

NGHIÊN CỨU PHÂN TYP MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN EGFR TRÊN SINH THIẾT CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Nguyễn Mạnh Hùng¹, Nguyễn Thùy Linh¹, Trương Đình Tiến¹,
Đặng Sơn Tùng¹, Vũ Văn Túc¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chẩn đoán typ mô bệnh học ung thư phổi (UTP) với những mẫu sinh thiết nhỏ gặp rất nhiều khó khăn vì hình thái cấu trúc u thường không rõ ràng trên tiêu bản nhuộm H.E. Do đó cần thiết có sự nghiên cứu sâu hơn về đặc điểm hóa mô miễn dịch (HMMD) và đột biến gen EGFR từ đó có chẩn đoán xác định typ mô bệnh học, phản ánh được tiên lượng bệnh và chỉ định điều trị trong ung thư phổi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 80 bệnh nhân được chẩn đoán UTP trên sinh thiết phế quản và chọc hút xuyên thành ngực làm khối tế bào (cell block) tại khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Quân Y 103 từ 03/2015 đến 06/2016, được nhuộm HMMD để phân typ mô bệnh học UTP theo phân loại IASLC/ATS/ERS (2011). Khảo sát đột biến gen EGFR trong 23 trường hợp UTP.

Kết quả : Tuổi trung bình của 80 bệnh nhân nghiên cứu là: $60,4 \pm 11,4$. Nhóm tuổi ≥ 50 chiếm 83,8%; tỷ lệ nam/nữ là: 4,3/1. UTP chia 2 nhóm chính là UTBM không tế bào nhỏ (87,5%) và UTBM tế bào nhỏ (12,5%). Trong nhóm UTBM không tế bào nhỏ typ UTBM tuyến có tỷ lệ cao nhất (64,5%). Tỷ lệ UTBM tuyến ở nữ (93,3%) cao hơn ở nam giới (47,7%). Tỷ lệ đột biến gen EGFR trong UTP là 52,2%; gặp chủ yếu là đột biến trên exon 19 và ở typ UTBM tuyến (chiếm 83,3%), 33,3% có đột biến gen EGFR được làm trên mẫu bệnh phẩm khối tế bào.

Kết luận: Khi khó xác định được hình thái cấu trúc UTP trên tiêu bản nhuộm H.E các mẫu bệnh phẩm sinh thiết phế quản và khối tế bào thì cần nhuộm HMMD để chẩn đoán typ mô bệnh học và xét nghiệm đột biến gen EGFR làm cơ sở cho điều trị và tiên lượng bệnh. Bệnh phẩm khối tế bào có giá trị trong xét nghiệm đột biến gen EGFR.

Từ khóa: UTP, typ mô bệnh học UTP, đột biến gen EGFR trong UTP.

ABSTRACT

STUDY OF PATHOLOGIC CLASSIFICATION AND EGFR GENE MUTATION ON BIOPSY SPECIMENS OF LUNG CANCER AT 103 MILITARY HOSPITAL

Nguyen Manh Hung¹, Nguyen Thuy Linh¹, Truong Dinh Tien¹,
Dang Son Tung¹, Vu Van Tuc¹

Background: Pathological classification of lung cancer on small biopsies has faced difficulties because of unclear morphological features of H&E stained specimens. Therefore, it is becoming evident that

1. Khoa Giải Phẫu Bệnh –
Bệnh viện Quân Y 103.

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2016; Ngày phản biện (revised): 14/8/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 22/8/2016
- Người phản biện: Nguyễn Văn Bằng
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thùy Linh
- Email; bsnguyenthuylinhc6@gmail.com; ĐT: 0986021627

application of further researches on the immunohistochemical characteristics and EGFR gene mutation is necessary to be carried out for determining histologic subtypes, prognosis and treatment.

Materials and methods: The study involved 80 patients diagnosed lung cancer on bronchial biopsies and the cell blocks obtained by transthoracic fine needle aspiration at the Department of Pathology-103 Military Hospital, from March, 2015 to June, 2016. The new IASLC/ATS/ERS pathologic classification of lung cancer (2011) was had applied after all samples were stained with immunohistochemical, and the EGFR gene mutation was analysed as well on 23 samples.

Results: 78 patients with mean age: 60.4 ± 11.4 ; 83.8% of patients was over 50 years old, male/female ration: 4.3/1. Two main pathological types were determined: NSCLC (87.5%) and Small Cell Lung Cancer (SCLC) (12.5%). Among subtypes of NSCLC, adenocarcinoma accounted for high percentage (64.5%). The proportion of female with adenocarcinoma (93.3%) was significantly higher than that of male (47.7%). 52.2% of these cases had an EGFR mutation which mainly were exon 19 deletions and adenocarcinoma (83.3%). 33.3% of these cases had an EGFR gene mutation were cell block samples.

Conclusions: Histological classification of lung cancer using immunohisto chemical techniques and testing for EGFR gene mutation in patients with adenocarcinoma should be performed in case of difficulties in determining morphological features on H&E stained bronchial biopsies and cell blocks for accurate treatment and prognosis. CB samples are effective in EGFR gene mutation test.

Key words: Lung cancer, Pathological classification of lung cancer, EGFR gene mutation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại ung thư hay gặp nhất và gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư ở cả hai giới. Theo thống kê của Globocan (2012) trên thế giới có 14,1 triệu ca ung thư mới mắc, trong đó ung thư phổi có tỷ lệ mới mắc cao nhất chiếm 12,9% và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở bệnh nhân ung thư. Trong những trường hợp UTP ở giai đoạn muộn không có chỉ định phẫu thuật, chỉ can thiệp tối thiểu để chẩn đoán bệnh, thì các mẫu sinh thiết phế quản nhỏ hoặc chọc hút xuyên thành ngực làm KTB khó xác định được typ mô bệnh học (MBH) của UTP trên tiêu bản nhuộm H.E. Do đó chưa đánh giá được sự tiến triển và tiên lượng bệnh. Việc điều trị các bệnh ung thư nói chung và bệnh ung thư phổi nói riêng hiện nay đang ngày càng quan tâm đến điều trị đích. Để các bác sỹ lâm sàng đưa ra được chỉ định điều trị đích cho bệnh nhân thì cần thiết phải dựa vào chẩn đoán typ mô bệnh học và xét nghiệm đột biến gen trong ung thư phổi. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm hai mục tiêu:

1. Phân typ mô bệnh học UTP dựa vào sự biểu lộ các dấu ấn miễn dịch trên các mẫu sinh thiết phế quản và khối tế bào.

2. Khảo sát đột biến gen EGFR trong UTP.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 80 bệnh nhân được chẩn đoán UTBM trên sinh thiết phế quản và bệnh phẩm sinh thiết xuyên thành ngực làm khối tế bào tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Quân y 103 từ 03/2014 đến 06/2016.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: phương pháp mô tả cắt ngang, lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích.

Các bước tiến hành

- 80 bệnh nhân UTP không xác định được typ MBH trên tiêu bản nhuộm H.E, định hướng chia hai nhóm là UTBM không tế bào nhỏ và UTBM có hình thái thần kinh nội tiết, tế bào nhỏ. 70 trường hợp UTBM không tế bào nhỏ được nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn: CK7, TTF1, CK5/6 và/hoặc p63. 10 trường hợp UTBM có hình thái thần kinh nội tiết, tế bào nhỏ được nhuộm HMMD với các dấu ấn là TTF1, NSE, Chromogranin, Synaptophysin, CD56.

Phân typ mô bệnh học UTP theo phân loại IASLC/ATS/ERS (2011) cho sinh thiết và tế bào.

Phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2004 và mới nhất là phân loại năm 2010 chủ yếu áp dụng cho bệnh phẩm phẫu thuật. Trên thực tế, hơn 70% UTP không có khả năng cắt bỏ, bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển, vì thế việc chẩn đoán trên các mẫu bệnh phẩm sinh thiết và tế bào vẫn là phương pháp được lựa chọn đầu tiên trong thực hành lâm sàng. Những hiểu biết mới về sinh học phân tử và phương pháp điều trị thực sự đã tạo ra một cuộc cách mạng trong UTP. Ngày nay, điều trị UTP đang trở thành điều trị cá thể hóa cho từng bệnh nhân dựa trên loại tế bào, loại mô bệnh học cụ thể và tình trạng phân tử (như tình trạng đột biến gen EGFR, sự sắp xếp lại gen ALK trong UTBM tuyến). Việc tiên lượng bệnh nhân phụ thuộc rất nhiều vào typ MBH của khối u, chính vì thế phân loại của IASLC/ATS/ERS (2011) đã được phát triển bởi một nhóm đa chuyên ngành gồm các nhà giải phẫu bệnh, ung thư, chẩn đoán hình ảnh, hô

hấp, sinh học phân tử, và ngoại khoa. Trong đó, chẩn đoán giải phẫu bệnh vẫn giữ vai trò chủ đạo [6].

Kỹ thuật KTB trong chẩn đoán giải phẫu bệnh

Xét nghiệm giải phẫu bệnh bằng kỹ thuật “Khối tế bào” dựa trên nguyên lý là tạo khối chắc các thành phần tế bào có trong cặn dịch hoặc trong bệnh phẩm chọc hút kim nhỏ, xử lý, đúc trong paraffin để có thể cắt, nhuộm như đối với bệnh phẩm MBH.

Ưu điểm của kỹ thuật KTB so với kỹ thuật tế bào phết lam kính hiển là có thể thu được nhiều tế bào hơn trên một tiêu bản và có thể cắt được nhiều tiêu bản tương tự nhau để thực hiện cùng lúc nhiều kỹ thuật nhuộm khác nhau như nhuộm H.E, nhuộm PAS, nhuộm HMMD... Do vậy, cho phép chẩn đoán chính xác hơn và có thể định hướng được nguồn gốc các u nguyên phát, thậm chí có thể phân loại được cả typ MBH mà bằng các phiến đồ tế bào không thể làm được. KTB được lưu trữ trong khối nên có thể sử dụng cho xét nghiệm sinh học phân tử để xác định các đột biến gen.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

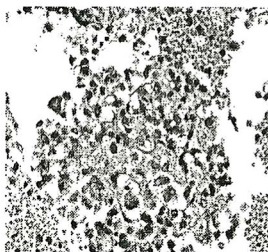
Bảng 1. Tuổi, giới bệnh nhân ung thư phổi

	Chung(1)(n=80)	Nam(2) (n=65)	Nữ(3) (n=15)	p(2,3)
Tuổi trung bình	60,4±11,4	60,6±11	59,2±13,4	0,67
Nhóm tuổi < 50	13(16,2%)	11(13,8%)	2(2,5%)	0,73
Nhóm tuổi ≥ 50	67(83,8%)	54(67,5%)	13(16,2%)	

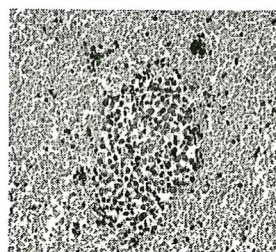
Tuổi trung bình của 80 bệnh nhân nghiên cứu là: 60,4 ± 11,4. Bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 31, lớn tuổi nhất là 86. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nam cao hơn nhóm bệnh nhân nữ, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Nhóm tuổi ≥ 50 chiếm tỷ lệ cao nhất 83,8% và sự phân bố nhóm tuổi theo giới tính khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Nhóm bệnh nhân nam chiếm đa số (81,3%), tỷ lệ nam/nữ là: 4,3/1.

Bảng 2. Kết quả loại mẫu bệnh phẩm sinh thiết

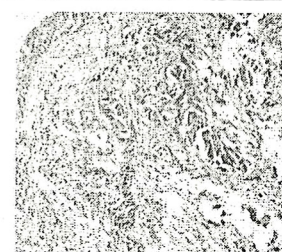
Bệnh phẩm	n	%
Sinh thiết phế quản	52	65
Chọc hút xuyên thành ngực làm cell block	28	35
Tổng	80	100



UTBM không TBN



UTBM có hình thái TKNTTBN



Sinh thiết phế quản

Ảnh 1. Khối tế bào và sinh thiết phế quản trên tiêu bản nhuộm H.E

Bảng 3. Phân typ mô bệnh học ung thư phổi và sự bộc lộ của các dấu ấn miễn dịch

Dấu ấn	Typ MBH	UTBM không tế bào nhỏ						UTBM tế bào nhỏ	
		UTBM tuyến		UTBM vảy		UTBM tuyến vảy			
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
CK7		45	0	7	14	5	0		
CK5/6		0	30	14	2	1	2		
P63		4	36	10	10	5	0		
TTF1		40	5	0	20	5	0	7	3
NSE								7	3
Synaptophysin								2	5
Chromogranin								4	5
CD56								2	2
Tổng		45 (64,3%)		20(28,6%)		5(7,1%)		10(12,5%)	

80 bệnh nhân UTP được chia làm hai nhóm chính là UTBM không tế bào nhỏ (87,5%) và UTBM không tế bào nhỏ (12,5%). UTBM không tế bào nhỏ sau nhuộm HMMD phân typ mô bệnh học gồm UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 64,3%, UTBM tế bào vảy chiếm 28,6% và UTBM tuyến vảy chiếm 7,1%.

Bảng 4. Phân bố typ mô bệnh học UTP theo giới tính

Typ MBH	Giới tính	Nam		Nữ		p
		n	%	n	%	
UTBM tuyến		31	47,7	14	93,3	0,003
UTBM tế bào vảy		20	30,8	0	0	
UTBM tuyến vảy		4	6,1	1	6,7	0,6
UTBM tế bào nhỏ		10	15,4	0	0	
Tổng		65	100	15	100	

Ở nam giới typ UTBM tuyến có tỷ lệ cao nhất là 47,7%; UTBM tuyến vảy có tỷ lệ thấp nhất là 6,1%. Ở nữ giới chỉ gặp hai loại UTBM tuyến chiếm chủ yếu 93,3% và UTBM tuyến vảy chiếm 6,7%. Tỷ lệ UTBM tuyến ở nữ (93,3%) cao hơn ở nam giới (47,7%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 5. Đột biến gen EGFR trong UTP (n=23)

Đặc điểm		Số ca làm xét nghiệm EGFR	Số ca có đột biến EGFR	%	p
Giới tính	Nam	17	8	47,1	0,73
	Nữ	6	4	66,7	
Mẫu bệnh phẩm	Sinh thiết phế quản	12	8	66,7	0,3
	Khối tế bào	11	4	36,4	
Typ MBH	UTBM tuyến	17	10	58,8	0,7
	UTBM tế bào vảy	3	2	66,7	
Loại đột biến	Đột biến trên exon 19		10	83,3	
	Đột biến trên exon 21		2	16,7	
Tổng		23	12	52,2	

Tỷ lệ đột biến gen EGFR trong UTP là 52,2%; gặp chủ yếu ở typ UTBM tuyến và đột biến trên exon 19 (chiếm 83,3%). Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở nữ cao hơn nam giới, trên bệnh phẩm sinh thiết phế quản cao hơn khối tế bào và ở typ UTBM vảy cao hơn UTBM tuyến, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi trung bình của 80 bệnh nhân nghiên cứu là: $60,4 \pm 11,4$. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nam ($60,4 \pm 11$) cao hơn nhóm bệnh nhân nữ ($59,2 \pm 13,8$) ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đây như Phùng Quang Thịnh (2012) tuổi mắc bệnh trung bình là 57; Đào Thị Luận (2013) tuổi mắc UTP trung bình là $58,7 \pm 8,3$. Nhóm bệnh nhân UTP ≥ 50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (83,8%). Kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả của Lê Trung Thọ (2007) nghiên cứu 435 bệnh nhân UTP cho thấy nhóm tuổi ≥ 50 chiếm 87,7%. Tỷ lệ nam/nữ là: 4,3/1 cao hơn kết quả của các tác giả trong những năm gần đây như Trần Văn Chương (2015) nghiên cứu trên 273 bệnh nhân ung thư phổi ở Bệnh viện Bạch Mai có tỷ lệ nam/nữ là 3,63/1 [1]; nghiên cứu của Phạm Nguyên Cường (2014) tỷ lệ nam/nữ là 3,2/1.

4.2. Phân loại mẫu bệnh phẩm sinh thiết

Trong chẩn đoán ung thư phổi sinh thiết qua nội soi phế quản được chỉ định cho những khối u ở vị trí phế quản lớn còn u ở vị trí ngoại vi và phế quản nhỏ không tiếp cận được qua nội soi phế quản thì sinh thiết xuyên thành ngực là kỹ thuật được các bác sĩ lâm sàng lựa chọn. Tuy nhiên khi sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT có thể xảy ra các biến chứng như chảy máu, tràn khí khoang màng phổi do kim sinh thiết thường to và u có thể ở vị trí gần mạch máu lớn. Do đó để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân và hạn chế biến chứng, các bác sĩ lâm sàng thường thực hiện kỹ thuật chọc hút xuyên thành ngực, bệnh phẩm sau đó được làm xét nghiệm tế bào học và khối tế bào.

Trong 80 mẫu bệnh phẩm nghiên cứu sinh thiết phế quản chiếm tỷ lệ cao nhất 65%; bệnh phẩm chọc hút xuyên thành ngực làm khối tế bào chiếm 35%.

4.3. Phân typ UTP trên kiểu hình HMMD

Phần lớn những mẫu sinh thiết phế quản và khối tế bào khó phân typ mô bệnh học UTP trên tiêu bản nhuộm H.E. Thường định hướng chia hai nhóm là

UTBM không tế bào nhỏ và UTBM có hình thái thần kinh nội tiết tế bào nhỏ. Để xác định được tế bào u biệt hóa theo hướng vảy hay tuyến thì cần nhuộm HMMD với các dấu ấn CKAE1/AE3, CK7, TTF1, CK5/6 và/hoặc p63. Từ đó phân typ mô bệnh học nhóm UTBM không tế bào nhỏ gồm 45 trường hợp UTBM tuyến với sự biểu lộ các dấu ấn miễn dịch là: CK7(+) 100%, TTF1(+) 88,9%; CK5/6 (-) 100% và p63(+) 10; 20 trường hợp UTBM vảy với sự biểu lộ các dấu ấn miễn dịch: CK5/6 (+) 87,5% và p63(+) 50%; CK7 và TTF1(-) 100% và 5 trường hợp UTBM tuyến vảy với sự biểu lộ các dấu ấn miễn dịch: CK7 và TTF1 (+) 100%, CK5/6 (+) 50% và p63(+) 100%. 10 trường hợp UTBM có hình thái thần kinh nội tiết tế bào nhỏ được nhuộm với các dấu ấn TTF1, các thụ thể thần kinh nội để chẩn đoán xác định UTBM tế bào nhỏ với sự biểu lộ các dấu ấn: TTF1(+) 70%; NSE(+) 70%; Chromogranin(+) 44,4%; Synaptophysin(+) 28,6%; CD56(+) 100%

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM không tế bào nhỏ chiếm đa số (87,5%) và UTBM không tế bào nhỏ (12,5%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Chương (2015) với 273 trường hợp sinh thiết ung thư phổi cho thấy tỷ lệ UTBM không tế bào nhỏ chiếm 85,7% và UTBM tế bào nhỏ có tỷ lệ là 14,3% [1]. Dựa trên kiểu hình HMMD xác định được các typ MBH của UTP, trong nhóm UTBM không tế bào nhỏ gồm typ UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 64,3%; UTBM tế bào vảy chiếm 28,6% và UTBM tuyến vảy chiếm 7,1%. Kết quả này khác so với các tác giả trong và ngoài nước như William Sterlacci (2012) nghiên cứu 371 trường hợp UTBM không tế bào nhỏ, tỷ lệ UTBM tuyến là 58%, tỷ lệ UTBM vảy là 33,1%, tỷ lệ UTBM tuyến vảy là 2,1% [3]. Nghiên cứu của Trần Văn Chương (2015) cho tỷ lệ UTBM tuyến là 73,8%, UTBM vảy 16,7% và UTBM tuyến vảy là 2,6% [1].

4.4. Phân bố typ mô bệnh học UTP theo giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyến vẫn là typ có tỷ lệ cao nhất ở cả 2 giới và tỷ lệ

UTBM tuyến ở nữ (93,3%) cao hơn ở nam giới (47,7%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). UTBM tế bào vảy và UTBM tế bào nhỏ chỉ gặp ở nam giới (chiếm 30,8% và 15,4%). Theo đa số các tác giả đều cho thấy rằng UTBM tế bào vảy gặp chủ yếu ở nam giới và UTBM tuyến gặp chủ yếu ở nữ giới như Savic S. (2012) nghiên cứu 226 trường hợp UTP, tỷ lệ nam trong nhóm UTBM vảy là 64% [3]. Theo A.Yoshizawa, nghiên cứu 514 trường hợp UTBM tuyến giai đoạn I, trong đó bệnh nhân chủ yếu là nữ (85%). Trước kia, UTBM vảy là loại hay gặp nhất, có liên quan đến những người hút thuốc lá mà chủ yếu ở nam giới. Ngày nay, các tác nhân gây ung thư phổi và cơ chế tác động đã thay đổi, bệnh xuất hiện ở cả những người không hút thuốc lá và thường gặp ung thư biểu mô tuyến. Cơ chế đã được chứng minh bằng các xét nghiệm phân tử, đó là các đột biến gen EGFR thường gây ung thư biểu mô tuyến ở người không hút thuốc lá, đột biến gen KRAS thường gây ung thư biểu mô tuyến ở người có hút thuốc lá [2].

4.5. Đột biến gen EGFR trong UTP

Đột biến gen EGFR xảy ra ở giai đoạn rất sớm, gặp chủ yếu trên exon 19 phổ biến nhất (khoảng 44%) là kiểu đột biến xóa từ vị trí acid amin vị trí 747-leucine tới acid amin vị trí 749-acid glutamic (đột biến LREA) hoặc thay thế acid amin arginine bằng leucine ở codon 858 (đột biến L858R) trên exon 21. Tất cả các đột biến gây hoạt hóa EGFR đều thuộc vùng bám adenosine triphosphate (ATP) của thụ thể tyrosine kinase, cũng đồng thời là vị trí tương tác của các loại thuốc ức chế tyrosine kinase của EGFR (EGFR TKIs). Các đột biến gen EGFR thuộc bốn exon 18-21, mã hóa vùng tyrosine kinase, khiến cho protein EGFR luôn trong trạng thái hoạt hóa không phụ thuộc vào phối tử, có tác dụng tăng sự nhạy cảm của khối u hoặc giúp kháng lại các EGFR TKIs [2]. Tỷ lệ đột biến gen EGFR trong UTP rất giao động khoảng 5-15% chủng tộc da trắng và cao nhất ở Đông Á 30-58%. Năm 2014, nghiên cứu Pioneer xác định tần suất đột biến gen

EGFR trên 1482 bệnh nhân UTPKTBN thể biểu mô tuyến từ 51 trung tâm ở 7 nước châu Á. Tỷ lệ đột biến gen EGFR của Việt Nam là 64,2% cao nhất trong các nước tham gia nghiên cứu. Trong đó, tỷ lệ đột biến xóa đoạn tại exon 19 là 27,5%, đột biến L858R exon 21 là 12,5% [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến gen EGFR là 52,2%. Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả Nguyễn Minh Hà (2014) nghiên cứu trên 181 bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ có tỷ lệ đột biến gen EGFR là 58,6% [2]. Đột biến gen EGFR gặp chủ yếu là trên exon 19 với 10 trường hợp (83,3%) và typ mô bệnh học là UTBM tuyến (83,3%), tương đồng với kết quả của Sriuranpong (2006) nghiên cứu trên 71 trường hợp UTP tỷ lệ đột biến gen EGFR là 57,4% trong đó đột biến trên exon 19 là 82,8% và trên exon 21 là 14,3% [5]. Ngoài các mẫu bệnh phẩm sinh thiết phế quản được dùng cho xét nghiệm đột biến gen EGFR thì có 4 trường hợp đột biến gen EGFR (33,3%) là trên bệnh phẩm KTB.

V. KẾT LUẬN

- Nhuộm hóa mô miễn dịch là cần thiết để chẩn đoán typ mô bệnh học UTP khi trên tiêu bản nhuộm H.E các mẫu sinh thiết phế quản hay KTB không rõ hình thái cấu trúc u. Sử dụng các dấu ấn miễn dịch CK7, TTF1, CK5/6 và/hoặc p63 để phân biệt tế bào u biệt hóa theo hướng tuyến hay vảy, sử dụng dấu ấn TTF1 và các dấu ấn thần kinh nội tiết NSE, Chromogranin, Synaptophysin, CD56 để xác định typ UTBM tế bào nhỏ.

- Xét nghiệm đột biến EGFR trong UTP có vai trò trong chỉ định liệu pháp điều trị đích, đột biến trên các exon khác nhau của gen EGFR giúp tiên lượng đáp ứng điều trị với thuốc ức chế tyrosine kinase. Với tỷ lệ đột biến gen EGFR trong UTP là 52,2%; gặp chủ yếu đột biến trên exon 19 (83,3%) và typ UTBM tuyến (83,3%). Bệnh phẩm KTB có giá trị trong xét nghiệm đột biến gen EGFR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Chương (2015), *Nghiên cứu mô bệnh học ung thư biểu mô phổi có ứng dụng phân loại IASLC/ATS/ERS 2011 cho các mảnh sinh thiết phổi*, Luận văn Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Minh Hà (2014), *Xác định đột biến gen EGFR và gen Kras quyết định tính đáp ứng thuốc trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ*, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
3. Savic S., Sterlacci W., Schmid T. et al (2012), "Tissue sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact", *Am J Clin Pathol*, 137(6), pp.946-956.
4. Shi Y., Joseph Siu-Kie A., Sumitra T. et al (2014), "A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER)", *J Thor Oncol.*, 9(2), pp.154-162.
5. Sriuranpong V., Chantranuwat C., Huapai N. et al (2006), "High frequency of mutation of epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma in Thailand", *Cancer Lett.*, 239(2), pp. 292-7.
6. Travis W.D, Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A.G. et al (2011), "International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma", *Journal of Thoracic Oncology*, 6(2), pp.244-285.