giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng:

• Lịch trình: mỗi 2 tháng/lần năm đầu, mỗi 3 tháng/lần trong các năm sau hoặc khi có diễn biến lâm sàng theo chỉ định của bác sĩ.

• Phương tiện đánh giá: hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm máu cơ bản, chỉ điểm u, X-quang, chụp cắt lớp vi tính,...

4.3. Giai đoạn tiến xa, di căn: theo dõi bệnh tiến triển, di căn mới và xử trí các tác dụng phụ của điều trị (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích).

- Do tính chất của việc điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa, di căn là điều trị duy trì, kéo dài, nên việc theo dõi trên thực hành lâm sàng thường sau mỗi 2-3 đợt điều trị. Có thể cá thể hóa cho các bệnh nhân nguy cơ cao hoặc khi có diễn biến lâm sàng theo chỉ định của bác sĩ.

• Phương tiện đánh giá: khám lâm sàng, xét nghiệm máu cơ bản, marker ung thư, chụp cắt lớp vi tính, MRI sọ não (nếu có triệu chứng gợi ý hoặc di căn não)...

5. TIÊN LƯỢNG

- Giai đoạn: yếu tố tiên lượng quan trọng nhất.

- Các yếu tố khác ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh:

+ Chỉ số toàn trạng: có ý nghĩa rất quan trọng trong giai đoạn tiến xa.

+ Tuổi và các bệnh đồng mắc.

+ Gánh nặng di căn.

+ Loại mô bệnh học:

- Carcinoma tuyến thường tiên lượng tốt hơn Carcinoma vảy ở 1 số bối cảnh điều trị.
- Ung thư biểu mô kém biệt hóa/không biệt hóa: tiên lượng xấu.

- Một số yếu tố tiên lượng xấu: sụt cân (>10% trọng lượng cơ thể trong vòng 3 tháng), bạch cầu hạt tăng cao

- Yếu tố sinh học phân tử: Tiên lượng tốt nếu bệnh nhân có các đột biến gen có chỉ định điều trị nhắm trúng đích như *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF V600E*,...

6. TÀM SOÁT VÀ DỰ PHÒNG

6.1. Tầm soát:

Chụp cắt lớp vi tính liều thấp có thể được sử dụng để tầm soát phát hiện sớm các tổn thương nhỏ ở phổi trên đối tượng người có nguy cơ cao mắc ung thư phổi. Việc sàng lọc chụp cắt lớp liều thấp hằng năm thông qua các chương trình sàng lọc được khuyến nghị cho những người có nguy cơ cao bao gồm tuổi và tiền sử hút thuốc. Có thể cân nhắc các yếu tố nguy cơ khác như: tiếp xúc radon, phơi nhiễm môi trường và nghề nghiệp, tiền sử ung thư trước đó, tiền sử gia đình có người thân (bậc 1) mắc ung thư phổi, tiền sử mắc COPD hoặc bệnh xơ phổi, hút thuốc lá thụ động (tham khảo PLCOm2012 Lung Cancer Risk Calculator).

6.2. Dự phòng:

Biện pháp phòng ngừa hữu hiệu nhất là phòng chống tác hại của thuốc lá. Bệnh nhân UTPKTBN nên được hỗ trợ tối ưu để cai thuốc lá, bao gồm tư vấn và các kỹ thuật thay đổi hành vi cũng như liệu pháp dược lý, để tối ưu hóa kết quả điều trị và giảm nguy cơ mắc các bệnh ác tính trong tương lai. Tư vấn di truyền có thể cân nhắc cho các trường hợp người có tiền sử gia đình có người thân (bậc 1) mắc ung thư phổi.

Tài liệu tham khảo

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Bộ Y tế, 2018.
2. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
3. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 12th Edition
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2026)
5. Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025;36(11):1245-1262.
6. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. Radiology. 2011;258(2):351-369.
7. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update | Journal of Clinical Oncology.nsl.pdf.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

8. Wu Q, Gao W, Zhu J, Wang Q, Zhang W. [Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy versus Surgery for the Treatment of Early Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi Chin J Lung Cancer. 2020;23(12):1066-1072.
9. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ESMO Guidelines Committee et al. Annals of Oncology, Volume 34, Issue 4, 358 - 376.
10. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ESMO Guidelines Committee et al. Annals of Oncology, Volume 34, Issue 4, 339 – 357
11. Dwight H. Owen et al. Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2025.1. J Clin Oncol 43, e45-e58(2025).
12. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., & Yatabe, Y. (2015). WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart (4th ed.).
13. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., & Yatabe, Y. (2021). WHO classification of tumours: Thoracic tumours (5th ed.).
14. Travis WD, Dacic S, Wistuba I et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. J Thorac Oncol. 2020 May;15(5):709-740
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lung Cancer Screening (Version 1.2026).

PHỤ LỤC:

CÁC PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

1. Hóa trị tân bổ trợ hoặc bổ trợ:

- Cisplatin 50 mg/m² ngày 1 và 8, Vinorelbine 25 mg/m² ngày 1,8, 15, 22; chu kỳ mỗi 28 ngày x 4 chu kỳ.
- Cisplatin 100 mg/m² ngày 1, Vinorelbine 30 mg/m² ngày 1,8, 15, 22; chu kỳ mỗi 28 ngày x 4 chu kỳ.
- Cisplatin 75-80 mg/m² ngày 1, Vinorelbine 25-30 mg/m² ngày 1+8, chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ.
- Cisplatin 100 mg/m² ngày 1, Etoposide 100 mg/m² ngày 1-3; chu kỳ mỗi 28 ngày x 4 chu kỳ.
- Cisplatin 75 mg/m² ngày 1, Gemcitabine 1250 mg/m² ngày 1, 8; chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ.

- Cisplatin 75 mg/m² ngày 1, Docetaxel 75 mg/m² ngày 1; chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ.
- Cisplatin 75 mg/m² ngày 1, Pemetrexed 500 mg/m² ngày 1; chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ (không phải tế bào vảy).

Các phối hợp thay thế cho bệnh nhân dung nạp kém cisplatin:

- Carboplatin AUC 6 ngày 1, Paclitaxel 200 mg/m² ngày 1, chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ.
- Carboplatin AUC 5 ngày 1, Gemcitabine 1000 mg/m² ngày 1, 8; chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ.
- Carboplatin AUC 5 ngày 1, Pemetrexed 500 mg/m² ngày 1, chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ (không phải tế bào vảy).

Điều trị hỗ trợ bệnh nhân có đột biến gen dẫn đường

- Osimertinib 80 mg uống 1 lần/ ngày, liên tục 36 tháng; áp dụng cho bệnh nhân UTPKTBN có đột biến *EGFR* mất đoạn exon 19 hoặc *L858R*, giai đoạn IB–IIIA sau phẫu thuật ± hóa chất hỗ trợ.
- Alectinib 600 mg uống 2 lần/ ngày, liên tục 24 tháng; áp dụng cho bệnh nhân UTPKTBN có tái sắp xếp gen *ALK*, u ≥4 cm hoặc có di căn hạch, giai đoạn IB–IIIA sau phẫu thuật.

Điều trị hỗ trợ bệnh nhân không có đột biến gen dẫn đường, phù hợp điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch

- Atezolizumab 1200 mg truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần, tối đa 16 chu kỳ (1 năm); áp dụng cho bệnh nhân UTPKTBN có u ≥4 cm hoặc có di căn hạch, giai đoạn II–IIIA, đã điều trị hóa chất hỗ trợ, PD-L1 ≥1%, không có đột biến *EGFR* hoặc *ALK*.
 - Pembrolizumab 200 mg mỗi 3 tuần hoặc 400 mg mỗi 6 tuần, truyền tĩnh mạch, tối đa 1 năm; áp dụng cho bệnh nhân UTPKTBN có u ≥4 cm hoặc có di căn hạch, giai đoạn IB–IIIA, đã điều trị hóa chất hỗ trợ, không có đột biến *EGFR* hoặc *ALK*.
- (Trường hợp đã điều trị hóa trị tân hỗ trợ phối hợp Pembrolizumab: điều trị hỗ trợ tối đa 39 tuần).

2. Hóa chất kết hợp miễn dịch điều trị tân hỗ trợ

- Nivolumab 360 mg + hóa trị bộ đôi nền tảng Platinum, mỗi 3 tuần x tối đa 4 chu kỳ; có thể tiếp tục nivolumab đơn trị như điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.
- Pembrolizumab 200 mg + hóa trị bộ đôi nền tảng Platinum, mỗi 3 tuần x 4 chu kỳ; sau đó tiếp tục pembrolizumab đơn trị như điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.
- Durvalumab 1500 mg + hóa trị bộ đôi nền tảng Platinum, mỗi 3 tuần x 4 chu kỳ; sau đó tiếp tục Durvalumab đơn trị như điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật.
- Các lựa chọn hóa trị bộ đôi nền tảng Platinum bao gồm:
 - + Cisplatin 75 mg/m² ngày 1 + Pemetrexed 500 mg/m² ngày 1 (mô học không tế bào vảy).

+ Cisplatin 75 mg/m² ngày 1 + Gemcitabine 1000 mg/m² hoặc 1250 mg/m² ngày 1 và 8 (mô học tế bào vảy).

+ Cisplatin 75 mg/m² ngày 1 + Paclitaxel 175 mg/m² hoặc 200 mg/m² ngày 1 (mọi loại mô học).

+ Carboplatin AUC 5 hoặc AUC 6 ngày 1 + Paclitaxel 175 mg/m² hoặc 200 mg/m² ngày 1 (mọi loại mô học).

+ Carboplatin AUC 5 hoặc AUC 6 ngày 1 + Pemetrexed 500 mg/m² ngày 1 (mô học không tế bào vảy).

+ Carboplatin AUC 5 hoặc AUC 6 ngày 1 + Gemcitabine 1000 mg/m² hoặc 1250 mg/m² ngày 1 và 8 (mô học tế bào vảy).

3. Hóa xạ trị đồng thời

- Cisplatin 50 mg/m² ngày 1, 8, 29 và 36; Etoposide 50 mg/m² ngày 1-5, 29-33; phối hợp đồng thời với xạ trị.

- Cisplatin 100 mg/m² ngày 1 và 29; Vinblastine 5 mg/m²/tuần x 5; phối hợp đồng thời với xạ trị.

- Carboplatin AUC 5 ngày 1; Pemetrexed 500 mg/m² ngày 1; chu kỳ mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ; phối hợp đồng thời với xạ trị (không tế bào vảy).

- Cisplatin 75 mg/m² ngày 1; Pemetrexed 500 mg/m² ngày 1; chu kỳ mỗi 21 ngày x 3 chu kỳ; phối hợp đồng thời với xạ trị (không tế bào vảy). (± duy trì thêm 4 chu kỳ Pemetrexed 500 mg/m²).

- Paclitaxel 45-50 mg/m² mỗi tuần, Carboplatin AUC 2, phối hợp đồng thời với xạ trị (không tế bào vảy) (± duy trì thêm 2 chu kỳ Paclitaxel 200 mg/m² và Carboplatin AUC 6).

- Cisplatin 75-80 mg/m² ngày 1, Vinorelbine 20-25 mg/m² ngày 1 và 8 (hoặc 40-60 mg/m² uống ngày 1 và 8), phối hợp đồng thời với xạ trị, chu kỳ 28 ngày x 2 chu kỳ (± điều trị 2 chu kỳ trước hóa xạ trị đồng thời)

4. Điều trị củng cố sau hóa xạ trị đồng thời (giai đoạn III, không tiến triển bệnh sau 2 chu kỳ hóa xạ trị)

- Durvalumab 10 mg/kg IV mỗi 2 tuần hoặc 1500 mg mỗi 4 tuần (với bệnh nhân có cân nặng ≥30 kg) trong 12 tháng.

- Osimertinib 80 mg hằng ngày đến khi bệnh tiến triển với bệnh nhân có đột biến gen EGFR mất đoạn Exon 19 hoặc L858R.

5. Điều trị toàn thân giai đoạn tiến xa

5.1. Điều trị theo các đích đặc hiệu

	Bước một	Bước sau
<i>Đột biến EGFR dạng hoạt động</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Osimertinib - Osimertinib + Pemetrexed-Platinum - Amivantamab + Lazertinib - Afatinib - Gefitinib - Erlotinib - Erlotinib + Bevacizumab - Erlotinib + Ramucizumab - Dacomitinib - Lazertinib 	<ul style="list-style-type: none"> - Osimertinib (sau kháng TKI thế hệ I và II) - Carboplatin/pemetrexed + Amivantamab (UTBM không vảy) - Datopotamab deruxtecandlnk (UTBM không vảy) - Lazertinib + Amivantamab
<i>Đột biến EGFR Insertion 20</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Carboplatin/pemetrexed+ Amivantamab (UTBM không vảy) 	<ul style="list-style-type: none"> - Amivantamab - Sunvozertinib - Datopotamab deruxtecandlnk (UTBM không vảy)
<i>Tái sắp xếp ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Alectinib - Brigatinib - Ceritinib - Lorlatinib - Crizotinib - Ensartinib 	<ul style="list-style-type: none"> - Alectinib - Brigatinib - Ceritinib (Sau kháng Crizotinib) - Lorlatinib - Ensartinib
<i>Dung hợp gen ROS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Entrectinib - Repotrectinib - Lorlatinib - Crizotinib - Ceritinib - Talectrectinib 	<ul style="list-style-type: none"> - Repotrectinib - Lorlatinib - Entrectinib - Talectrectinib
<i>Đột biến V600E</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib + Trametinib - Encorafenib + Binimetinib - Dabrafenib - Vemurafenib 	<ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib + Trametinib - Encorafenib + Binimetinib

<i>Đột biến MET skipping exon 14</i>	- Capmatinib - Tepotinib - Savolitinib - Crizotinib	- Capmatinib - Tepotinib - Savolitinib - Crizotinib
<i>Dung hợp gen RET</i>	- Selpercatinib - Pralsetinib	- Cabozantinib
<i>Dung hợp gen NTRK</i>	- Larotrectinib - Entrectinib - Repotrectinib	- Larotrectinib - Entrectinib - Repotrectinib
<i>Đột biến KRAS G12C</i>		- Sotorasib - Adagrasib
<i>Đột biến HER2</i>		- Fam-trastuzumab deruxtecan- nxki - Ado-trastuzumab emtansine - Zongertinib - Sevabertinib
<i>Bộ lộ quá mức HER2</i>		- Fam-trastuzumab deruxtecan- nxki
<i>Dung hợp gen NRG1</i>		- Zenocutuzumab-zbco

5.2. Điều trị cho bệnh nhân phù hợp điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch

Điều trị bước 1 PD-L1 ≥ 50% (PS 0-2)	
Ung thư biểu mô tuyến, tế bào lớn, UTPKTBN típ NOS	Ung thư biểu mô vảy
Ưu tiên - Pembrolizumab - Cemiplimab-rwlc - Atezolizumab - Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin) - Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinium (Carboplatin hoặc Cisplatin) Khuyến nghị khác	Ưu tiên - Pembrolizumab - Cemiplimab-rwlc - Atezolizumab - Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel/ Nab-paclitaxel - Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum Khuyến nghị khác - Nivolumab + Ipilimumab + Paclitaxel + Platinum

<ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel - Carboplatin + Nab-paclitaxel (Paclitaxel gắn albumin) + Atezolizumab - Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin) - Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin) - Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin) - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn albumin - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin) + Pemetrexed <p>Lựa chọn thay thế có thể</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab + Ipilimumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Gemcitabine+ Platinum <p>Lựa chọn thay thế nếu có thể</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab + Ipilimumab
<p>Điều trị bước 1 PD-L1 1-49 % (PS 0-2)</p>	
<p>Ưu tiên</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + Platinum + Pemetrexed - Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum <p>Khuyến nghị khác</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum - Atezolizumab + Carboplatin + Nab-paclitaxel (Paclitaxel gắn Albumin) - Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel - Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Platinum (Carboplatin hoặc Cisplatin) - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin - Tremelimumab-actl, theo sau bởi duy trì Durvalumab ± Pemetrexed 	<p>Ưu tiên</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel/ Nab-paclitaxel - Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum <p>Khuyến nghị khác</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab + Ipilimumab + Paclitaxel + Carboplatin - Nivolumab + Ipilimumab - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Gemcitabine+ Platinum - Tremelimumab-actl, theo sau duy trì Duvalumab

<p>Lựa chọn thay thế có thể</p> <p>- Pembrolizumab đơn trị có thể được chỉ định nếu bệnh nhân không phù hợp với điều trị kết hợp hóa chất.</p>	<p>Lựa chọn thay thế nếu có thể</p> <p>Pembrolizumab đơn trị có thể được chỉ định nếu bệnh nhân không phù hợp với điều trị kết hợp hóa chất.</p>
<p>Điều trị bước 1 PD-L1 <1% hoặc không rõ (PS 0-2)</p>	
<p>Ưu tiên</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + Platinum + Pemetrexed - Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum <p>Khuyến nghị khác</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel - Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin - Nivolumab + Ipilimumab - Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed + Platinum - Cemiplimab-rwlc + Pemetrexed + Platinum - Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Pemetrexed + Platinum 	<p>Ưu tiên</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel/ Nab-paclitaxel - Pembrolizumab + Carboplatin + Nab-paclitaxel - Cemiplimab-rwlc + Paclitaxel + Platinum <p>Khuyến nghị khác</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab + Ipilimumab - Nivolumab + Ipilimumab + Paclitaxel + Carboplatin - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel gắn Albumin - Tremelimumab-actl + Durvalumab + Gemcitabine+ Platinum

* Atezolizumab điều trị bước 1 UTPKTBN không phù hợp với hoá trị chứa platinum và không có đột biến EGFR hoặc ALK bao gồm giai đoạn tiến triển tại chỗ, không thể phẫu thuật, không thể hoá xạ triệt căn hoặc giai đoạn di căn.

5.3. Hóa trị

<p>Ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô tít NOS (thể trạng tốt)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab/Carboplatin/Paclitaxel • Bevacizumab/Carboplatin/Pemetrexed • Bevacizumab/Cisplatin/Pemetrexed • Carboplatin/Albumin-bound Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Pemetrexed • Cisplatin/Docetaxel • Cisplatin/Etoposide • Cisplatin/Gemcitabine

<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Docetaxel • Carboplatin/Etoposide • Carboplatin/Gemcitabine • Carboplatin/Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Paclitaxel • Cisplatin/Pemetrexed • Gemcitabine/Docetaxel • Gemcitabine/Vinorelbine
Ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô tıp NOS (thể trạng kém)	
<ul style="list-style-type: none"> • Albumin-bound Paclitaxel • Carboplatin/Albumin-bound Paclitaxel • Carboplatin/Docetaxel • Carboplatin/Etoposide • Carboplatin/Gemcitabine • Carboplatin/Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Pemetrexed • Docetaxel • Gemcitabine • Gemcitabine/Docetaxel • Gemcitabine/Vinorelbine • Vinorelbine phác đồ tiêu chuẩn hoặc phác đồ metronomic • Pemetrexed
Ung thư biểu mô tế bào vảy (thể trạng tốt)	
<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/Albumin-bound Paclitaxel • Carboplatin/Docetaxel • Carboplatin/Gemcitabine • Carboplatin/Paclitaxel • Cisplatin/Docetaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Etoposide • Cisplatin/Gemcitabine • Cisplatin/Paclitaxel • Gemcitabine/Docetaxel • Gemcitabine/Vinorelbine
Ung thư biểu mô tế bào vảy (thể trạng kém)	
<ul style="list-style-type: none"> • Albumin-bound Paclitaxel • Carboplatin/Albumin-bound Paclitaxel • Carboplatin/Docetaxel • Carboplatin/Etoposide • Carboplatin/Gemcitabine • Carboplatin/Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel • Gemcitabine • Gemcitabine/Docetaxel • Gemcitabine/Vinorelbine • Paclitaxel • Vinorelbine phác đồ tiêu chuẩn hoặc phác đồ metronomic

5.4. Điều trị duy trì

Ung thư biểu mô tuyến, tế bào lớn, UTPKTBN tıp NOS	Ung thư biểu mô vảy
- Bevacizumab	- Pembrolizumab

<ul style="list-style-type: none">- Pemetrexed- Pemetrexed + bevacizumab- Pemetrexed + pembrolizumab- Atezolizumab + bevacizumab- Ipilimumab + nivolumab- Atezolizumab- Gemcitabine- Cemiplimab-rwlc- Gemcitabine- Pemetrexed + Cemiplimab-rwlc- Durvalumab- Pemetrexed + durvalumab	<ul style="list-style-type: none">- Ipilimumab + nivolumab- Gemcitabine- Cemiplimab-rwlc- Durvalumab
---	---