

Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Hospitalized Patients: Emergence of Carbapenem-Producing *K. pneumoniae* in Ethiopia", Plos One, 11(8), pp 1-14.

8. **Chang Y.T., Coombs G., Ling T., et al. (2017)**, "Epidemiology and trends in the antibiotic susceptibilities of Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the

Asia-Pacific region, 2010-2013". Int J Antimicrob Agents, 49(6), pp. 734-739.

9. **Chakraborty A., Adhikari P., Shenoy S. & Saralaya V. (2015)**, "Clinical significance and phylogenetic background of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates from extra-intestinal infections". J Infect Public Health, 8(3), pp. 248-253.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI GIAI ĐOẠN IIIB-IV BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-CARBOPLATIN

Hoàng Minh Tú¹, Trần Bảo Ngọc², Đào Thị Thu Minh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị, các tác dụng phụ không mong muốn của điều trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin trên bệnh nhân UTP loại biểu mô tuyến giai đoạn IIIB-IV tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang 42 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IIIB-IV có chỉ định hóa trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin từ tháng 01/2020 đến tháng 7/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình $59,5 \pm 11,2$ tuổi (khoảng 35 - 76 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 4,25/1. Đáp ứng hoàn toàn 0%, đáp ứng một phần 33,3% (14 bệnh nhân), bệnh ổn định 40,5% (17 bệnh nhân) và 11 trường hợp tiến triển bệnh. Độc tính cấp tính chủ yếu ở độ 1, độ 2 với tỷ lệ thấp, không gặp độc tính độ 3, độ 4. **Kết luận:** Phác đồ Paclitaxel-Carboplatin cho bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn muộn đạt tỷ lệ đáp ứng khá tốt với các tác dụng phụ chấp nhận được và có thể phục hồi.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến phổi, Paclitaxel-Carboplatin, kết quả điều trị.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT OF ADENOMCARCINOMA OF THE LUNG CANCER STAGE IIIB-IV BY PACLITAXEL-CARBOPLATIN REGIMEN

Objectives: To evaluate the treatment results and unwanted side effects of Paclitaxel-Carboplatin regimen in patients with lung adenocarcinoma stage IIIB-IV at the Oncology Center, Thai Nguyen Central Hospital. Subjects and research methods: A cross-sectional description of 42 patients with stage IIIB-IV lung adenocarcinoma who were indicated for chemotherapy with the Paclitaxel-Carboplatin regimen from January 2020 to July 2022. Results: The mean age was 59.5 ± 11.2 years old (range 35 - 76 years

old), the male/female ratio was 4.25/1. Completed response 0%, partial response 33.3% (14 patients), stable disease 40.5% (17 patients) and 11 cases progressed. Acute toxicity is mainly at grade 1, grade 2 with a low rate, no grade 3, grade 4 toxicity. Conclusion: Paclitaxel-Carboplatin regimen for patients with advanced lung adenocarcinoma reached a high rate of response with acceptable and reversible adverse events. **Keywords:** Lung adenocarcinoma, Paclitaxel-Carboplatin, treatment outcome.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) 2020 trên thế giới có hơn 2,2 triệu ca mới mắc UTP và ước tính có gần 1,8 triệu người tử vong do căn bệnh này. Tại VN theo ghi nhận của Globocan 2020 có 26.262 ca mắc mới đứng thứ 2 trong tổng số các bệnh ung thư.

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, UTP được chia làm 2 nhóm chính là UTP tế bào nhỏ và UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Trong đó nhóm UTPKTBN chiếm khoảng 80-85%... Phương pháp điều trị UTPKTBN tùy thuộc vào giai đoạn bệnh. Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng khi bệnh còn ở giai đoạn khu trú (giai đoạn I-IIIa). Hóa chất và xạ trị thường được áp dụng điều trị ở giai đoạn muộn khi bệnh không còn khả năng phẫu thuật (giai đoạn IIIB-IV) nhằm cải thiện triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm. Tuy nhiên, thực tế lâm sàng cho thấy, phần lớn bệnh nhân UTP khi phát hiện bệnh đã ở giai đoạn muộn, tổn thương đã xâm lấn, lan rộng không còn khả năng điều trị triệt căn. Hóa trị triệu chứng trong điều trị UTP giai đoạn muộn với nền tảng là nhóm Platinum kết hợp với các thuốc thể hệ 3: nhóm Taxane, Gemcitabin, Vinorebine... cho thấy hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm và tăng chất lượng cuộc sống so với chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần [8]. Vai trò của Paclitaxel-Carboplastin trong điều trị UTPKTBN

¹Trung tâm Ung bướu, Bv Trung ương Thái Nguyên

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Minh Tú

Email: dr.hoangtutn@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.8.2022

Ngày duyệt bài: 9.9.2022

loại biểu mô tuyến đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu [6]. Các kết quả cho thấy phác đồ Paclitaxel-Carboplastin giúp cải thiện có ý nghĩa với các triệu chứng cơ năng, đáp ứng thực thể...

Tại Trung Tâm Ung Bướu Thái Nguyên chúng tôi đã áp dụng phác đồ này điều trị cho bệnh nhân UTP giai đoạn muộn nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá trên nhóm ung thư biểu mô tuyến. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả điều trị, các tác dụng phụ không mong muốn của điều trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin trên bệnh nhân UTP loại biểu mô tuyến giai đoạn IIIB-IV.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 42 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV được hóa chất phác đồ Paclitaxel-Carboplastin tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên từ tháng 01/2020 đến tháng 7/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán UTP từ giai đoạn IIIB-IV, mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến. Không có hoặc không biết tình trạng đột biến gen. Điều trị đủ từ 3-6 đợt hóa chất Paclitaxel-Carboplastin. Các chỉ số về toàn trạng, huyết học, sinh hóa trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân không thỏa mãn các tiêu chuẩn trên, không đủ thông tin theo dõi sau điều trị

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Mô tả kết quả hồi cứu không đối chứng có theo dõi dọc.

Các bước tiến hành

+ Ghi nhận thông tin lâm sàng và cận lâm sàng trước và sau điều trị.

+ Đặc điểm lâm sàng: Toàn trạng, triệu chứng cơ năng, thực thể.

+ Đặc điểm cận lâm sàng: Các xét nghiệm đánh giá Bilant điều trị (huyết học, sinh hóa máu, chất chỉ điểm). Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương u, hạch, tổn thương di căn xa.

Bảng 2. Đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào

Tiền sử hút thuốc	Nam		Nữ		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Không hút thuốc	9	26,5	8	100	17	40,5
Hút thuốc lá	13	38,2	0	0	13	31
Hút thuốc lào	4	11,8	0	0	4	9,5
Hút thuốc lá, thuốc lào	8	23,5	0	0	8	19
	34	100	8	100	42	100
			Dưới 3 tháng		33	78,6
			Từ 3 – 6 tháng		6	14,3
			Trên 6 tháng		3	7,1
			Tổng số		42	100

Nhận xét: Bệnh nhân hút thuốc chiếm 59,5%, không hút thuốc chiếm 40,5%.

Bảng 3. Thời gian phát hiện bệnh

Thời gian phát hiện	Số lượng	Tỷ lệ %
---------------------	----------	---------

+ Tiến hành hóa trị liệu phác đồ: Paclitaxel 175mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1. Carboplastin AUC = 6 truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị các thuốc chống sốc, chống nôn trước và sau khi truyền hóa chất. Ngoài ra bệnh nhân được điều trị nâng đỡ, nội khoa kết hợp nhằm nâng cao kết quả điều trị [1].

+ Đánh giá đáp ứng sau mỗi 3 đợt và sau 6 đợt gồm: Đáp ứng cơ năng: Sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng trên lâm sàng bao gồm các triệu chứng đau, ho, khó thở...; Đáp ứng thực thể: Đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST chia làm 4 mức độ: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, Bệnh giữ nguyên, Bệnh tiến triển [7].

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành sau khi được chấp thuận của Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố tuổi, giới đôi tượng nghiên cứu

Đặc điểm tuổi, giới	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi ≤ 40	1	2,4
41 – 50 tuổi	4	9,5
51 – 60 tuổi	17	40,5
61 – 70 tuổi	16	38,1
Trên 70 tuổi	4	9,5
Tuổi trung bình	59,5 ± 11,2 tuổi (khoảng 35 – 76 tuổi)	
Nam giới	34	80,9
Nữ giới	8	19,1

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59,5; nhóm tuổi hay gặp nhất 51-60 tuổi chiếm 40,5%. Bệnh nhân trẻ tuổi nhất 35 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất 76 tuổi. Trong nhóm nghiên cứu nam mắc UTP nhiều hơn nữ giới với tỷ lệ nam/nữ: 4,25/1.

Nhận xét: Bệnh nhân đến viện trong vòng 3 tháng khi có triệu chứng đầu tiên chiếm tỷ lệ cao nhất 78,6%.

Bảng 4. Triệu chứng cơ năng, thực thể

Triệu chứng	Tần suất	Tỷ lệ %
Đau ngực	36	85,7
Ho	29	69
Khó thở	11	26,2
Hạch thượng đòn	7	16,7
Vị trí u nguyên phát bên phải	26	61,9
Vị trí u nguyên phát bên trái	16	38,1

Nhận xét: Đau ngực, ho, khó thở là triệu chứng thường gặp nhất trong đó triệu chứng đau ngực chiếm cao nhất gặp ở 85.7% bệnh nhân. Có 7 bệnh nhân tự sờ thấy hạch thượng đòn chiếm 16.7%. Vị trí u nguyên phát bên phải chiếm 61.9%, bên trái chiếm 38.1%.

Bảng 7. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Độ độc tính	0		1		2		3		4	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
Giảm bạch cầu	32	76,2	6	14,3	4	9,5	0	0	0	0
Giảm bạch cầu hạt	32	76,2	5	11,9	5	11,9	0	0	0	0
Giảm huyết sắc tố	17	40,5	18	42,9	7	16,6	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	38	90,4	2	4,8	2	4,8	0	0	0	0

Nhận xét: Hạ bạch cầu độ 1 là 14,3%, Hạ độ 2 là 9,5%. Không có bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3, 4. Hạ bạch cầu trung tính độ 1 và độ 2 đều gặp ở 11,9% số bệnh nhân. Không có bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính độ 3, 4.

Thiếu máu gặp ở 59,5% bệnh nhân, trong đó thiếu máu độ 1 là 42,9%, thiếu máu độ 2 là 16,6%. Không có bệnh nhân thiếu máu độ 3, 4. Hạ tiểu cầu gặp ở 9,6% số bệnh nhân trong đó hạ tiểu cầu độ 1, 2 đều gặp 4,8% bệnh nhân.

Bảng 8. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Độ độc tính	0		1		2		3		4	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
Tăng SGOT, SGPT	30	71,4	9	21,5	3	7,1	0	0	0	0
Tăng Creatinin	37	88,1	5	11,9	0	0	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	31	73,8	7	16,7	4	9,5	0	0	0	0

Nhận xét: Tăng men gan gặp ở 28,6% số bệnh nhân trong đó tăng men gan độ 1 gặp ở 21,5%, độ 2 gặp ở 7,1% số bệnh nhân. Tăng Creatinin máu ít gặp ở độ 1 là 11,9% số bệnh nhân. Nôn, buồn nôn gặp ở 26,2% số bệnh nhân trong đó độ 1 là 16,7%, độ 2 là 9,5%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình 59,5 (trong đó nhóm tuổi 51 – 60 chiếm nhiều nhất, 17 bệnh nhân, 40,5%); tỷ lệ nam/nữ là 4,25/1. Với bệnh nhân nam, chỉ có 26,5% không hút thuốc, các bệnh nhân nữ đều không có thói quen này. Tỷ lệ hút thuốc, nhóm tuổi, giới tính ở nghiên cứu này tương đồng với văn và khá tương tự với các nghiên cứu khác

Bảng 5: Giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ %
IIIB	8	19,1
IIIC	3	7,1
IV	31	73,8

Nhận xét: Bệnh nhân giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao 73,8%.

Bảng 6. Đáp ứng của điều trị

Đáp ứng	Số lượng	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	14	33,3
Bệnh ổn định	17	40,5
Bệnh tiến triển	11	26,2
Tổng	42	100

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần là 33,3%. Có 26,2% bệnh nhân tiến triển bệnh

trong nước, như nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà và cộng sự (2021) với tuổi trung bình 57,5; tỷ lệ nam/nữ 2,3/1, tỷ lệ hút thuốc 60,7% [2].

4.2. Đáp ứng thực thể. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 42 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến giai đoạn IIIB-IV được điều trị hóa trị bằng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin. Có 14 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (chiếm 33,3%), có 17 bệnh nhân bệnh ổn định (chiếm 40,5%). Có 26,2% bệnh nhân tiến triển bệnh và không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Như vậy tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm bệnh nhân đáp ứng một phần và bệnh nhân bệnh ổn định là 73,8%).

Mặc dù có nhiều phác đồ hóa trị đơn thuần được chỉ định cho các trường hợp UTP giai đoạn muộn, nhưng các nghiên cứu trong nước đều có chung kết quả không có hoặc tỷ lệ rất thấp bệnh

nhân có đáp ứng hoàn toàn sau hóa trị liệu, cho dù các phác đồ khác nhau [2], [4]. Thậm chí, tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị khá cao, của chúng tôi 26,2%, của Đỗ Hùng Kiên (2022) lên tới 61,9% (tuy nhiên nghiên cứu hóa trị bước 2 với 42 trường hợp UTP tiến triển, tái phát sau điều trị) [3], của Lê Việt Nam (2021) có tỷ lệ tiến triển 20,6% khi hóa trị bằng Pemetrexed [4]. Như vậy, qua một số nghiên cứu thu nhận được có thể thấy thực sự khó khăn về hiệu quả điều trị với các trường hợp UTP giai đoạn muộn nếu bằng hóa trị đơn thuần.

4.3. Độc tính của phác đồ

Một số tác dụng phụ trên hệ tạo huyết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạ bạch cầu gặp ở 23,8% số bệnh nhân. Không có bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3, độ 4. Hạ bạch cầu trung tính chỉ gặp ở độ 1, độ 2 với tỷ lệ gặp đều là 11,9% số bệnh nhân. Thiếu máu gặp ở 59,5% số bệnh nhân trong đó thiếu máu độ 1 chiếm 42,9%, độ 2 chiếm 16,6%. Không có bệnh nhân thiếu máu độ 3, độ 4. Hạ tiểu cầu gặp ở 9,6% bệnh nhân. Không có bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 3, độ 4. Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết chỉ gặp ở mức độ nhẹ độ 1, độ 2 và gần như không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị cho bệnh nhân.

Với phác đồ và đối tượng lựa chọn cùng UTP giai đoạn IIIB-IV, nhưng nghiên cứu với 51 bệnh nhân ung thư cao tuổi, Trần Đình Quang (2021) cho thấy tỷ lệ giảm bạch cầu, bạch cầu trung tính là 25,5%; 37,3%; trong đó chủ yếu là giảm ở độ 1, độ 2 là 19,6% và 27,4%. Tỷ lệ giảm huyết sắc tố, giảm tiểu cầu là 29,4% và 13,7% [5].

Như vậy, có thể thấy phác đồ Paclitaxel-Carboplatin khá an toàn khi thực hành lâm sàng cho điều trị UTP bất kể lứa tuổi.

Một số tác dụng phụ không mong muốn ngoài hệ tạo huyết. Trong nghiên cứu của chúng tôi tăng men gan gặp ở 28,6% số bệnh nhân trong đó tăng men gan độ 1 gặp ở 21,5%, độ 2 gặp ở 7,1% số bệnh nhân. Tăng Creatinin máu ít gặp ở độ 1 là 11,9% số bệnh nhân. Nôn, buồn nôn gặp ở 26,2% số bệnh nhân trong đó độ 1 là 16,7%, độ 2 là 9,5%. Theo Trần Đình Quang (2021) tỷ lệ buồn nôn là 19,6% và 9,8%. Tiêu chảy chiếm tỷ lệ 11,8%. Tỷ lệ rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi, đau xương khớp là 17,6% và 21,6% [5].

Như vậy tác dụng phụ trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết ít gặp và thường gặp ở độ thấp 1, độ 2. Hầu hết các trường hợp gặp tác dụng phụ đều có thể khắc phục hoặc dự phòng

được mà không cần giảm liều hóa chất hay gián ngày điều trị. Với những hiệu quả mang lại và tính an toàn thì phác đồ Paclitaxel-Carboplatin là một trong những lựa chọn hiệu quả cho các bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng một phần của phác đồ là 33,3%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,8%.

Độc tính: Trên hệ tạo huyết: Hạ bạch cầu độ 1 là 14,3%, Hạ độ 2 là 9,5%. Hạ bạch cầu trung tính độ 1 và độ 2 đều gặp ở 11,9% số bệnh nhân. Thiếu máu gặp ở 59,5% bệnh nhân. Hạ tiểu cầu độ 1, 2 gặp ở 9,6% số bệnh nhân. Ngoài hệ tạo huyết: Tăng men gan gặp ở 28,6% số bệnh nhân. Tăng Creatinin máu ít gặp ở độ 1 là 11,9% số bệnh nhân. Nôn, buồn nôn gặp ở 26,2% số bệnh nhân.

Như vậy, phác đồ Paclitaxel-Carboplatin khá hiệu quả và dung nạp tốt cho điều trị các bệnh nhân ung thư phổi dạng tuyến giai đoạn muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, "Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ", Quyết định 4825/QĐ-BYT ngày 06/8/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế, 2018.
2. **Nguyễn Việt Hà, Nguyễn Tuyết Mai**, "Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Pemetrexed – Cisplatin", Tạp chí Y học Việt Nam, 2021, 1 (501), tr. 264-268.
3. **Đỗ Hùng Kiên, Nguyễn Thị Như Hoa**, "Kết quả sống thêm và một số tác dụng không mong muốn của hoá chất Topotecan trong điều trị bước hai ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn muộn tại Bệnh viện K", Tạp chí Y học Việt Nam, 2022, 2 (tháng 6), tr. 46-50.
4. **Lê Việt Nam, Phạm Cẩm Phương**, "Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ có Pemetrexed trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại Bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Y học Việt Nam, 2021, 2 (509), tr. 153-157.
5. **Trần Đình Quang, Nguyễn Thái Hòa**, "Tác dụng không mong muốn của điều trị bước một phác đồ Paclitaxel - Carboplatin ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV ở bệnh nhân cao tuổi", Tạp chí Y học Việt Nam, 2021, 1 (508), pp. 165-169.
6. **Sakashita H, Uchibori K, Jin Y, et al.**, "A phase II feasibility study of carboplatin and nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease (YLOG0114)", Thoracic Cancer, 2022, 13 (9), pp. 1267-1275.
7. **Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, et al.**, "RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee", Eur J Cancer, 2016, 62, pp. 132-7.
8. **Sucony L, Rassl DM, Barker AP, et al.**, "Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies", Cancer Treat Rev, 2021, 99, pp. 102237.