

PATHOLOGY OF PULMONARY NEUROENDOCRINE CARCINOMA: HISTOPATHOLOGICAL FEATURES, MOLECULAR CLASSIFICATION, AND THE ROLE OF PATHOLOGY IN CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES

Nguyen Thi Thanh Yen^{1,2*}, Bui Thi My Hanh¹, Nguyen Canh Hiep³, Le Trung Tho⁴, Duong Hoang Hao²

¹Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Kim Lien ward, Hanoi, Vietnam

²Hanoi Oncology Hospital - 42A Thanh Nhan, Bach Mai ward, Hanoi, Vietnam

³Harvard Medical School, Harvard University - 200 Longwood Ave, Boston, Massachusetts, USA

⁴National Lung Hospital - 463 Hoang Hoa Tham, Ngoc Ha ward, Hanoi, Vietnam

Received: 23/9/2025

Revised: 16/10/2025; Accepted: 25/10/2025

ABSTRACT

Objective: To provide an overview of histopathological features, molecular classification, and the role of pathology in the management of pulmonary neuroendocrine carcinoma, particularly in the context of integrating molecular biology and personalized medicine.

Methods: Literature was collected from international sources such as PubMed, ScienceDirect... Both Vietnamese and English keywords related to histological classification, molecular characteristics, and treatment were applied.

Results: Pulmonary neuroendocrine carcinoma exhibits specific histological features, typically progresses rapidly, and is associated with poor prognosis. Recent studies have identified multiple molecular subgroups based on gene mutations and transcription factors such as ASCL1, NEUROD1, POU2F3, HNF4A, and YAP1, providing a basis for personalized therapeutic approaches.

Conclusion: Modern pathology, integrating conventional histology with molecular techniques, plays a central role in enabling personalized treatment for pulmonary neuroendocrine carcinoma.

Keywords: Pulmonary neuroendocrine tumors, histopathology, molecular classification, personalized treatment.

*Corresponding author

Email: thanhyen.ubhn@gmail.com **Phone:** (+84) 979424628 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3615**



GIẢI PHẪU BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ THẦN KINH NỘI TIẾT PHỔI: ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC, PHÂN LOẠI PHÂN TỬ VÀ VAI TRÒ GIẢI PHẪU BỆNH TRONG XU HƯỚNG ĐIỀU TRỊ HIỆN TẠI

Nguyễn Thị Thanh Yên^{1,2}, Bùi Thị Mỹ Hạnh¹, Nguyễn Cảnh Hiệp³, Lê Trung Thọ⁴, Dương Hoàng Hào²

¹Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Ung bướu Hà Nội - 42A Thanh Nhân, phường Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam

³Trường Y Harvard, Đại học Harvard - 200 Longwood Ave, Boston, Massachusetts, Hoa Kỳ

⁴Bệnh viện Phổi Trung ương - 463 Hoàng Hoa Thám, phường Ngọc Hà, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 23/9/2025

Ngày chỉnh sửa: 16/10/2025; Ngày duyệt đăng: 25/10/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng quan các đặc điểm mô bệnh học, phân loại phân tử và vai trò của giải phẫu bệnh trong điều trị ung thư biểu mô thần kinh nội tiết phổi, đặc biệt trong bối cảnh tích hợp sinh học phân tử và y học cá thể hóa.

Phương pháp tìm kiếm và tổng quan tài liệu: Tài liệu được thu thập từ các cơ sở dữ liệu quốc tế như PubMed, ScienceDirect... Các từ khóa tiếng Việt và tiếng Anh liên quan đến phân loại mô học, đặc điểm phân tử và điều trị được sử dụng.

Kết quả: Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết phổi có đặc điểm mô học đặc trưng, thường tiến triển nhanh và tiên lượng xấu. Các nghiên cứu gần đây xác định nhiều phân nhóm phân tử dựa trên đột biến gen và yếu tố phiên mã như ASCL1, NEUROD1, POU2F3, HNF4A và YAP1, giúp hướng dẫn điều trị cá thể hóa cho bệnh nhân.

Kết luận: Giải phẫu bệnh học hiện đại, kết hợp giữa mô bệnh học truyền thống và kỹ thuật phân tử, đóng vai trò trung tâm trong điều trị cá thể hóa cho ung thư biểu mô thần kinh nội tiết phổi.

Từ khóa: U thần kinh nội tiết phổi, mô bệnh học, phân loại phân tử, điều trị cá thể hóa.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giải phẫu bệnh là chuyên ngành y học thiết yếu trong chẩn đoán, phân loại và tiên lượng bệnh, đặc biệt là bệnh ung thư. U thần kinh nội tiết (TKNT) phổi là nhóm u hiếm gặp, có đặc điểm mô bệnh học và sinh học đa dạng. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), u TKNT phổi gồm hai nhóm chính: u biệt hóa tốt (carcinoid điển hình và carcinoid không điển hình) và ung thư biểu mô (UTBM) TKNT biệt hóa kém, bao gồm UTBM phổi tế bào nhỏ và UTBM TKNT tế bào lớn. Nhóm UTBM TKNT chiếm khoảng 20% các khối u nguyên phát phổi, tiến triển nhanh, di căn sớm, đáp ứng hóa trị ban đầu nhưng thường kháng thuốc và tiên lượng xấu [1-2].

Trong thực hành lâm sàng, việc chẩn đoán phân biệt chính xác giữa các thể mô bệnh học vẫn

còn nhiều khó khăn, đặc biệt khi hình thái chúng có các đặc điểm chồng lấp [1]. Những tiến bộ trong sinh học phân tử đã hỗ trợ phân loại rõ ràng hơn và mở ra hướng điều trị cá thể hóa. Giải phẫu bệnh hiện đóng vai trò trọng tâm không chỉ trong chẩn đoán, mà còn giúp định hướng các liệu pháp điều trị mới như liệu pháp miễn dịch, liệu pháp nhắm đích, kháng thể kết hợp thuốc (antibody-drug conjugate - ADC) và kháng thể tế bào T kép (T-cell engager - TCE) [3].

Bài viết này tổng quan các đặc điểm mô bệnh học, phân loại phân tử và vai trò của giải phẫu bệnh trong điều trị UTBM TKNT phổi, đặc biệt trong bối cảnh tích hợp sinh học phân tử và y học cá thể hóa.

*Tác giả liên hệ

Email: thanhuyen.ubhn@gmail.com Điện thoại: (+84) 979424628 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3615>

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN

Tài liệu được thu thập từ các nguồn quốc tế (PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, WHO/IARC) và cơ sở dữ liệu trong nước. Từ khóa tìm kiếm bằng cả tiếng Việt và tiếng Anh liên quan đến phân loại mô bệnh học, phân nhóm phân tử và điều trị UTBM TKNT phổi. Chỉ các nguồn có xuất xứ rõ ràng và phù hợp với chủ đề mới được lựa chọn. Nội dung được tổng hợp và trình bày theo các chủ điểm chính, từ phân loại đến ứng dụng lâm sàng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân loại mô bệnh học UTBM TKNT phổi

U TKNT phổi được phân loại theo Tổ chức Y tế Thế giới thành hai nhóm chính: u TKNT biệt hóa tốt bao gồm carcinoid điển hình và carcinoid không điển hình và nhóm UTBM TKNT biệt hóa kém bao gồm UTBM TKNT tế bào lớn và UTBM phổi tế bào nhỏ. Phân loại này đã được áp dụng từ Tổ chức Y tế Thế giới (1999) và được cập nhật trong các phiên bản tiếp theo, đồng thời cũng được xác nhận lại bởi Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (International Agency for Research on Cancer - IARC) năm 2017 và Hiệp hội u TKNT châu Âu (European Neuroendocrine Tumor Society - ENETS) [1-2].

Chẩn đoán UTBM TKNT có thể dựa trên hình thái mô học như hoại tử rộng, số lượng nhân chia cao (> 10 nguyên phân/ 2 mm^2) và/hoặc chỉ số tăng sinh Ki-67 cao ($> 30\%$) và các đặc điểm tế bào học. UTBM TKNT tế bào lớn đặc trưng bởi: kiểu hình TKNT rõ rệt với các cấu trúc làm tổ dạng cơ quan, dạng giả hoa hồng (rosettes), dạng bè; số lượng nhân chia cao; hoại tử rộng; tế bào có kích thước lớn, nhân có chất nhiễm sắc mịn hoặc thô, thường có hạt nhân, bào tương nhiều. Về hóa mô miễn dịch, các khối u này dương tính với ít nhất một dấu ấn TKNT như chromogranin A, synaptophysin hoặc CD56 [2]. UTBM phổi tế bào nhỏ, ngược lại, có đặc điểm mô học điển hình với các tế bào nhỏ, kích thước nhỏ hơn ba lần tế bào lympho ở giai đoạn nghỉ. Nhân có chất nhiễm sắc dạng muối tiêu, hầu như không có hạt nhân, bào tương hẹp. Số lượng nhân chia rất cao, trung bình khoảng 80 nhân chia/ 2 mm^2 , kèm hoại tử lan rộng. Với hình thái đặc trưng, UTBM phổi tế bào nhỏ thường dễ dàng chẩn đoán trên mô bệnh học.; tuy nhiên, trong một số trường hợp khó, khó phân biệt kích thước tế bào là lớn hay nhỏ, đặc biệt khi mô bị đè ép hoặc mẫu sinh thiết nhỏ, cần hỗ trợ hóa mô miễn dịch để phân biệt [2].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015), có khoảng 25% trường hợp UTBM phổi tế bào nhỏ và UTBM TKNT tế bào lớn được phẫu thuật có đồng thời cả thành phần của UTBM không phải tế bào nhỏ, như UTBM tuyến hoặc vảy. Những trường hợp này được gọi là UTBM phổi tế bào nhỏ kết hợp hoặc UTBM TKNT tế bào lớn kết hợp, và không sử dụng thuật ngữ MiNEN hay MANEC như trong các khối u hỗn hợp TKNT ở đường tiêu hóa. Ngược lại, các u carcinoid thường không có các kết hợp thành phần UTBM không phải tế bào nhỏ đi kèm [2].

Về cách tính nhân chia, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến nghị đếm số lượng nhân chia trên diện tích 2 mm^2 thay vì số vi trường vật kính lớn quan sát, do sự khác biệt giữa các kính hiển vi. Việc đếm nên thực hiện tại vùng có hoạt động phân bào cao nhất, nơi toàn bộ vi trường là tế bào u, tránh vùng hoại tử hoặc mô đệm. Với các trường hợp gần ngưỡng phân loại (ví dụ 2 hoặc 10 nhân chia/ 2 mm^2), cần tính trung bình trên ít nhất 3 vùng 2 mm^2 , không dùng giá trị cao nhất đơn lẻ. Chỉ tính các hình ảnh nhân chia chắc chắn, loại trừ tế bào nhân đông. Số lượng nhân chia và tình trạng hoại tử là thông tin bắt buộc trong kết luận mô bệnh học. Ki-67 chỉ mang tính hỗ trợ vì chưa có ngưỡng rõ ràng phân biệt giữa các thể u TKNT phổi, và không thay thế số lượng nhân chia trong phân loại chính thức [2].

3.2. Phân loại phân tử và tính không đồng nhất của UTBM TKNT phổi

UTBM TKNT phổi được phân biệt rõ rệt với các u carcinoid biệt hóa tốt bởi tính chất ác tính cao, tiến triển nhanh và mức độ biến đổi di truyền phức tạp.

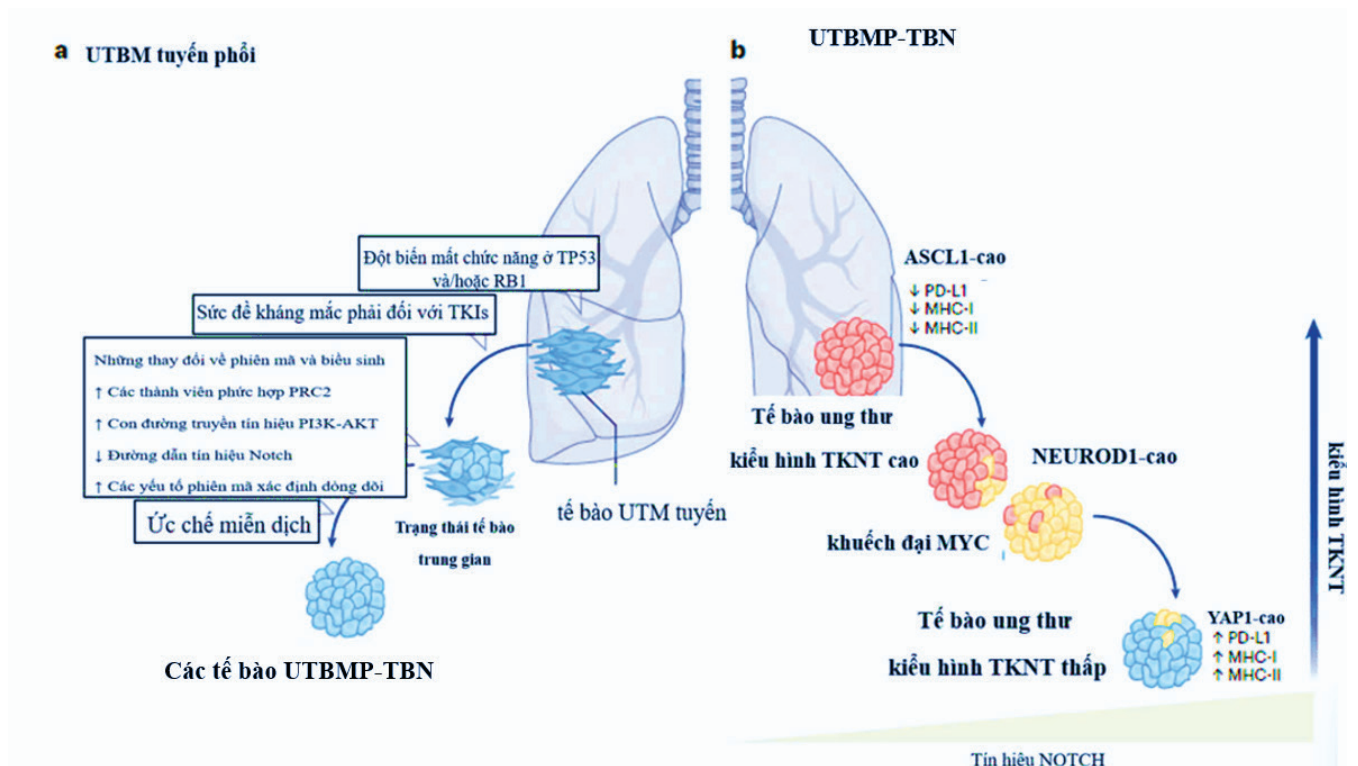
Về mặt phân tử, UTBM phổi tế bào nhỏ được chia thành các phân nhóm dựa trên sự biểu hiện của các yếu tố phiên mã chính. Phân nhóm biểu hiện trội ASCL1 là phổ biến nhất (42-70%), có liên quan đến đặc điểm TKNT rõ và hình thái cổ điển. Phân nhóm trội NEUROD1 (11-28%) có đặc điểm chuyển đổi trung mô-biểu mô, biểu hiện yếu tố Twist và thường có hình thái biến thể. Phân nhóm POU2F3 (1-16%) tương ứng với các tế bào cảm ứng hóa học của đường thở, có biểu hiện TKNT thấp. Phân nhóm YAP1 (2-29%) liên quan đến con đường tín hiệu HIPPO, biểu hiện yếu tố viêm và kháng thuốc mạnh [3]. Gần đây phân nhóm kiểu viêm được thêm vào, với đặc trưng là biểu hiện cao các gen miễn dịch như PD-L1, CTLA-4 và interferon gamma, gợi mở tiềm năng điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch [4]. Khoảng 18% bệnh nhân đồng biểu hiện cả ASCL1 và NEUROD1. Biểu hiện YAP1 thay đổi và thường gặp

hơn ở các mẫu di căn. Đặc biệt, khoảng 5-6% trường hợp không biểu hiện rõ bất kỳ yếu tố phiên mã nào, cho thấy mức độ không đồng nhất phiên mã cao và khả năng tồn tại của các phân nhóm sinh học chưa được phân loại rõ [3].

UTBM TKNT tế bào lớn là loại ung thư có đặc điểm phân tử đa dạng, được chia thành nhiều nhóm theo các nghiên cứu khác nhau. Rekhtman (2016) phân chia thành 3 nhóm: giống UTBM phổi tế bào nhỏ (40%); nhóm giống UTBM không tế bào nhỏ (55%); và nhóm giống u carcinoid (5%). George (2018) chia UTBM TKNT tế bào lớn thành 2 loại: loại I (37%) mang đột biến giống UTBM không tế bào nhỏ nhưng biểu hiện gen giống UTBM phổi tế bào nhỏ, liên quan các yếu tố phiên mã dòng tiêu hóa như HNF4A, HNF1A; loại II (42%) có đột biến giống UTBM phổi tế bào nhỏ nhưng biểu hiện thấp dấu hiệu TKNT và tăng các con đường miễn dịch [1]. Nghiên cứu của Wang Z và cộng sự (2024) cho thấy có thể phân loại phân tử dựa trên các yếu tố phiên mã tương tự như UTBM phổi tế bào

nhỏ, đối với tất cả các UTBM TKNT của toàn cơ thể, với bất kể kiểu hình tế bào lớn hay nhỏ và vị trí giải phẫu, trong đó UTBM TKNT tế bào lớn phổi chiếm tỉ lệ cao nhất là phân nhóm trội YAP1 (38%), nhóm trội POUR2F3 chiếm 17%, trội NEUROD1 chiếm 17%, trội ASCL1 chỉ chiếm 15%, phân nhóm mới tìm thấy trội yếu tố phiên mã dòng tiêu hóa HNF4A chiếm 13% [7].

UTBM TKNT tế bào lớn biểu hiện phân tử có sự tương đồng cao với UTBM không tế bào nhỏ, gợi ý chia sẻ nguồn gốc và khả năng điều trị chung. Cả 2 loại ung thư này đều có khả năng chuyển đổi phân nhóm phân tử dưới áp lực điều trị hoặc theo thời gian bệnh tiến triển. Sự khuếch đại gen MYC và hoạt hóa con đường MAPK được xem là yếu tố quan trọng thúc đẩy quá trình chuyển đổi này làm thay đổi hình thái, đặc điểm sinh học, độ nhạy thuốc và tiên lượng bệnh [5-6]. Nhận thức được tính linh hoạt và không đồng nhất phân tử là bước quan trọng trong hướng tiếp cận điều trị cá thể hóa, nhằm vào các con đường tín hiệu đặc hiệu và cải thiện tiên lượng cho người bệnh.



Hình 4. Tính đa dạng, tính dẻo và sự tiến triển của UTBM phổi tế bào nhỏ [6]

Ghi chú:

- a: Sự chuyển đổi mô học của UTBM tuyến phổi thành UTBM phổi tế bào nhỏ như một cơ chế kháng thuốc mắc phải đối với liệu pháp nhắm trúng đích. Các UTBM tuyến phổi chứa đột biến mất chức năng ở TP53 và/hoặc RB1 có thể chuyển thành một phân nhóm UTBM TKNT hung hãn hơn giống UTBM phổi tế bào nhỏ. Quá trình phức tạp và năng động này lần

đầu tiên được xác định ở những bệnh nhân UTBM tuyến phổi đột biến EGFR đang dùng thuốc ức chế tyrosine kinase và đi kèm với sự lập trình lại phiên mã và biểu sinh.

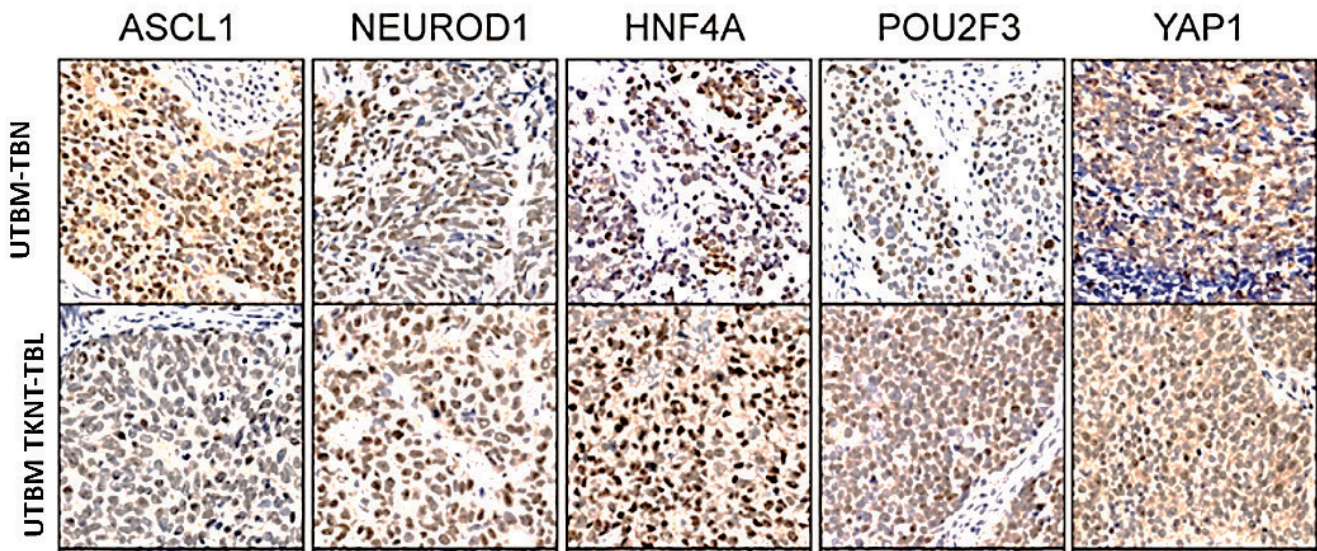
- b: Tính đa dạng, tính dẻo và sự tiến triển của UTBM phổi tế bào nhỏ nguyên phát. Các nghiên cứu trong vài năm qua đã chứng minh rằng UTBM phổi tế bào

nhỏ chuyển đổi từ phân nhóm này sang phân nhóm khác (tức là từ phân nhóm do ASCL1 thúc đẩy sang phân nhóm do NEUROD1 thúc đẩy và phân nhóm do YAP1 thúc đẩy). Sự khuếch đại và biến đổi MYC ảnh hưởng đến con đường truyền tín hiệu NOTCH có vai trò chính trong việc chuyển đổi phân nhóm, chuyển đổi các khối u này từ kiểu hình TKNT sang kiểu hình không phải TKNT. Kiểu hình TKNT có xu hướng ít sinh miễn dịch hơn và thường được gắn nhãn là miễn dịch “lạnh”, trong khi UTBM phổi tế bào nhỏ có YAP1

cao có trình diện kháng nguyên và phản ứng tốt hơn với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch [6].

3.3. Vai trò của giải phẫu bệnh trong xu hướng điều trị hiện tại UTBM TKNT phổi

Giải phẫu bệnh giữ vai trò then chốt trong chẩn đoán, phân loại và định hướng điều trị cá thể hóa cho UTBM TKNT phổi. Thông qua mô bệnh học, nhuộm hóa mô miễn dịch và giải trình tự gen, giải phẫu bệnh cung cấp thông tin về bản chất u, phân nhóm phân tử và các dấu ấn tiên lượng hoặc dự báo đáp ứng điều trị.



Hình 2. Biểu hiện dương tính của các dấu ấn miễn dịch phân nhóm phân tử trong UTBM phổi tế bào nhỏ và UTBM TKNT tế bào lớn phổi [7]

Việc phân nhóm phân tử hiện đại trong UTBM phổi tế bào nhỏ dựa trên biểu hiện các yếu tố phiên mã (ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1) cho thấy mối liên hệ rõ rệt với kiểu hình sinh học, mức độ biệt hóa TKNT, khả năng sinh miễn dịch và độ nhạy điều trị, đặc biệt với liệu pháp miễn dịch. Phân nhóm trội ASCL1 (40-50%) có biểu hiện cao các dấu ấn TKNT, MYCL và DLL3 [8]. Phân nhóm này thường nhạy cảm với chất ức chế aurora kinase và thuốc nhắm trúng đích BCL2 và DLL3 như Venetoclax và Tarlatamab [6], [9]. Phân nhóm trội NEUROD1 có thể được điều trị bằng chất ức chế MYC như CHK1 và aurora kinase. Phân nhóm trội POU2F3 nhạy cảm với chất ức chế PARP và IGF-1 [6]. Phân nhóm trội YAP1 và phân nhóm I (âm tính ASCL1, NEUROD1, POU2F3 và biểu hiện chữ ký gen viêm), biểu hiện thấp gen TKNT, giàu gen miễn dịch như HLA, hưởng lợi từ điều trị Atezolizumab và thuốc nhắm trúng đích DLL3 [4], [10]. Giải phẫu bệnh hiện đại đã tích hợp cả nhuộm hóa mô miễn dịch và các phân tích biểu hiện gen để xác định chính xác các phân nhóm này, từ đó hướng dẫn lựa chọn liệu pháp điều trị thích hợp.

Đối với UTBM TKNT tế bào lớn, các xét nghiệm giải phẫu bệnh kỹ thuật cao như giải trình tự gen thế hệ mới giúp phát hiện bất hoạt đồng thời TP53 và RB1 (tương tự UTBM phổi tế bào nhỏ) hoặc đột biến KRAS, STK11, KEAP1 (giống ung thư phổi không tế bào nhỏ), từ đó phân định UTBM TKNT tế bào lớn kiểu tế bào nhỏ hoặc không tế bào nhỏ, điều này rất quan trọng trong lựa chọn phác đồ hóa trị phù hợp [1], [7].

Bên cạnh đó, giải phẫu bệnh còn đóng vai trò trong xác định các mục tiêu điều trị mới như DLL3, B7-H3, TROP2, CEACAM hoặc biểu hiện SLFN11 - những yếu tố liên quan đến hiệu quả của các thuốc nhắm trúng đích hoặc liệu pháp miễn dịch mới nổi như TCEs, ADCs và ức chế sửa chữa DNA. Việc đánh giá các dấu ấn này đòi hỏi kỹ thuật hóa mô miễn dịch chuyên biệt và phân tích sâu về gen hoặc biểu hiện yếu tố phiên mã, những kỹ thuật hiện được triển khai rộng rãi trong mô hình chẩn đoán giải phẫu bệnh hiện đại [3].

Ngoài ra, sinh thiết lặp lại khi bệnh tái phát hoặc tiến triển giúp theo dõi sự thay đổi về mô học và biểu hiện

gen, cho phép đánh giá chuyển đổi phân nhóm, tình trạng kháng thuốc và mở ra các chiến lược điều trị kế tiếp. Giải phẫu bệnh còn hỗ trợ kỹ thuật sinh thiết lỏng qua phân tích ctDNA, giúp đánh giá biến đổi phân tử một cách ít xâm lấn trong theo dõi bệnh [3].

4. BÀN LUẬN

Các kết quả tổng quan cho thấy vai trò then chốt của giải phẫu bệnh trong chẩn đoán và điều trị UTBM TKNT phổi. Mô bệnh học giúp xác định chính xác loại u, trong khi các dấu ấn phân tử (ASCL1, NEUROD1, YAP1...) hỗ trợ phân nhóm và lựa chọn liệu pháp nhắm đích hoặc miễn dịch phù hợp.

Tuy nhiên, tổng quan cũng chỉ ra một số điểm hạn chế. Chỉ số Ki-67 tuy hữu ích nhưng chưa được công nhận là tiêu chí chính thức trong phân loại u TKNT phổi. Ngoài ra, nhiều trường hợp u thể hiện đồng thời hoặc không rõ ràng các yếu tố phiên mã, gây khó khăn trong phân nhóm. Các phân nhóm này cũng có thể biến đổi theo thời gian và dưới tác động điều trị, đòi hỏi phải sinh thiết lại hoặc dùng sinh thiết lỏng (ctDNA) để đánh giá sự tiến triển phân tử.

Một vấn đề khác là sự thiếu hụt các nghiên cứu lâm sàng lớn về hiệu quả điều trị theo phân nhóm phân tử, đặc biệt là với UTBM TKNT tế bào lớn - vốn ít phổ biến hơn. Việc chuẩn hóa các kỹ thuật xét nghiệm sinh học phân tử trong thực hành lâm sàng ở Việt Nam cũng là một rào cản. Cụ thể, tại Việt Nam còn hạn chế về cơ sở hạ tầng và trang thiết bị chuyên sâu khiến cho nhiều bệnh viện chưa thể thực hiện thường quy các kỹ thuật như giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) hoặc sinh thiết lỏng (ctDNA). Thứ hai, chi phí xét nghiệm còn cao so với mặt bằng thu nhập, chưa được bảo hiểm y tế chi trả rộng rãi, dẫn đến việc ứng dụng trên lâm sàng còn bị giới hạn. Ngoài ra, việc thiếu hụt nhân lực được đào tạo chuyên sâu về giải phẫu bệnh, sinh học phân tử cũng là một thách thức trong việc đọc, phân tích và ứng dụng kết quả vào thực hành.

Do đó, để tối ưu hóa chiến lược điều trị cá thể hóa, cần tiếp tục đẩy mạnh nghiên cứu dịch tễ, xây dựng hướng dẫn phân nhóm và điều trị chuẩn hóa, cũng như nâng cao năng lực xét nghiệm phân tử tại các cơ sở giải phẫu bệnh trong nước.

5. KẾT LUẬN

Giải phẫu bệnh không chỉ là nền tảng cho chẩn đoán chính xác mà còn là cầu nối giữa đặc điểm bệnh lý và chiến lược điều trị cá thể hóa. Việc kết hợp các

phương pháp mô học truyền thống với công nghệ phân tử tiên tiến đang ngày càng khẳng định vai trò trung tâm của giải phẫu bệnh trong quản lý toàn diện UTBM TKNT phổi.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M. Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. *Histopathology*, 2024, 84 (1): 67-85.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours: WHO classification of tumours. 5th ed. Lyon: IARC, 2021.
- [3] Advancing therapeutics in small-cell lung cancer. *Nat Cancer* [Internet], 2025 [cited 2025 Jul 30], 5: 996. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43018-025-00996-1>
- [4] Gay C.M, Stewart C.A, Park E.M et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell*, 2021, 39 (3): 346-360.e7.
- [5] Ireland A.S, Micinski A.M, Kastner D.W et al. MYC drives temporal evolution of small cell lung cancer subtypes by reprogramming neuroendocrine fate. *Cancer Cell*, 2020, 38 (1): 60-78.e12.
- [6] Emerging advances in defining the molecular and therapeutic landscape of small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 3], 21: 914. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-024-00914-x>
- [7] Wang Z, Liu C, Zheng S et al. Molecular subtypes of neuroendocrine carcinomas: A cross-tissue classification framework based on five transcriptional regulators. *Cancer Cell*, 2024, 42 (6): 1106-1125.e8.
- [8] Megyesfalvi Z et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 2], 73 (5): 395-416.
- [9] Targeting BCL-2 in cancer: advances, challenges, and perspectives. *PubMed* [Internet], 2021 [cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33799470/>
- [10] Nabet B.Y, Hamidi H, Lee M.C et al. Immune heterogeneity in small-cell lung cancer and vulnerability to immune checkpoint blockade. *Cancer Cell*, 2024, 42 (3): 429-443.e4.