

Báo cáo trường hợp

Chuyển dạng sau điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ: Minh họa ca bệnh tại Bệnh viện Phổi Trung ương và đối chiếu y văn

Trần Thị Tuấn Anh^{1*}, Lê Trung Thọ^{1,2}

¹Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện Phổi Trung ương

²Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Trần Thị Tuấn Anh; Email: drtrananhbvp@gmail.com

Ngày nhận bài (Received): 01/05/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 24/05/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.33

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả chuyển dạng mô học sau điều trị đích ở ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN).

Phương pháp: Báo cáo loạt ca bệnh tại Bệnh viện Phổi Trung ương và đối chiếu y văn về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử và điều trị.

Kết quả: Ba người bệnh nữ, không hút thuốc, mắc ung thư biểu mô tuyến có đột biến ALK, EGFR; giai đoạn tiến xa. Sau 12 - 14 tháng điều trị TKI, tái sinh thiết thấy chuyển dạng sang ung thư biểu mô thần kinh nội tiết độ cao (tế bào lớn/tế bào nhỏ), hóa mô miễn dịch phù hợp, Ki67 cao và vẫn còn đột biến ban đầu. Điều trị tiếp theo với phác đồ cho ung thư chuyển dạng có đáp ứng.

Kết luận: Chuyển dạng mô học là một cơ chế kháng thuốc ở UTPKTBN sau điều trị đích. Tái sinh thiết đóng vai trò thiết yếu trong chẩn đoán và định hướng điều trị.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; chuyển dạng mô học; ung thư biểu mô tế bào nhỏ; kháng thuốc; tái sinh thiết.

Histologic transformation after treatment in Non Small Cell Lung Cancer: Case illustrations at National Lung Hospital an literature review

Tran Thi Tuan Anh^{1*}, Le Trung Tho^{1,2}

¹Center for Pathology and Molecular Biology, National Lung Hospital

²Department of Pathology, Hanoi Medical University

Abstracts

Objective: To describe histologic transformation after targeted therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: We reported a case series at the National Lung Hospital and reviewed the literature regarding clinical features, histopathology, immunohistochemistry, molecular findings, and treatment.

Results: Three female never-smokers with advanced lung adenocarcinoma harboring ALK or EGFR alterations were included. After 12 - 14 months of tyrosine kinase inhibitor treatment, re-biopsy revealed transformation into high-grade neuroendocrine carcinoma (large-cell/small-cell type). Immunohistochemistry supported the diagnosis, showing high Ki67 expression, while the original driver mutations were retained. Subsequent treatment with regimens for transformed carcinoma achieved clinical response.

Conclusion: Histologic transformation is an important mechanism of acquired resistance in NSCLC after targeted therapy. Re-biopsy plays an essential role in diagnosis and treatment guidance.

Keywords: Non-small cell lung cancer; histologic transformation; small cell carcinoma; acquired resistance; re-biopsy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm ~85% các trường hợp ung thư phổi, trong đó UTBM tuyến có thể mang đột biến EGFR, ALK cho phép điều trị đích hiệu quả. Tuy nhiên, hầu hết người bệnh cuối cùng vẫn kháng thuốc. Một cơ chế kháng thuốc quan trọng là chuyển dạng mô học,

trong đó UTBM tuyến có thể chuyển thành UTBM tế bào nhỏ hoặc ung thư thần kinh nội tiết độ cao [1]. Chuyển dạng này được ghi nhận ở khoảng 3 - 10% trường hợp NSCLC mang đột biến EGFR sau điều trị TKI, thường xuất hiện sau 13 - 18 tháng điều trị [2, 3]. Nhiều nghiên cứu cho thấy các đột biến dẫn đường ban đầu vẫn được bảo tồn sau chuyển dạng,

ủng hộ cơ chế lineage plasticity hơn là hình thành khối u nguyên phát thứ hai [4, 5].

Tuy nhiên, chuyển dạng mô học vẫn dễ bị bỏ sót trong thực hành do tỷ lệ tái sinh thiết còn thấp. Báo cáo này trình bày 3 trường hợp chuyển dạng sau điều trị đích tại Bệnh viện Phổi Trung ương và đối chiếu với y văn hiện có.

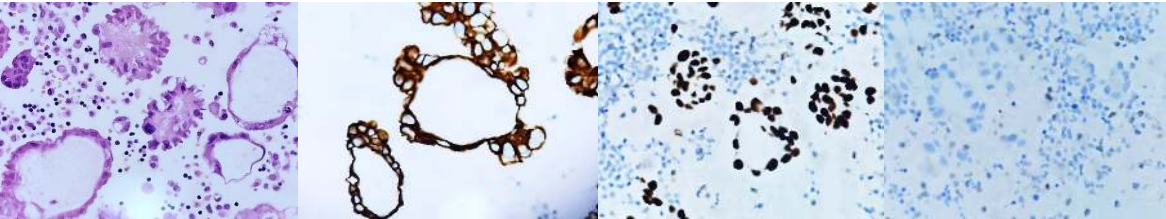
3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm các trường hợp bệnh:

Bảng 1. So sánh các trường hợp bệnh có chuyển dạng tại Bệnh viện Phổi Trung ương

Đặc điểm	Trường hợp bệnh 1	Trường hợp bệnh 2	Trường hợp bệnh 3
Tuổi, Giới	16, nữ	43, Nữ	62, nữ
TS hút thuốc	Không	Không	Không
Chẩn đoán ban đầu	UTBM tuyến phổi GĐ IV (EML4-ALK+)	UTBM tuyến phổi GĐ IVB (EGFR Del19)	UTBM tuyến phổi GĐ IV (EGFR L858R)
Điều trị trước	Alectinib (ALK TKI)	Osimertinib (EGFR - TKI thế hệ 3)	Gefitinib (EGFR - TKI thế hệ 1)
Thời gian đến tiến triển	13 tháng	14 tháng	12 tháng
MBH ban đầu	UTBM tuyến	UTBM tuyến	UTBM tuyến
Mô học sau (chuyển dạng)	UTBM tế bào thần kinh nội tiết (tổ hợp TB lớn TKNT và tế bào nhỏ)	UTBM tế bào thần kinh nội tiết (tổ hợp TB lớn TKNT và tế bào nhỏ)	Ung thư biểu mô tế bào nhỏ
Kết quả HMMD sau chuyển dạng	Syn+, CD56+, ChgA+; CK7+; TTF-1(+), Ki67 khoảng 80%	Syn+, TTF-1+, CK7+, Ki67 khoảng 70%	p40-, CD56+, TTF-1+, Ki67 khoảng hơn 90%
Kết quả đột biến gen	EML4-ALK (còn)	EGFR Del19 (còn),	EGFR L858R (còn), EGFR T790M +
Diễn biến lâm sàng	Tái phát dịch màng phổi đối bên	Màng phổi, xương di căn	Di căn phổi - màng phổi đối bên
Điều trị tiếp theo và kết quả	Hóa trị Etoposide + Carboplatin - ổn định (đáp ứng trung gian)	Hóa-xạ (Atezolizumab + Etoposide + Carboplatin) - đáp ứng một phần	Hóa trị Osimertinib(TKI 3) + Etoposide + Carboplatin - đáp ứng một phần

Cả ba trường hợp đều là nữ, không hút thuốc, mắc ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn tiến xa mang đột biến dẫn đường (ALK hoặc EGFR). Sau 12 - 14 tháng điều trị TKI, người bệnh xuất hiện tiến triển với thay đổi mô học rõ rệt. Hai trường hợp chuyển dạng thành ung thư biểu mô thần kinh nội tiết độ cao phối hợp UTBM tổ hợp tế bào lớn thần kinh nội tiết và tế bào nhỏ, một trường hợp chuyển thành UTBM tế bào nhỏ. Các dấu ấn thần kinh nội tiết dương tính kèm chỉ số Ki-67 cao. Đáng chú ý, các đột biến dẫn đường ban đầu vẫn được bảo tồn sau chuyển dạng.



A.HE x 200

B. HMMD (CK7) x400
Dương tính màng tế bào

C.HMMD (TTF1)x400
Dương tính nhân

D.HMMD(CD56)x400
Âm tính

2. PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu mô tả loạt ca hồi cứu gồm 3 người bệnh UTPKTBN có chuyển dạng mô học sau điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Các dữ liệu được thu thập bao gồm đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, xét nghiệm sinh học phân tử trước và sau chuyển dạng, điều trị và đáp ứng lâm sàng; kết hợp tổng quan y văn.



E. HE x 200

G.HMMD(CD56)x200

H.HMMD(TTF1)x200

K. HMMD (Ki67) x200

Dương tính bào tương

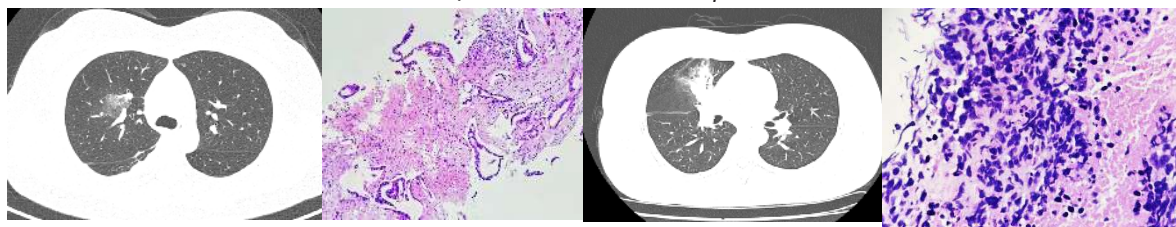
Dương tính nhân

Dương tính nhân (80%)

Hình 1. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trước và sau chuyển dạng của trường hợp bệnh 1 (Bệnh phẩm khối tế bào)

A, B, C, D: Hình ảnh HE và HMMD tháng 6/2024, Phù hợp Ung thư biểu mô tuyến phổi

E,G,H,K: Hình ảnh HE và HMMD tháng 7/2025, phù hợp di căn tổ hợp ung thư biểu mô tế bào lớn thần kinh nội tiết và tế bào nhỏ của phổi

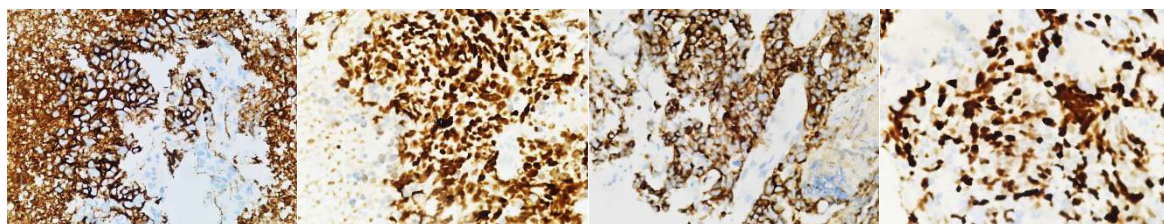


A. CT tháng 1/2025, khối u 21 x 33mm, kính mờ

B. Mô bệnh học tháng 1/2025: Ung thư biểu mô tuyến nang (HE x 200)

C. CT tháng 3/2026, khối u 21 x 34 mm, đặc

D. Mô bệnh học tháng 3/2026: Ung thư biểu mô tế bào nhỏ (HE x 200)



E.HMMD(CD56) x200

G.HMMD(TTF1) x200

H. HMMD (CK) x200

K.HMMD(Ki67) x200

Dương tính bào tương

Dương tính nhân

Dương tính bào tương

Dương tính nhân (80%)

Hình 2. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trước/sau chuyển dạng của trường hợp bệnh 2

E,G,H,K: Hình ảnh HMMD tháng 3/2026, Bệnh phẩm Sinh thiết phổi (Mảnh sinh thiết lại: Phù hợp với Ung thư biểu mô tế bào nhỏ của phổi

Bảng 2. Các nghiên cứu về chuyển dạng sau điều trị với ung thư phổi không tế bào nhỏ

Nghiên cứu	Năm	Nội dung chính
Marcoux et al. [6]	2019	67 UTPKTBN EGFR(+) chuyển UTBM tế bào nhỏ, 3 - 10%, trung bình 17,8 tháng, OS ~10,9 tháng
Rock et al. [1]	2025	15 UTPKTBN EGFR(+) chuyển UTBM tế bào nhỏ, trung bình 17 tháng, OS ~13,4 tháng
Leonetti et al. [3]	2021	Báo cáo ca sau Osimertinib: UTBM tế bào nhỏ chuyển dạng, hóa trị etoposide đáp ứng tốt
Huang et al. [7]	2023	Ca ALK(+) UTPKTBN → UTBM tế bào nhỏ: thành công với hóa-xạ kết hợp; nhấn mạnh sinh thiết lại
Zeng, et al. [8]	2023	Tổng quan immuno: 2 - 15% UTPKTBN chuyển UTBM tế bào nhỏ sau TKI; nhiều trường hợp chuyển dạng không phát hiện do thiếu sinh thiết lại

Nghiên cứu	Năm	Nội dung chính
N.T.T. Hòa (Việt Nam) 2023 [9]	Tổng quan (tạp chí VN): Chuyển dạng UTBM tế bào nhỏ rất hiếm sau Osimertinib; ưu tiên Etoposide–Platinum	

Bảng 2 cho thấy chuyển dạng từ ung thư phổi không tế bào nhỏ sang ung thư biểu mô tế bào nhỏ là một cơ chế kháng thuốc mắc phải quan trọng sau điều trị đích, đặc biệt ở các trường hợp EGFR (+) hoặc ALK (+). Các nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ chuyển dạng dao động khoảng 2 - 15%, thường xuất hiện sau

khoảng 17 - 18 tháng điều trị TKI và có tiên lượng còn hạn chế. Hầu hết các tác giả đều nhấn mạnh vai trò bắt buộc của tái sinh thiết khi bệnh tiến triển nhằm phát hiện chuyển dạng mô học và định hướng điều trị tiếp theo, trong đó hóa trị Etoposide-Platinum vẫn là lựa chọn điều trị chủ yếu hiện nay.

Bảng 3. Các phương pháp tiếp cận chẩn đoán chuyển dạng sau điều trị với ung thư phổi không tế bào nhỏ

Phương pháp	Ý nghĩa	Ưu điểm	Hạn chế
Sinh thiết mô khối u	Xác định mô học mới (UTBM tế bào nhỏ hoặc loại khác)	Định danh chắc chắn loại mô bệnh và cho phép làm HMMD, PCR - NGS.	Phẫu thuật xâm lấn; có thể không lấy được mẫu nếu bệnh lan rộng
Hóa mô miễn dịch (HMMD)	Xác nhận bản chất tế bào (UTBM tế bào nhỏ hoặc loại khác)	Độ đặc hiệu cao (Synaptophysin cho UTBM tế bào nhỏ)	Cần mô bệnh phẩm; âm tính không loại trừ được hoàn toàn
Xét nghiệm đột biến gen	Phát hiện đột biến đích và kháng thuốc, sử dụng PCR hoặc NGS	Tìm EGFR/ALK gốc và đột biến mới (TP53, RB1, MET, ...)	Không cung cấp thông tin mô học; tốn kém; phụ thuộc mẫu đủ
Sinh thiết lỏng (cfDNA)	Phát hiện đột biến kháng qua máu	Ít xâm lấn; phát hiện T790M, MET amp khi không có mô	Không phát hiện chuyển dạng mô học; nhạy thấp nếu tải lượng thấp
Chẩn đoán hình ảnh (CT/MRI)	Theo dõi tiến triển/di căn	Xác định vị trí khối u, di căn não	Không xác định được chuyển dạng mô học; chỉ gợi ý qua hình ảnh bệnh tiến triển

Để phát hiện tổn thương tiến triển và chuyển dạng, các phương pháp chính gồm sinh thiết mô, HMMD, xét nghiệm phân tử và xét nghiệm không xâm lấn (Sinh thiết lỏng, CDHA). Trong đó, Sinh thiết mô và HMMD là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chuyển dạng. Sinh thiết lỏng hỗ trợ quyết định điều trị nhưng không thay thế được xác chẩn mô học.

4. BÀN LUẬN

Qua các trường hợp được báo cáo, mô hình hợp lý nhất là kháng thuốc qua tính dẻo dòng và/ hoặc chọn lọc vô tính dưới áp lực điều trị đích chứ không phải chỉ là mất nhạy cảm do một cơ chế on-target đơn thuần. Việc cả ba ca giữ lại đột biến dẫn đường ban đầu là luận cứ mạnh nhất cho nguồn gốc chung giữa tổn thương trước và sau chuyển dạng. Điều này đặc biệt quan trọng ở hai ca hỗn hợp thần kinh nội tiết độ cao: đột biến gen được giữ lại cho thấy thành phần UTBM tế bào lớn thần kinh nội tiết/UTBM tế bào nhỏ mới xuất hiện nhiều khả năng phát sinh từ cùng dòng UTBM tuyến ban đầu, thay vì là một UTBM

tế bào thần kinh nội tiết nguyên phát độc lập [10]. Nhiều nghiên cứu cho thấy đồng bất hoạt TP53/ RB1 có liên quan đến nguy cơ chuyển dạng sang SCLC ở NSCLC mang đột biến EGFR [11]. Tuy nhiên, trong loạt ca này chưa có đủ dữ liệu phân tử để xác nhận cơ chế này. Trường hợp 1 và 2 cho thấy kiểu hình chuyển dạng là ung thư biểu mô tế bào thần kinh nội tiết độ cao với sự đồng hiện diện của thành phần UTBM tế bào lớn thần kinh nội tiết và UTBM tế bào nhỏ gợi ý giả thuyết về trạng thái trung gian giữa UTBM tuyến và chuyển dạng UTBM tế bào nhỏ, trong đó “hệ” thần kinh nội tiết được hoạt hóa dưới áp lực của TKI. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy chuyển dạng là hậu quả của quá trình tái lập trình kiểu hình dưới áp lực điều trị đích [12]. Ở trường hợp thứ 3, EGFR T790M xuất hiện đồng thời với chuyển dạng UTBM tế bào nhỏ, gợi ý sự tồn tại song song của nhiều quần thể tế bào kháng thuốc. Điều này tạo cơ sở cho việc cân nhắc phối hợp Osimertinib với Platinum-Etoposide trong một số trường hợp chọn lọc [13].

Về chẩn đoán phân biệt: Chẩn đoán phân biệt quan trọng gồm chuyển dạng thật sự, mô học hỗn hợp bị bỏ sót từ đầu và ung thư nguyên phát thứ hai. Việc bảo tồn các đột biến dẫn đường ban đầu trong cả ba trường hợp ủng hộ khả năng chuyển dạng thật sự hơn là xuất hiện một khối u độc lập [14].

Với sai số lấy mẫu cần thừa nhận đây là khả năng không thể loại trừ hoàn toàn, nhất là khi chẩn đoán ban đầu dựa trên mảnh sinh thiết nhỏ. Ahn và cộng sự đã chỉ ra rằng một số trường hợp “chuyển dạng” thực chất là mô học tổ hợp được nhận diện muộn ở lần sinh thiết sau. Điều này gợi ý ở tổn thương của hai trường hợp hỗn hợp UTBM tế bào thần kinh nội tiết, nhưng thực tiễn chuyển dạng cần được ưu tiên chẩn đoán mặc dù chưa loại trừ thành phần tế bào thần kinh nội tiết đã có ổ nhỏ từ đầu và bị “bỏ qua” khi không đủ bằng chứng về mẫu để chẩn đoán. Do đó, khi tiến triển sau điều trị TKI thì cần phối hợp mô bệnh học, HMMD, đột biến gen cặp trước - sau và CDHA thay vì một yếu tố đơn lẻ [14]. Khi nghi ngờ chuyển dạng, tái sinh thiết tổn thương tiến triển là cần thiết nhằm đánh giá đồng thời mô bệnh học, HMMD và xét nghiệm phân tử. HMMD tối thiểu nên bao gồm Synaptophysin, Chromogranin A, CD56, TTF-1, CK7, p40 và Ki-67 [15].

Vai trò của sinh thiết lại: Vai trò quan trọng nhất của tái sinh thiết không chỉ là phát hiện đột biến kháng thuốc mà còn xác định sự thay đổi hình thái mô bệnh học. Trong bối cảnh nghi ngờ chuyển dạng, mô bệnh vẫn là tiêu chuẩn vàng còn sinh thiết lỏng có vai trò bổ sung vì không đưa ra kết quả về hình thái mô học [15]. Về kỹ thuật sinh thiết nên ưu tiên sinh thiết lõi vào khối u tiến triển hoặc màng phổi/hạch/khoại mô mềm đang tiến triển, tránh tối đa mẫu hoại tử hoặc xương đã khử canxi nếu có lựa chọn khác, vì các loại mẫu này vừa làm giảm chất lượng hình thái vừa ảnh hưởng chất lượng xét nghiệm sinh học phân tử. Lượng bệnh phẩm cần cho xét nghiệm H&E, cell block/khoại paraffin, nhuộm HMMD với các dấu ấn nêu trên và một nhóm đột biến gen đủ rộng. Nếu lượng mô ít, chiến lược tốt nhất là dùng mô để xác định biến đổi hình thái học và dùng huyết tương để mở rộng các thay đổi về mặt bệnh học phân tử.

Về ý nghĩa phân tử, phát hiện có giá trị nhất trong cả ba ca là đột biến gen ban đầu vẫn tồn tại sau chuyển dạng, khẳng định đây là chuyển dạng thật sự, và cũng cho thấy kháng thuốc không đơn giản là mất đột biến gen ban đầu mà còn là do khối u đổi chương trình biệt hóa. Với 2 trường hợp có đột biến EGFR thì cơ chế này rất phù hợp với ý văn chuyển dạng tế bào nhỏ, còn trường hợp ALK thì sự bảo tồn EML4-ALK cũng đi cùng hướng với các báo cáo chuyển dạng thần kinh nội tiết sau ALK-TKI. Tuy nhiên, hiện không

có đầy đủ về dữ liệu các gen khác nên các đường dẫn khác không được đưa ra [11].

Trường hợp bệnh xuất hiện T790M trên nền L858R vẫn bảo tồn gợi ý kháng thuốc nhắm trúng đích đồng tồn với kháng thuốc về mô học. Do vậy, sau chuyển dạng có thể tồn tại nhiều quần thể tế bào song song nên nếu lâm sàng cho phép, phối hợp platinum-etoposide với osimertinib là một chiến lược có cơ sở sinh học, dù chưa có chuẩn mực mức chứng cứ cao. Việc theo dõi về mặt biến đổi phân tử sau điều trị là quan trọng, đặc biệt với xét nghiệm NGS cùng panel đột biến gen đủ rộng với các thông tin về biến thể, tần suất đột biến, các đột biến bất lợi liên quan, nếu làm trên mẫu huyết tương sẽ giúp nhận diện nguy cơ chuyển dạng/kháng thuốc sớm, nhưng hiện tại vẫn chưa thay thế hoàn toàn được xét nghiệm trên mẫu mô sinh thiết lại [13].

Về điều trị sau chuyển dạng: Sau chuyển dạng, platinum-etoposide vẫn là nền tảng điều trị chính. Trong một số trường hợp còn tồn driver đột biến hoặc xuất hiện T790M, có thể cân nhắc phối hợp tiếp tục TKI dựa trên đánh giá đa chuyên khoa [16]. Việc tiếp tục điều trị TKI cần được cân nhắc, với hai trường hợp chuyển dạng hỗn hợp UTBM tế bào thần kinh nội tiết độ cao khi vẫn còn biểu hiện gen đột biến nhạy thuốc. Khi có kháng thuốc có thể đổi TKI thế hệ 3. Với các trường hợp tiên lượng xấu thì tích hợp chăm sóc giảm nhẹ, kiểm soát triệu chứng, đánh giá dinh dưỡng và chất lượng sống nên được xem là một phần của kế hoạch điều trị chứ không phải bước sau cùng [13].

Tiên lượng của chuyển dạng UTBM tế bào nhỏ/UTBM tế bào lớn thần kinh nội tiết nhìn chung kém hơn UTBM tế bào nhỏ không chuyển dạng, với trung vị sống thêm sau chuyển dạng trong các loạt ca hiện đại thường chỉ khoảng 9 - 14 tháng, dù vẫn có một thiểu số sống kéo dài hơn. Một tín hiệu tiên lượng đáng chú ý là thời gian từ chẩn đoán UTPKTBN đến khi chuyển dạng là trên 12 tháng có thể liên quan đến kết cục tốt hơn. Trong 03 trường hợp bệnh đều chuyển dạng sau khoảng 12 - 14 tháng, tức nằm ở ranh giới giữa nhóm chuyển dạng sớm và muộn; điều này phù hợp với việc sau chuyển dạng vẫn còn ghi nhận đáp ứng một phần hoặc ổn định bệnh, nhưng vẫn cần theo dõi rất chặt [16].

Người bệnh cần được theo dõi sát bằng hình ảnh học và đánh giá lâm sàng định kỳ do nguy cơ tiến triển nhanh sau chuyển dạng [17]. Về thực hành, thông điệp cốt lõi của loạt ca này là: đừng xem mọi tiến triển khi điều trị TKI chỉ là “kháng thuốc phân tử”. Khi bệnh cảnh tiến triển trở nên nhanh, vị trí di căn thay đổi, đáp ứng giữa các ổ không đồng nhất, hoặc HMMD/mô học gợi ý thần kinh nội tiết, cần

chuyển sang tư duy bệnh có thể chuyển đổi hình thái [11].

Dựa trên tổng hợp, chúng tôi đưa ra cách tiếp cận chẩn đoán khi UTPKTBN tiến triển sau điều trị, đặc biệt là thuốc nhắm trúng đích/miễn dịch, cần cân nhắc ngay khả năng chuyển dạng mô học [5, 9]. Sinh thiết tái đánh giá là bước bắt buộc để xác định loại mô học mới. Mẫu mô mới cần làm HMMD để phân biệt UTBM tế bào nhỏ/ UTBM tế bào lớn thần kinh nội tiết (Syn+, CD56+, TTF-1+, Ki67+ cao) [3, 18]. Đồng thời, xét nghiệm phân tử mở rộng (EGFR, ALK, MET, TP53, RB1) nên được thực hiện trên mẫu mới để xác định đột biến kháng [5]. Nếu kết quả mô học và HMMD xác nhận chuyển thành UTBM tế bào nhỏ tiến hành điều trị theo phác đồ tương ứng [7, 18]. Nếu mẫu vẫn là UTBM tuyến, tiếp tục đánh giá đột biến kháng (T790M, MET, KRAS...) và điều chỉnh liệu pháp đích theo khuyến cáo. Kết quả xét nghiệm máu (cfDNA) có thể hỗ trợ tìm đột biến kháng, nhưng không phát hiện được sự chuyển dạng mô học [9].

Nghiên cứu không có phân tích thực nghiệm số liệu lớn, Thiết kế hồi cứu với số lượng ca hạn chế, không đối chứng, không khái quát; Thiếu dữ liệu về chẩn đoán hình ảnh, sinh thiết lỏng; Các thuật toán và phác đồ đề xuất cần được đánh giá thêm trên thực tế lâm sàng. Thông qua bài báo cáo này, nhóm nghiên cứu muốn khuyến cáo việc sinh thiết lại cần thực hiện ở bất kỳ người bệnh UTPKTBN nào tiến triển sau thuốc đích/miễn dịch để xác định mô học và cơ chế kháng [19]. Bổ sung xét nghiệm sinh học phân tử và HMMD cho các trường hợp tái sinh thiết: Luôn làm HMMD đa panel (Synaptophysin, CD56, p40, CK5/6, TTF-1) và đột biến gen (bao gồm EGFR/ ALK ban đầu, TP53, RB1, MET) trên mẫu tiến triển. [5] Khi có chẩn đoán xác định sự chuyển dạng cần điều trị theo biến đổi: Nếu xác định UTBM tế bào nhỏ mới, dùng hóa trị etoposide-platinum ngay lập tức. [7] Điều chỉnh liệu pháp đích khi phát hiện T790M hoặc đột biến mới (MET, KRAS).

Các nghiên cứu tiếp theo cần tập trung đánh giá cơ chế phân tử liên quan đến chuyển dạng và xây dựng tiêu chuẩn thực hành tái sinh thiết ở UTPKTBN tiến triển sau điều trị đích [8]. Khảo sát giá trị tiên đoán của sinh học phân tử tiên phát (RB1/TP53 đồng bất hoạt) để sớm nhận diện nhóm nguy cơ cao. Đồng thời có sự hệ thống hóa thực hành: Đề xuất xây dựng hướng dẫn lâm sàng rõ ràng về khi nào cần làm sinh thiết lại và xét nghiệm sinh học phân tử ở UTPKTBN tiến triển.

Từ loạt ca này, chúng tôi cho rằng ở người bệnh NSCLC mang đột biến gen có tiến triển nhanh, không đồng nhất đáp ứng hoặc xuất hiện tổn thương thần kinh nội tiết nghi ngờ trên mô bệnh học/tế bào học,

tái sinh thiết nên được ưu tiên sớm nhằm tránh bỏ sót chuyển dạng và định hướng điều trị phù hợp.

5. KẾT LUẬN

Chuyển dạng mô học là cơ chế kháng thuốc quan trọng ở NSCLC mang driver đột biến sau điều trị đích. Tái sinh thiết đóng vai trò thiết yếu để xác định mô học mới và cơ chế kháng thuốc. Điều trị sau chuyển dạng cần cá thể hóa dựa trên mô bệnh học, HMMD và xét nghiệm phân tử. Cần kết hợp điều trị đa mô thức trong các trường hợp này phù hợp với từng người bệnh, đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của sinh thiết lại và phối hợp hội chẩn đa chuyên khoa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rock A, Mambetsariev I, Pareek S, Fricke J, Li X, Arias-Romero J, et al. Small Cell Transformation of EGFR-Mutant NSCLC Treated with Tyrosine Kinase Inhibition. *Current Oncology*. 2025; 32(10):554. doi: 10.3390/currenco132100554
2. Xi YZ, Xie L, Tan XW, Zeng SL. Transformation of adenocarcinoma to squamous cell carcinoma as a source of EGFR-TKI resistance: A case report and literature review. *Frontiers in Oncology*. 2022 Sep 8;12:942084. doi: 10.3389/fonc.2022.942084.
3. Leonetti A, Minari R, Mazzaschi G, Gnetti L, La Monica S, Alfieri R, et al (2021) Small Cell Lung Cancer Transformation as a Resistance Mechanism to Osimertinib in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Lung Adenocarcinoma: Case Report and Literature Review. *Frontiers in Oncology*. 11:642190. doi: 10.3389/fonc.2021.642190
4. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
5. Liu Y. Small cell lung cancer transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: A case report and literatures review. *Cancer Biology & Therapy*. 2018 Jun 3;19(6):445-449. doi: 10.1080/15384047.2018.1435222.
6. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, Arbour KC, Neal JW, Husain H, et al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Feb 1;37(4):278-285. doi: 10.1200/JCO.18.01585.
7. Xia G, Huang J, Ni J, Song M, Zhang J, Hofman P, et al. Transformation of ALK-positive NSCLC to SCLC after alectinib resistance and response to combined atezolizumab: a case report. *Translational Lung Cancer Research*. 2023 Mar 31;12(3):637-646. doi: 10.21037/tlcr-23-154.
8. Zeng J, Ding X, Ding J and Wang X (2023) Histological transformation into SCLC: An important resistance mechanism of NSCLC upon immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 14:1275957. doi: 10.3389/fimmu.2023.1275957

fimmu.2023.1275957

9. Nguyễn Thị Thái Hòa. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa sau kháng thứ phát với Osimetinib bước 1. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023;524(1B). doi:10.51298/vmj.v524i1B.4714

10. T Tenjin Y, Nakamura K, Ishizuka S, Saruwatari K, Sato R, Tomita Y, et al. Small Cell Lung Cancer Derived from Adenocarcinoma with Mutant Epidermal Growth Factor Receptor Provides a Signature of Transcriptional Alteration in Tumor Cells. Internal Medicine (Tokyo, Japan). 2019 Nov;58(22):3261-3265. doi: 10.2169/internalmedicine.2988-19.

11. Offin M, Chan JM, Tenet M, Rizvi HA, Shen R, Riely GJ, et al. Concurrent RB1 and TP53 Alterations Define a Subset of EGFR-Mutant Lung Cancers at risk for Histologic Transformation and Inferior Clinical Outcomes. Journal of Thoracic Oncology. 2019 Oct;14(10):1784-1793. doi: 10.1016/j.jtho.2019.06.002.

12. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). Journal of Clinical Oncology. 2021 Feb 20;39(6):619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055.

13. Yan Li, Tongji Xie, Shouzheng Wang, Lin Yang, Xuezhi Hao, Yan Wang, et al. Mechanism exploration and model construction for small cell transformation in EGFR-mutant lung adenocarcinomas. Signal Transduction and Targeted Therapy 9, 261 (2024). doi: 10.1038/s41392-024-01981-3

14. Ahn S, Hwang SH, Han J, Choi YL, Lee SH, Ahn JS, et al. Transformation to Small Cell Lung Cancer of Pulmonary Adenocarcinoma: Clinicopathologic Analysis of Six Cases. The Journal of Pathology and Translational Medicine. 2016 Jul;50(4):258-63. doi: 10.4132/jptm.2016.04.19.

15. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology. 2022 May;33(5):466-487. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.003.

16. Catania C, Liu SV, Garassino M, Delmonte A, Scotti V, Cappuzzo F, et al. Correlation between treatments and outcomes of patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer that transitioned into small-cell lung cancer: an international retrospective study. ESMO Open. 2025 Jul;10(7):105326. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105326.

17. Lee SH, Menis J, Kim TM, Kim HR, Zhou C, Kurniawati SA, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2024 Dec;9(12):103996. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103996.

18. Moro-Sibilot D. Histologic transformation from NSCLC to SCC: A mechanism of resistance to osimertinib and other EGFR-targeting agents. IASLC Lung Cancer New. 2020. <https://www.ilcn.org/histologic-transformation-from-nsclc-to-sclc-a-mechanism-of-resistance-to-osimertinib-and-other-agents-targeting-egfr-mutations/>

19. Li X, Ding K, Liu D, Wang Y, Xu Y. Histologic transformation after targeted therapy resistance in driver gene-positive NSCLC: mechanisms and therapeutic challenges. Therapeutic Advances in Medical Oncology . 2025 Sep 1;17:17588359251369038. doi: 10.1177/17588359251369038.