

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM HUY TÂN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ ĐỊNH LƯỢNG NỒNG ĐỘ EBV-DNA HUYẾT TƯƠNG
TRONG UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM HUY TÂN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ ĐỊNH LƯỢNG NỒNG ĐỘ EBV-DNA HUYẾT TƯƠNG
TRONG UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG**

Chuyên ngành : Tai - Mũi - Họng

Mã số : 62720155

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Trần Văn Khánh**
- 2. GS.TS. Nguyễn Đình Phúc**

HÀ NỘI - 2018

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng tri ơn sâu sắc tới GS.TS.Nguyễn Đình Phúc và PGS.TS.Trần Văn Khánh, là những người thầy, người hướng dẫn khoa học, đã tận tình giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu, góp ý và sửa chữa luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Tạ Thành Văn, Phó hiệu trưởng, Giám đốc Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein Trường Đại học Y Hà Nội là người đã tận tình truyền đạt kiến thức và những kinh nghiệm quý báu đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến những thầy cô, đồng nghiệp, những người đã tạo mọi điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án:

- Ban Giám Hiệu và Phòng Đào tạo Sau Đại Học của Trường Đại học Y Hà Nội.

- Ban Giám Đốc Bệnh Viện Đại Học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Phạm Tuấn Cảnh, Trưởng Bộ môn Tai Mũi Họng cùng các thầy cô trong Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Ngô Thanh Tùng, Trưởng Khoa xạ 1 Bệnh viện K Trung ương, cùng toàn thể các bác sỹ, điều dưỡng của Khoa.

- Toàn thể các đồng nghiệp, các nghiên cứu viên của Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Xin được gửi lời cảm ơn đến các bệnh nhân cùng gia đình của họ đã giúp tôi có được các số liệu trong luận án này.

Xin cảm ơn các bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của bố mẹ tôi, động viên của vợ, hai con, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, tháng 9 năm 2017

Phạm Huy Tấn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Huy Tần, nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Tai - Mũi - Họng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Trần Văn Khánh và GS.TS. Nguyễn Đình Phúc.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

NGƯỜI VIẾT CAM ĐOAN

Phạm Huy Tần

CÁC TỪ VIẾT TẮT

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BL	U lympho Burkitt
BN	Bệnh nhân
CĐ	Chẩn đoán
CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
DNA	Deoxynucleic Acid
ĐT	Điều trị
ĐUHT	Đáp ứng hoàn toàn
EBV	Epstein Barr Virus
GĐ	Giai đoạn
HDR	High dose rate (Xạ áp sát xuất liều cao)
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
LDR	Low dose rate (Xạ áp sát xuất liều thấp)
MBH	Mô bệnh học
MRI	Magnetic Resonance Imaging(Chụp cộng hưởng từ)
UCNT	Undifferentiated Carcinoma Nasopharyngeal Type (Ung thư biểu mô vòm họng thể không biệt hóa)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UT	Ung thư
UTBM	Ung thư biểu mô
UTVMH	Ung thư vòm mũi họng
VCA	Viral Capside Antigen
ĐTNC	Đối tượng nghiên cứu
KN	Kháng nguyên
WHO	World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)
PCR	Polymerase Chain Reaction(Kỹ thuật khuếch đại gen)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Giải phẫu vòm họng và hạch vùng cổ.....	3
1.1.1. Sơ lược giải phẫu vòm họng.....	3
1.1.2. Giải phẫu hạch cổ.....	4
1.2. Dịch tễ học ung thư vòm mũi họng.....	7
1.2.1. Tỷ lệ mắc bệnh.....	7
1.2.2. Yếu tố nguy cơ.....	7
1.3. Chẩn đoán ung thư vòm mũi họng.....	8
1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng.....	8
1.3.2. Chẩn đoán cận lâm sàng.....	14
1.3.3. Chẩn đoán xác định.....	22
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn.....	23
1.3.5. Chẩn đoán phân biệt.....	24
1.4. Điều trị.....	25
1.5. Virus EBV và ung thư vòm mũi họng.....	26
1.5.1. Cấu tạo virus EBV.....	26
1.5.2. Giả thuyết về cơ chế bệnh sinh EBV và UTVMH.....	26
1.5.3. Các kỹ thuật sinh học phân tử xác định EBV.....	30
1.5.4. Ứng dụng chẩn đoán và điều trị dựa trên mối liên quan giữa EBV và UTVMH.....	33
1.5.5. Nghiên cứu về nồng độ EBV- DNA huyết tương và UTVMH....	36
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	41

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.2.2. Cỡ mẫu	41
2.3. Các biến số, chỉ số và nội nghiên cứu.....	42
2.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	42
2.3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	42
2.3.3. Định lượng nồng độ EBV-DNA trước, sau điều trị và mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị	43
2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	43
2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm đã sử dụng trong nghiên cứu.....	45
2.6. Phương tiện nghiên cứu	49
2.6.1. Trang thiết bị và phương tiện nghiên cứu tại bệnh viện K Trung ương, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.....	49
2.6.2. Dụng cụ, trang thiết bị và hoá chất nghiên cứu tại Labo trung tâm nghiên cứu Gen-Protein trường Đại Học Y Hà Nội	50
2.7. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	51
2.8. Xử lý số liệu.....	52
2.9. Đạo đức nghiên cứu	52
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	54
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	54
3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	54
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	56
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	59
3.1.4. Chẩn đoán TNM của đối tượng nghiên cứu	63
3.1.5. Các phương pháp điều trị được áp dụng cho đối tượng nghiên cứu....	65
3.1.6. Kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu.....	65

3.2. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị, đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư Vòm Mũi Họng.	66
3.2.1. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị	66
3.2.2. Đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư Vòm Mũi Họng	70
Chương 4: BÀN LUẬN.....	84
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	84
4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	84
4.1.2. Đặc điểm khối u vòm họng qua thăm khám bằng lâm sàng, nội soi, CT Scanner, MRI và mô bệnh học	87
4.1.3. Đặc điểm hạch cổ qua thăm khám siêu âm và mô bệnh học	95
4.1.4. Đánh giá giai đoạn TNM	96
4.1.5. Các phương pháp điều trị được áp dụng cho đối tượng nghiên cứu	101
4.2. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị, đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư Vòm Mũi Họng	103
4.2.1. Kết quả định lượng nồng độ EBV-DNA trong huyết tương của đối tượng nghiên cứu	103
4.2.2. Mối liên quan với nồng độ EBV-DNA huyết tương.....	107
KẾT LUẬN.....	116
KHUYẾN NGHỊ.....	118
CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Hệ thống phân loại hạch cổ Robbin	4
Bảng 1.2.	Bảng hội chứng thần kinh của ung thư vòm mũi họng	13
Bảng 3.1.	Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu	54
Bảng 3.2.	Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới tính	55
Bảng 3.3.	Phân bố bệnh nhân theo dân tộc	55
Bảng 3.4.	Tần suất triệu chứng cơ năng	56
Bảng 3.5.	Hình thái đại thể khối u vòm mũi họng.....	57
Bảng 3.6.	Tần suất vị trí xuất phát của tổn thương u tại vòm qua nội soi vòm mũi họng	57
Bảng 3.7.	Tổn thương liệt dây thần kinh sọ	58
Bảng 3.8.	Khối u khu trú tại vòm và lan tràn ra ngoài vòm theo MRI hoặc CTscanner	59
Bảng 3.9.	Tần suất vị trí u lan tràn ra ngoài vòm qua CT scanner hoặc MRI ..	59
Bảng 3.10.	Tần suất vị trí hạch cổ qua thăm khám siêu âm	60
Bảng 3.11.	Đặc điểm hạch cổ qua thăm khám siêu âm	61
Bảng 3.12.	Kết quả xét nghiệm tế bào học hạch cổ của bệnh nhân UTVMHtrước điều trị	62
Bảng 3.13.	Chẩn đoán mô bệnh học khối u nguyên phát vòm mũi họng.....	62
Bảng 3.14.	Chẩn đoán T	63
Bảng 3.15.	Chẩn đoán N.....	63
Bảng 3.16.	Chẩn đoán M	64
Bảng 3.17.	Phương pháp điều trị áp dụng cho đối tượng nghiên cứu	65
Bảng 3.18.	Kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu.....	65
Bảng 3.19.	Mô tả thay đổi nồng độ EBV-DNA ở nhóm bệnh nhân có nồng độ \geq 300 copies/ ml trước điều trị và < 300 copies/ ml sau điều trị	66

Bảng 3.20. Mô tả thay đổi nồng độ EBV-DNA huyết tương ở nhóm bệnh nhân có nồng độ ≥ 300 copies/ ml cả trước và sau điều trị	67
Bảng 3.21. So sánh nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị...	68
Bảng 3.22. Phân nhóm bệnh nhân theo nồng độ EBV-DNA trước, sau điều trị	69
Bảng 3.23. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với triệu chứng cơ năng của bệnh nhân	70
Bảng 3.24. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não.....	71
Bảng 3.25. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với hình thái của u vòm	72
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm khu trú và lan tràn của u vòm.....	73
Bảng 3.27. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với nhóm hạch cổ	74
Bảng 3.28. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với số lượng hạch của bệnh nhân	74
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm mô bệnh học	75
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của khối u nguyên phát.....	76
Bảng 3.31. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của hạch vùng	77
Bảng 3.32. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của di căn xa	78
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn bệnh UTVMH.....	79

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với phương pháp điều trị của bệnh nhân.....	80
Bảng 3.35. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với thời gian điều trị của bệnh nhân	81
Bảng 3.36. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với sự đáp ứng điều trị của bệnh nhân	82
Bảng 4.1. Độ tuổi của bệnh nhân trong một số nghiên cứu	84
Bảng 4.2. Phân bố giới tính của bệnh nhân trong một số nghiên cứu	85
Bảng 4.4. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTVMH trong một số nghiên cứu.....	88
Bảng 4.4. Đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân UTVMH trong một số nghiên cứu	94
Bảng 4.5. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn u nguyên phát trong một số nghiên cứu	96
Bảng 4.6. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn hạch vùng trong một số nghiên cứu.	98
Bảng 4.7. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn M (di căn xa) trong một số nghiên cứu	99
Bảng 4.8. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn TNM trong một số nghiên cứu	101
Bảng 4.9. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân trong một số nghiên cứu	102
Bảng 4.10. Tỷ lệ bệnh nhân UTVMH có nồng độ EBV-DNA huyết tương \geq 300 copies/ ml trong một số nghiên cứu	104
Bảng 4.11. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với giai đoạn T khối u nguyên phát trong một số nghiên cứu....	109
Bảng 4.12. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với giai đoạn bệnh TNMs trong một số nghiên cứu	111

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Giải phẫu vùng vòm họng	3
Hình 1.2.	Hệ thống phân loại hạch cổ Robbin	5
Hình 1.3.	Sự dẫn lưu bạch huyết của vòm	6
Hình 1.4.	Hình ảnh sinh thiết vòm bằng nội soi ống mềm.....	10
Hình 1.5.	Hình ảnh nội soi vòm họng bình thường	11
Hình 1.6.	Hình ảnh nội soi ung thư vòm mũi họng	11
Hình 1.7.	Hình ảnh phim chụp CT vòm	15
Hình 1.8.	Hình ảnh CT vòm	15
Hình 1.9.	Hình ảnh lớp cắt đứng dọc phim MRI vòm họng bình thường trên T1	16
Hình 1.10.	Hình ảnh UTMH giai đoạn sớm trên T2 phim chụp MRI	17
Hình 1.11.	Hình ảnh phim chụp MRI vòm họng có tiêm thuốc cản quang trên T1 lớp cắt trục.....	17
Hình 1.12.	Hình ảnh u vòm tái phát trên phim chụp SPECT	18
Hình 1.13.	Hình ảnh phim chụp PET CT bệnh nhân UTMH	19
Hình 1.14.	Hình ảnh hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô không biệt hóa nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml với cytokeratin với phóng đại 200 lần	22
Hình 1.15.	Cấu trúc của EBV	26
Hình 1.16.	Các bước cơ bản của kỹ thuật PCR.....	31
Hình 2.1.	Một số thiết bị và phương tiện dùng trong nghiên cứu	50
Hình 3.1.	Chẩn đoán giai đoạn bệnh TNM.....	64
Hình 3.2.	Thay đổi nồng độ EBV-DNA huyết tương trong nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml trước và sau điều trị.....	69

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đang trở thành vấn đề sức khỏe mang tính chất toàn cầu với tỷ lệ mắc và tử vong cao, kể cả ở lứa tuổi trẻ. Theo các báo cáo phân tích về ung thư trong những năm gần đây cho thấy ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là ung thư thường gặp nhất vùng đầu cổ và mang tính khu vực [1]. Theo số liệu GLOBOCAN 2012, trên thế giới hàng năm có 80.000 trường hợp mới mắc mới, ở phía nam Trung Quốc tỉ lệ mắc cao, 25 trường hợp trên 100.000 dân, trong khi ở Mỹ và châu Âu tỉ lệ mắc thấp hơn từ 0,5 đến 2 trường hợp trên 100.000 dân [2]. Ở Việt Nam, tỉ lệ từ 5,2 đến 13,2 trường hợp trên 100.000 dân, theo thống kê ung thư trên địa bàn Hà Nội, UTVMH là loại ung thư hay gặp nhất trong các ung thư vùng tai mũi họng và đứng hàng thứ 5 trong 10 loại ung thư phổ biến ở Việt Nam. Các báo cáo dịch tễ đều ghi nhận tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ, thường cao gấp từ 2-3 lần [3], [4].

Ung thư vòm mũi họng có liên quan đến nhiều yếu tố như địa lý, chủng tộc, thói quen, tập quán sinh hoạt và đặc biệt là vai trò sinh bệnh học của Epstein Barr Virus (EBV) trong UTVMH. Năm 1966, Henlé và Epstein tìm thấy kháng thể kháng vỏ của virus EBV (IgA/VCA) ở bệnh nhân UTVMH [5]. Nhờ sự phát triển của kỹ thuật khuếch đại gen (PCR: Polymerase Chain Reaction), gen của EBV được tìm thấy trong máu, mô sinh thiết của bệnh nhân UTVMH. Trong những năm gần đây, nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đáp ứng điều trị. Kết quả từ các nghiên cứu đều cho thấy rằng, nồng độ EBV-DNA trong huyết tương là một xét nghiệm không xâm nhập, tiện lợi có vai trò tiên lượng và đánh giá điều trị một cách lâu dài [6], [7].

Về điều trị, do vị trí giải phẫu phức tạp khó phẫu thuật triệt căn, bên cạnh đó thể giải phẫu bệnh đa số là ung thư biểu mô không biệt hóa nhạy cảm với tia xạ nên xạ trị là phương pháp điều trị cơ bản của ung thư vòm mũi họng. Hướng dẫn điều trị chuẩn hiện nay của các tổ chức ung thư trên thế giới

đều thống nhất khuyến cáo xạ trị đơn thuần cho UTVMH giai đoạn I và hóa xạ trị đồng thời cho tất cả các giai đoạn khác của UTVMH.

Ở Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu được thực hiện về ung thư vòm và EBV. Các tác giả Nghiêm Đức Thuận, Phạm Thị Chính, Nguyễn Đình Phúc đã xác định được sự tồn tại của EBV-DNA trong các mô sinh thiết vòm họng ở bệnh nhân UTVMH và chỉ ra được vai trò của EBV-DNA trong chẩn đoán bệnh này [8]. Tại Bệnh viện K Trung ương, nghiên cứu về định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trên bệnh nhân UTVMH đã được triển khai trong những năm gần đây. Nghiên cứu đã tiến hành so sánh nồng độ EBV-DNA huyết tương với các đặc điểm về bệnh học và kết quả điều trị, tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế, chưa nghiên cứu đầy đủ các giai đoạn ung thư, cũng như chưa chỉ ra được sự khác nhau về mối tương quan giữa nồng độ EBV với các phương pháp điều trị khác nhau... Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh vai trò của định lượng nồng độ EBV-DNA trong huyết tương để sàng lọc và chẩn đoán sớm UTVMH tại cộng đồng và đã thấy vai trò quan trọng của nó không chỉ áp dụng trong chẩn đoán mà còn góp phần quan trọng trong tiên lượng bệnh [9], [10], [11]. Chính vì vậy việc thực hiện một nghiên cứu bài bản với cỡ mẫu đủ lớn nhằm xác định chính xác vai trò của sự thay đổi nồng độ EBV-DNA huyết tương trong đáp ứng điều trị và tiên lượng UTVMH trên bệnh nhân ung thư Việt Nam là hết sức cần thiết, nhằm cung cấp thêm các bằng chứng khoa học phục vụ cho công tác chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh UTVMH tại Việt Nam. Xuất phát từ thực tế đó đề tài ***“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trong ung thư Vòm Mũi Họng”*** được thực hiện với 2 mục tiêu chính như sau:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư Vòm Mũi Họng.***
- 2. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị, đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư Vòm Mũi Họng.***

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Giải phẫu vòm họng và hạch vùng cổ

1.1.1. Sơ lược giải phẫu vòm họng

Vòm họng là một khoang mở nằm dưới nền sọ, sau hốc mũi và thông xuống họng miệng, tạo nên một không gian 3 chiều không đều với 6 thành [12], [13], [14].

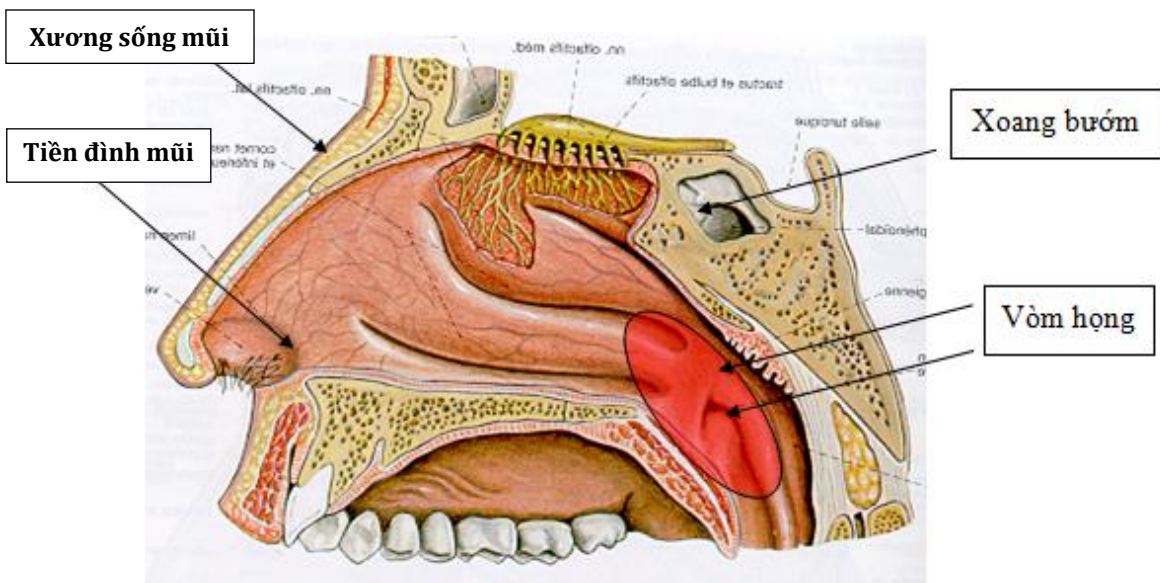
- Thành trước: Được tạo nên bởi hai cửa lỗ mũi sau liên quan ở trước hốc mũi, hố mắt, xoang hàm và xoang sàng, được tách ở giữa bởi vách ngăn mũi. Qua cửa mũi sau vòm tiếp cận với tận cùng phía sau của cuộn mũi thứ 2 và 3.

- Thành sau: Liên tiếp với nóc vòm, nằm ngay ở mức 2 đốt sống cổ đầu tiên, bên cạnh mở rộng tạo nên giới hạn sau của hố Rosenmuller.

- Thành trên (hay còn gọi là nóc vòm): Hơi cong úp xuống, tương đương với thân xương chẩm và nền của xương bướm.

- Thành dưới: Hở thông xuống họng miệng và thực sự được hình thành khi khẩu cái mềm căng ngang trong khi nuốt và phát âm, trải rộng từ bờ sau của xương khẩu cái tới bờ tự do của khẩu cái mềm – màn hầu.

- Hai thành bên: Tạo nên bởi một mảnh cân cơ, có lỗ vòi Eustachi thông với tai giữa cùng với gờ vòi và phía sau là hố Rosenmuller.



Hình 1.1. Giải phẫu vùng vòm họng [15]

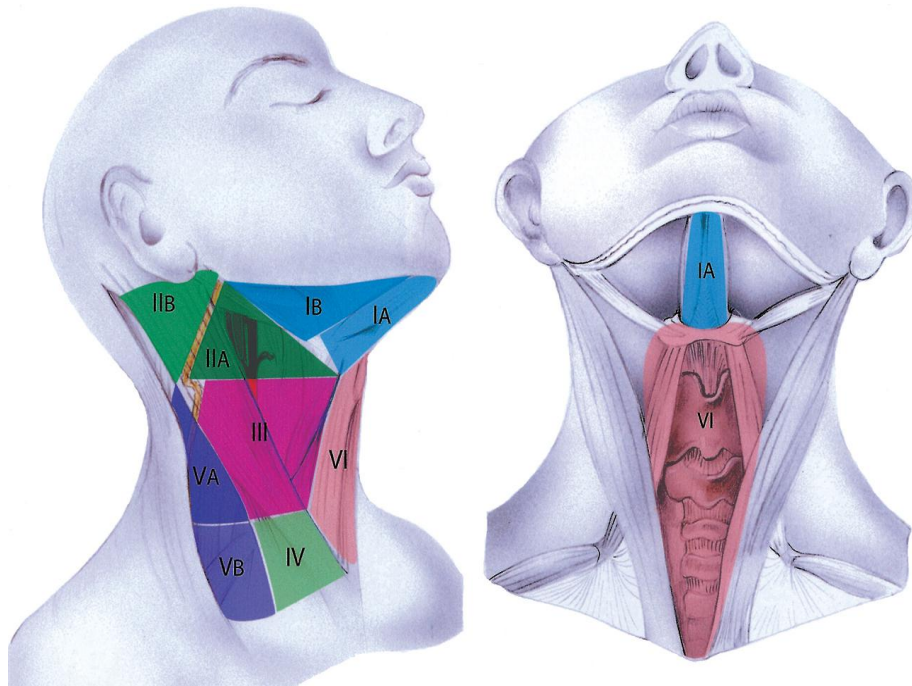
1.1.2. Giải phẫu hạch cổ

1.1.2.1. Phân loại hạch cổ

Vùng đầu cổ có một mạng lưới bạch huyết rất phong phú, và UTMH cũng như các ung thư vùng đầu cổ khác có thể di căn hạch ngay cả khi bệnh ở giai đoạn rất sớm. Vì vậy hiểu biết giải phẫu bình thường của các hạch bạch huyết vùng cổ là rất quan trọng trong điều trị ung thư đầu cổ. Năm 1991 hệ thống phân loại hạch cổ Robbin được đề xuất bởi nhóm Memorial Sloan Kettering Cancer Group và được thông qua bởi ủy ban phẫu thuật đầu cổ tai mũi họng Mỹ. Hệ thống này phân chia hệ thống hạch cổ thành 6 nhóm dựa trên ranh giới những cấu trúc có thể nhìn thấy khi phẫu thuật đầu cổ như: xương, cơ, mạch máu, dây thần kinh... [16], [17]. Hệ thống phân loại hạch cổ của Robbin được chấp nhận rộng rãi bởi các nhà xạ trị khi điều trị ung thư đầu cổ. Một số cấu trúc như mạch máu dây thần kinh không nhìn thấy rõ trên phim chụp CT và MRI vùng đầu cổ, do đó xác định ranh giới cấu trúc giải phẫu của các nhóm hạch cổ trên phim CT và MRI là cần thiết cho các nhà xạ trị khi lập kế hoạch điều trị tia xạ. Năm 2003 hướng dẫn phân nhóm hạch cổ trên phim CT được thông qua với sự đồng thuận cao của các học giả đến từ các tổ chức nghiên cứu ung thư lớn như EORTC, RTOG, NCIC...[18],[19].

Bảng 1.1. Hệ thống phân loại hạch cổ Robbin

Nhóm hạch	Vị trí hạch
Ia	Nhóm dưới cằm
Ib	Nhóm dưới hàm
II	Nhóm cảnh cao
III	Nhóm cảnh giữa
IV	Nhóm cảnh dưới
V	Nhóm tam giác cổ sau
VI	Nhóm trước khí quản

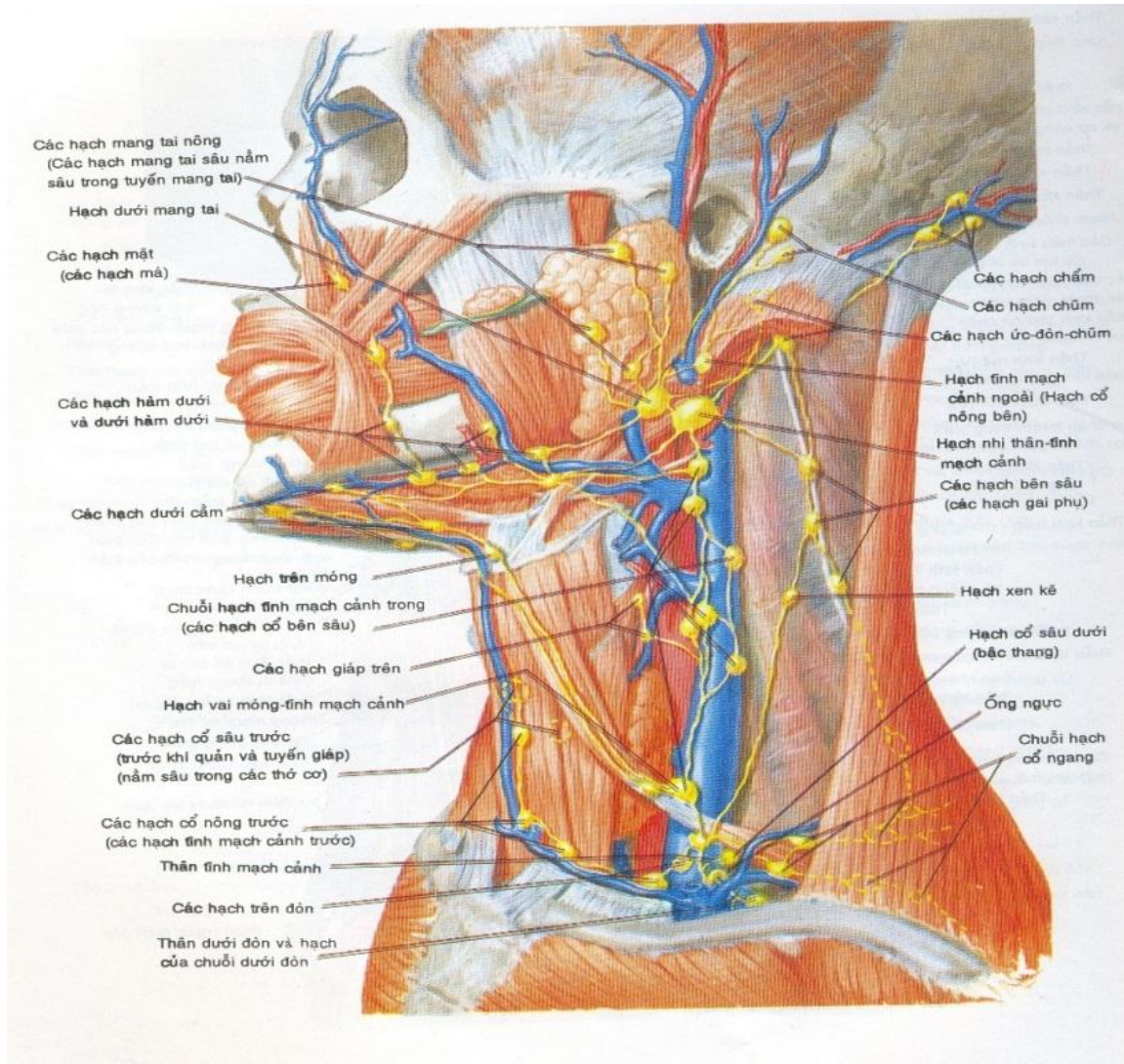


Hình 1.2. Hệ thống phân loại hạch cổ Robbin [19]

1.1.2.2. Dẫn lưu bạch huyết của vùng vòm họng

Vòm là vùng có mạng lưới mạch máu và lưới bạch huyết dày đặc, các nang lympho ở niêm mạc vòm tập trung chủ yếu ở nóc và quanh vòi Eustachi vì vậy khi có tổn thương ác tính ở vòm tế bào ung thư theo mạng lưới bạch mạch này và bạch huyết li tâm để xuống đổ vào hạch Kuttner. Khi hạch Kuttner bị thâm nhiễm, các tế bào ác tính tiếp tục xâm lấn và di căn sang hạch bên cạnh. Dòng bạch huyết vùng cổ chảy chậm, một khi hạch đã bị xâm lấn thì các bạch mạch dễ dàng chảy ngược dòng trở lại và tạo khả năng di căn, vì vậy nhóm hạch dưới hàm, nhóm gai thường là những nhóm bị tổn thương sau, nhóm hạch cảnh trong (Kuttner) bị thâm nhiễm trước. Theo cách lan tràn các tế bào ác tính như vậy, các nhóm cổ khác lần lượt bị tổn thương [20]. Tuy nhiên

nhóm hạch cổ ngang và thượng đòn ít bị di căn hơn và khi có di căn là biểu hiện tiên lượng của bệnh, vì hạch thượng đòn theo hệ bạch huyết khác để dẫn đến di căn xa.



Hình 1.3. Sự dẫn lưu bạch huyết của vòm [15]

- Sự dẫn lưu bạch mạch của vòm mũi họng đổ vào hạch sau họng (khi còn nhỏ) khi lớn thì đổ chủ yếu vào hạch cảnh trên.
- Vùng thấp của vòm họng được dẫn lưu vào hạch cảnh trong nhóm trên và dưới cơ nhị thân.
- Hạch dưới cơ nhị thân thường bị di căn và rất to gọi là hạch Kutner.

1.2. Dịch tễ học ung thư vòm mũi họng

1.2.1. Tỷ lệ mắc bệnh

Ung thư vòm mũi họng là một bệnh mang tính chất địa lý, trên thế giới hình thành 3 khu vực có tỉ lệ mắc khác nhau:

+ Khu vực có tỷ lệ mắc bệnh cao: Miền nam Trung Quốc, Hồng Kông với tỷ lệ khoảng từ 10-28/ 100.000 dân.

+ Khu vực có tỷ lệ mắc bệnh trung bình và có xu hướng tăng cao là các nước Đông Nam Á, Bắc Phi.

+ Khu vực có tỷ lệ mắc bệnh thấp: châu Âu, châu Mỹ, tỷ lệ $\leq 1/100.000$ dân [13], [21], [22], [23].

Ở Miền Bắc Việt Nam, từ năm 1955-1965 trong số 11.986 trường hợp ung thư được thống kê ở Bệnh viện K, UTVMH chiếm 10%, ngang bằng với tỉ lệ của ung thư dạ dày, chỉ xếp sau ung thư cổ tử cung. Trong 5 năm 1967-1971 Bệnh viện K đã tiếp nhận điều trị 2.587 bệnh nhân ung thư ở nam trong đó UTVMH đứng hàng đầu chiếm 20,68% và 2895 bệnh nhân ung thư ở nữ trong đó ung thư vòm đứng hàng thứ 4 chiếm 7,91% sau ung thư tử cung, ung thư vú và ung thư nguyên bào nuôi [13], [21].

1.2.2. Yếu tố nguy cơ

Cũng như các loại ung thư khác, cho tới nay nguyên nhân của UTVMH vẫn còn chưa được biết rõ. Tuy nhiên khi đi sâu nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh và vai trò của các tác nhân gây bệnh, các nhà nghiên cứu đã chỉ ra 3 yếu tố chính góp phần trong bệnh sinh UTVMH:

+ Viêm nhiễm mạn tính vùng mũi họng, trong đó có vai trò rất lớn của Epstein - Barr Virus [8].

+ Yếu tố địa lý gắn liền với tập quán sinh hoạt, thức ăn [13]. Thống kê cho thấy tỉ lệ mắc UTVMH ở người Trung Quốc di cư đến Mỹ thấp hơn so với người dân Trung Quốc dẫn tới giả thuyết ô nhiễm môi trường và tập quán sinh hoạt làm tăng nguy cơ mắc UTVMH. Trong đó đặc biệt là tập quán ăn các loại thức ăn chứa nhiều đạm lên men, chứa nhiều Nitrosamin [21], [23].

+ Yếu tố di truyền: UTVMH chiếm tỉ lệ cao rõ rệt ở vùng Nam, Trung Quốc và tỷ lệ mắc còn duy trì cao ở thế hệ con cháu của họ sống ở nước ngoài, điều đó gợi ý yếu tố di truyền của bệnh [13], [24], [25].

1.3. Chẩn đoán ung thư vòm mũi họng

1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng

1.3.1.1. Triệu chứng cơ năng

❖ Các dấu hiệu sớm

Thường nghèo nàn, bệnh nhân thường không để ý, ngay cả khi đến khám ở cơ sở y tế tuyến cơ sở ít có kinh nghiệm cũng bị nhầm lẫn và bị bỏ qua, với các triệu chứng mượn nên dễ nhầm nhất với viêm mũi, viêm xoang, viêm tai giữa. Các dấu hiệu sớm thường là đau đầu thoáng qua, ngạt mũi thoáng qua, hiếm thấy chảy máu mũi, khi có thường ở một bên, thường kèm theo ù tai [8].

Có thể xuất hiện hạch cổ ngay từ đầu, thường ở góc hàm, hạch nhỏ, không đau và không ảnh hưởng đến sinh hoạt bình thường [13].

❖ Các dấu hiệu muộn

Thường vài tháng sau kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên, do khối u phát triển tại chỗ và xâm lấn lan rộng gây ra [26].

+ Triệu chứng về hạch cổ: Phổ biến nhất là vị trí hạch cổ cao, đặc biệt hạch cổ sâu trên (hạch cơ nhị thân) thường gặp nhất. Di căn hạch sớm lan đến

hạch sau hầu của Rouvière, có thể ở 1 hoặc cả 2 bên cổ, có thể nhầm với viêm đuôi tuyến mang tai. Cũng có trường hợp có hạch cổ bên đối diện.

+ Triệu chứng về mũi: ngạt tắc mũi, chảy máu mũi hay xì ra nhầy lẫn máu do u lớn gây bít tắc hoặc do loét hoại tử khối u.

+ Triệu chứng vè tai: phổ biến nhất là mất nghe một bên do u làm tắc vòi Eustachi dẫn tới viêm tai thanh dịch. Sự mất chức năng vòi Eustachi có thể là kết quả từ xâm lấn các cơ nuốt hoặc liệt các cơ mở họng.

+ Triệu chứng về mắt: giai đoạn muộn khi u xâm lấn rộng sẽ gây chèn ép, tổn thương dây thần kinh chi phối vận động mắt làm bệnh nhân lác, nhìn đôi, sụp mi, giảm hoặc mất thị lực hoặc mắt bị đẩy lồi ra trước, chèn ép dây thần kinh thị giác gây nhìn mờ (liệt dây thần kinh sọ II, III, IV, VI).

+ Triệu chứng thần kinh sọ não: do liệt các dây thần kinh sọ, có thể đơn lẻ hoặc kết hợp nhiều dây đồng thời khi u ở giai đoạn lan tràn. Khi u xâm lấn tầng sọ trước nơi có vị trí xuất phát của dây I, II gây các rối loạn về khứu giác và thị lực, tầng sọ giữa liên quan nhiều đến các dây từ III (vận nhãn chung) đến VIII (tiền đình ốc tai) và tầng dưới là các dây IX, X, XI, XII [13].

1.3.1.2. Thăm khám lâm sàng

***Soi vòm họng gián tiếp qua gương**

Sử dụng phương pháp soi vòm gián tiếp qua gương của Hopkin để phát hiện u tại vòm đồng thời sinh thiết u làm chẩn đoán mô bệnh học. Hiện nay do có sự ra đời của nội soi vòm họng nên phương pháp này ít được sử dụng.

*** Nội soi tai mũi họng**

Nội soi tai mũi họng đóng một vai trò to lớn trong chẩn đoán UTVMH, mô tả khối u và sự xâm lấn của khối u tới các thành của vòm họng, lấy sinh thiết làm giải phẫu bệnh và theo dõi đáp ứng với điều trị [14], [27].

***Soi vòm bằng ống soi mềm kết hợp sinh thiết**

Là phương pháp tốt nhất để đánh giá tổn thương qua đó sinh thiết u một cách chính xác. Góc độ quan sát của ống soi mềm có thể đạt tới hướng nhìn là 360° . Dưới sự phóng đại của ống soi mềm cho phép ta quan sát đánh giá kỹ, và phát hiện các bệnh tích khi còn nhỏ, thâm nhiễm, vết loét trợt nông ở bề mặt niêm mạc.

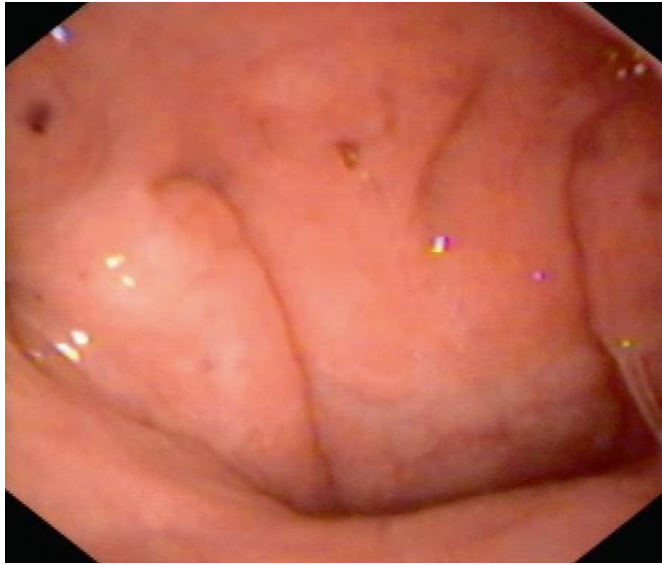
Sinh thiết khối u vòm là cần thiết để chẩn đoán xác định ung thư vòm mũi họng. Với đặc điểm vòm họng nằm ở vị trí sâu, các tổn thương ở dạng u sùi, hoại tử hay ở dạng thâm nhiễm dưới da nên sinh thiết có thể phải làm nhiều lần mới có kết quả mô bệnh học dương tính.



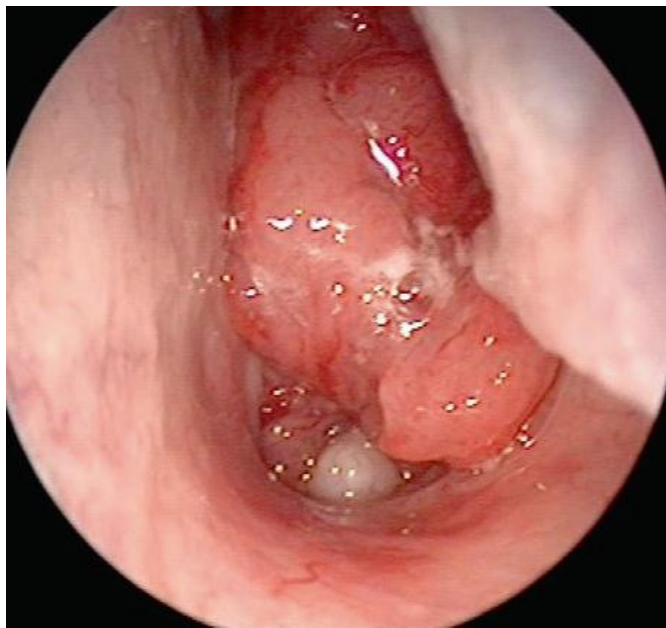
Hình 1.4. Hình ảnh sinh thiết vòm bằng nội soi ống mềm [28]

***Soi vòm họng bằng ống cứng phóng đại**

Phương pháp này đòi hỏi trang thiết bị gồm bộ nguồn, ống nội soi loại mũi xoang 0° , 30° và 70° . Nội soi phóng đại có thể được thu và phóng đại trên màn hình để cùng hội chẩn, thảo luận và học tập.



Hình 1.5. Hình ảnh nội soi vòm họng bình thường [28]



Hình 1.6. Hình ảnh nội soi ung thư vòm mũi họng [28]

*** Khám tai**

Cần được tiến hành một cách hệ thống, dù có thể bình thường khi u khu trú ở trần vòm. Thính lực đồ có thể cho thấy hình ảnh điếc dẫn truyền, tuy nhiên không phải là thăm khám thường quy [14].

***Khám họng miệng**

Việc thăm khám họng miệng nhằm mục đích tìm kiếm tổn thương xâm lấn thành sau họng hoặc các dấu hiệu xâm lấn thần kinh. Có thể thấy dấu hiệu như rử màn hầu và mất phản xạ nôn do xâm lấn thần kinh sọ [14].

*** Thăm khám hạch cổ**

Thăm khám hạch cổ là một động tác không thể thiếu trong thực hành lâm sàng khám bệnh nhân ung thư vòm mũi họng cũng như các ung thư khác vùng đầu cổ. Thăm khám hạch cổ có thể phát hiện di căn hạch trong hơn 75% các trường hợp ung thư vòm họng. Sau khi thăm khám cần miêu tả chính xác về đặc điểm, tính chất hạch, vị trí, kích thước để giúp đánh giá N trong phân loại TNM [14].

*** Thăm khám các dây thần kinh sọ**

Tổn thương các dây thần kinh sọ gặp 10-15% các trường hợp. Nhiều trường hợp, với các triệu chứng thần kinh có thể giúp sơ bộ đánh giá định khu vị trí tổn thương [14].

*** Thăm khám toàn trạng**

Đánh giá thể trạng chung: Đánh giá theo chỉ số toàn trạng Karnofsky hoặc theo thang điểm WHO.

Tìm kiếm các triệu chứng di căn xa: Có khoảng dưới 10% các trường hợp có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, thường gặp nhất là di căn xương gây đau hoặc gãy xương bệnh lý, hiếm hơn là di căn gan hoặc di căn phổi [14].

*** Hội chứng cận u:** hội chứng cận u gặp dưới 5% các trường hợp [10].

Bảng 1.2. Bảng hội chứng thần kinh của ung thư vòm mũi họng [14]

Các dấu hiệu lâm sàng	Dây thần kinh bị tổn thương	Vị trí u xâm lấn
HC khe ổ mắt trên (khe bướm)	III, IV, V1, VI	Trước trên
HC đá bướm (Jacob)	III, IV, V1, VI và II	
HC đỉnh hốc mắt	II	
HC thành ngoài xoang hang	III, IV, V1, VI, thường gặp lồi mắt	
HC đỉnh xương đá (Gradenigo-Lannois)	Cả 3 dây V (đau), VI	
HC Garcin	Toàn bộ 12 dây thần kinh sọ cùng bên	Trước trên và bên
HC Vernet (lỗ tĩnh mạch cảnh hay lỗ rách sau)	IX, X, XII	Bên
HC ngã tư tĩnh mạch cảnh-hạ thiệt (HC lồi cầu-lỗ rách sau) của Collet – Sicard	IX, X, XI, XII	
HC Villaret (sau mỏm trâm hay sau dưới tuyến mang tai)	IX, X, XI, XII và giao cảm cổ	Hạch chèn ép xoang cảnh (hạch Kuttner)

❖ *Sự phát triển của khối u vòm lan rộng*

Khối u vòm họng không được phát hiện sớm để điều trị kịp thời sẽ phát triển tự nhiên theo các hướng liên quan với vị trí giải phẫu của vòm họng.

- Phát triển ra phía trước: Thông thường trong thể này khối u ở bờ trên cửa mũi sau. Thường tắc mũi xuất hiện trước, nói giọng mũi, soi cửa mũi trước thấy u sùi dễ chảy máu, u đẩy ra phía trước có thể gây lồi mắt.

- Phát triển ra phía sau: Khối u có thể xâm lấn vào đốt sống cổ C1-2 làm cứng gáy, không quay được đầu, không cúi được đầu, bệnh cảnh giống lao đốt sống cổ.

- Phát triển xuống phía dưới: Khối u lan về phía họng miệng, có thể nhìn thấy khối u khi vén nhẹ màn hầu lên. Chúng ta hay gặp hội chứng Trotter

gồm có: đau dây thần kinh hàm dưới, khít hàm, điếc tai giữa, và liệt màn hầu do sự thâm nhiễm của tế bào khối u trực tiếp vào khoang hàm hầu.

- Phát triển ra phía ngoài: Khối u có thể chui qua lỗ bướm khẩu cái và xâm nhập hố chân bướm hàm gây ra tổn thương dây thần kinh hàm trên và khít họng do tổn thương cơ nhai. Khối u có thể phát triển dọc theo vòi nhĩ gây ra viêm tai giữa hoặc xâm nhập hòm nhĩ và lan ra ống tai ngoài.

- Phát triển lên trên: Khối u có thể phát triển trực tiếp theo đường xương, đi từ nóc vòm vào xoang bướm, vào mỏm xương đá, vào mỏm nền xương chẩm, vào cánh lớn xương bướm. Khối u có thể xâm lấn vào các dây thần kinh gây ra các hội chứng liệt thần kinh.

1.3.2. Chẩn đoán cận lâm sàng

1.3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

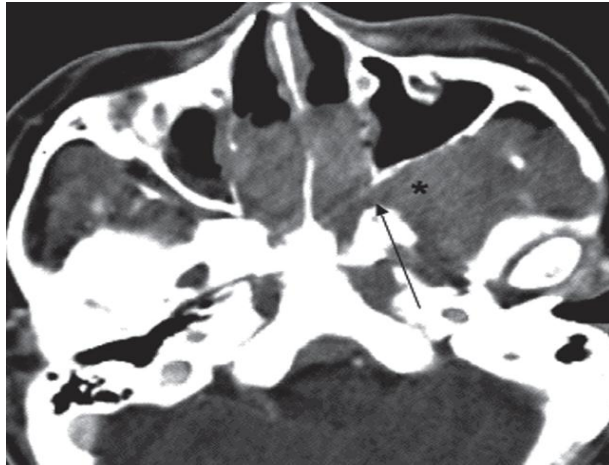
**** X-quang quy ước***

Trước đây chụp phim X quang tư thế Hirtz, và Blondeau là những biện pháp kinh điển chẩn đoán ung thư vòm thông qua các hình ảnh gián tiếp khối u xâm lấn xương nền sọ, xâm lấn hệ thống xoang bướm, xoang sàng... Nhược điểm của phương pháp này là phát hiện bệnh ở giai đoạn quá muộn, nên hiện nay ít được dùng.

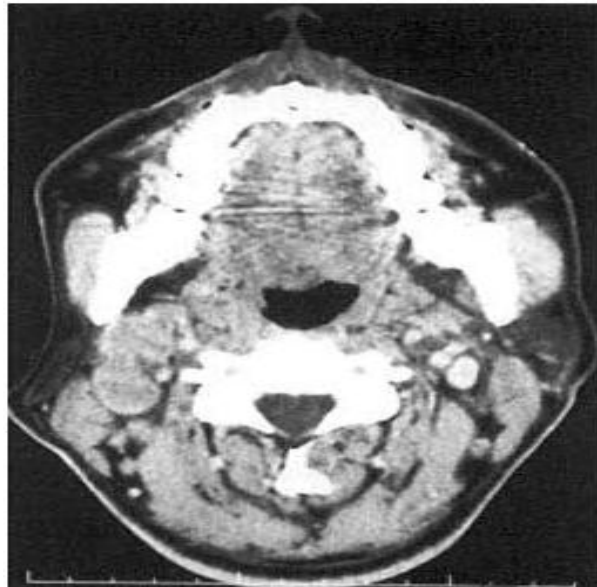
**** Chụp cắt lớp vi tính sọ não***

Chụp cắt lớp vi tính vùng sọ mặt cho phép đánh giá tương đối chính xác tính chất của khối u, chẩn đoán giai đoạn và lập kế hoạch xạ trị.

Hiện nay xuất hiện nhiều thế hệ máy cắt lớp vi tính mới, cắt lớp vi tính xoắn ốc 64 dãy 128 dãy cho hình ảnh với độ phân giải rất cao giúp cho đánh giá giai đoạn chính xác hơn.



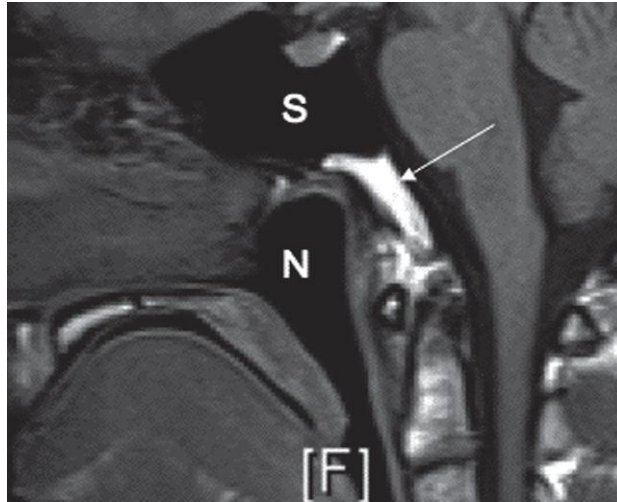
Hình 1.7. Hình ảnh phim chụp CT vòm: Khối u xâm lấn hố chân bướm khẩu cái [20]



Hình 1.8. Hình ảnh CT vòm: Nhiều hạch cổ cao di căn bên phải [20]

* Chụp cộng hưởng từ

Trên phim chụp MRI: Vòm họng có hình chữ J đảo ngược phía trước là cửa mũi trước, phía dưới là họng miệng, nóc vòm tiếp giáp với sàn xoang bướm, phía sau trên tiếp giáp với phần dốc của xương bướm.



Hình 1.9. Hình ảnh lớp cắt đứng dọc phim MRI vùng họng bình thường trên T1 (Trong đó N: vòm họng, S: xoang bướm) [20]

Đối với UTMH, nhờ đặc điểm đối quang của tổ chức phần mềm rất cao và có thể tạo hình ảnh trên nhiều mặt phẳng khác nhau nên hình ảnh của MRI ưu thế hơn nhiều kỹ thuật khác trong chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh. Chụp MRI có giá trị trong đánh giá tổn thương phần mềm, nó đặc biệt có giá trị khi chẩn đoán sự xâm nhiễm của tế bào ung thư vào hệ thống bạch huyết ở vùng cổ. Chụp MRI cho các hình ảnh giải phẫu chi tiết nhất ở T1, trong khi T2 cho ra ảnh có độ đối quang cao giữa các tổ chức khác nhau, vì vậy cho phép nhận biết rõ giới hạn u và nhất là đánh giá xâm lấn tổ chức phần mềm lân cận.

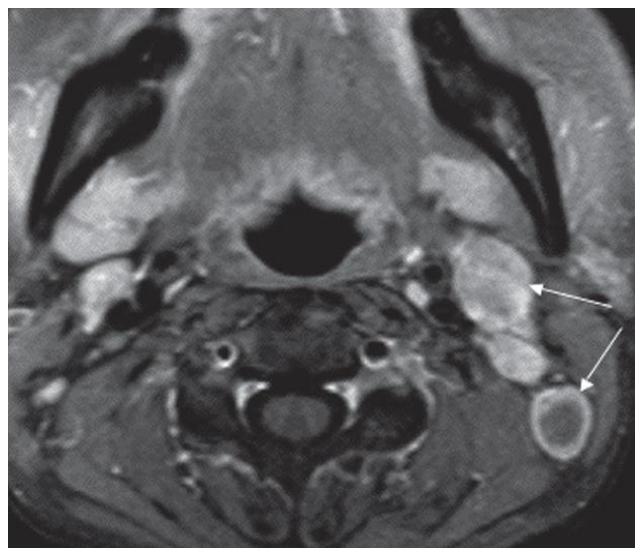
Hình ảnh của UTMH trên phim chụp MRI:

Trên T1 khối u thường giảm tín hiệu ít và nếu tín hiệu tăng thì thường không đồng nhất. Tổn thương giữa các phần mềm khác nhau của khối u có thể nhận thấy trên T1.

Trên T2 các khối u thường hơi tăng tín hiệu (phù nề), đối quang mạnh với tổ chức mỡ lân cận (mô mỡ tăng tín hiệu mạnh) [29].



Hình 1.10. Hình ảnh UTVMH giai đoạn sớm trên T2 phim chụp MRI (khối u dấu * ở thành trái của vòm) [20]



Hình 1.11. Hình ảnh phim chụp MRI vòm họng có tiêm thuốc cản quang trên T1 lớp cắt trực: nhiều hạch cổ di căn trong đó có 1 hạch hoại tử trung tâm (mũi tên trắng) [20]

Ngoài ra chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ còn giúp đánh giá tổn thương di căn xa ở phổi, não, gan...

** Siêu âm vùng cổ*

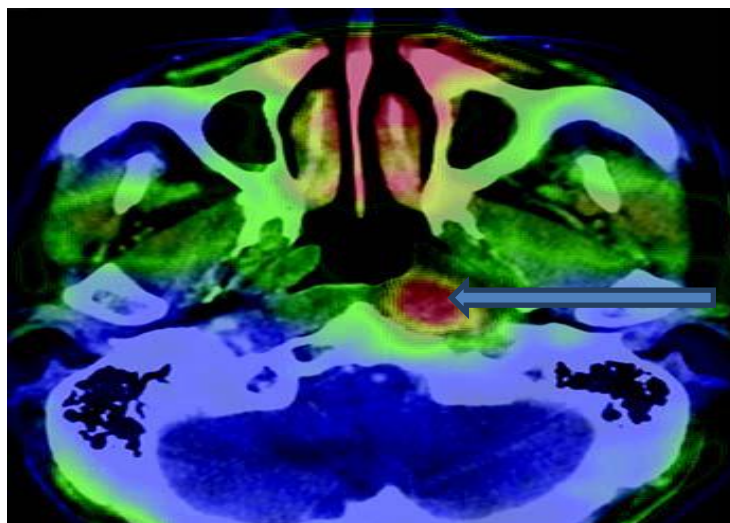
Phát hiện các tổn thương hạch vùng cổ: hình ảnh tổn thương tròn hay bầu dục, bờ gọn hay dính với nhau tạo thành khối lớn, cấu trúc âm thay đổi có thể tăng âm, đồng âm, hay giảm âm.

Hướng dẫn chọc dò sinh thiết hạch.

Siêu âm Doppler được thực hiện để khảo sát mạch cảnh, mạch sống cổ khi nghi ngờ UTVMH xâm lấn phần mềm thành bên họng, tổ chức phần mềm quanh bó mạch cảnh [30].

** Chụp SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography: Chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon)*

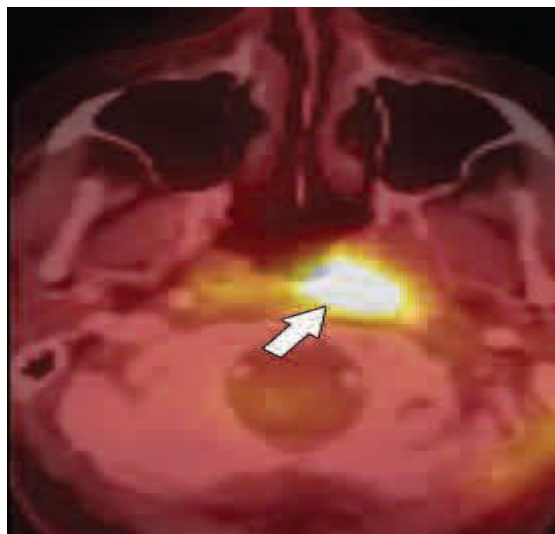
Máy xạ hình SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) là một trong những thiết bị chẩn đoán hình ảnh hiện đại hiện nay. Phương pháp này giúp phát hiện các thay đổi về bệnh học ở mức độ phân tử trước khi hoàn thành nên sự thay đổi cấu trúc giải phẫu để có thể nhìn thấy được trên hình ảnh CT, MRI... Máy SPECT cho phép hiển thị hình ảnh không gian 3 chiều giúp đánh giá chức năng các bộ phận trong cơ thể, chuyển hóa tế bào. Đối với UTVMH chụp SPECT giúp đánh giá các tổn thương, đặc biệt là các tổn thương tái phát và di căn xương.



Hình 1.12. Hình ảnh u vòm tái phát trên phim chụp SPECT [31]

* *PET/CT*

Máy PET/CT (Positron Emission Tomography – Computed Tomography) là một hệ thống kết hợp giữa máy PET (Positron Emission Tomography: Máy chụp cắt lớp bằng bức xạ Positron) và máy chụp cắt lớp vi tính (CT–Scanner: Computed Tomography). Đó không chỉ là sự kết hợp về nguyên tắc vật lý, nguyên tắc hoạt động, PET/CT cũng là sự kết hợp giữa hình ảnh chức năng, chuyển hoá ở mức độ tế bào, mức độ phân tử, giúp chẩn đoán sớm, đặc hiệu của PET với hình ảnh cấu trúc giải phẫu rõ nét của các cơ quan, định vị chính xác của CT. Do vậy PET/CT có khả năng phát hiện tổn thương và các biến đổi bất thường trong cơ thể ở những giai đoạn rất sớm – mức độ phân tử - đặc biệt là sự hình thành, phát triển và di căn của các khối u. Các kết quả ghi bằng máy PET/CT góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị ung thư; đặc biệt là đánh giá được đáp ứng của bệnh sau mỗi đợt điều trị, giúp các nhà xạ trị lựa chọn các thể tích cần tia một cách tối ưu đảm bảo hiệu quả điều trị cao nhất cho bệnh nhân [32].



**Hình 1.13. Hình ảnh phim chụp PET/CT bệnh nhân UTMH
(u thành trái của vòm) [20]**

* *Các xét nghiệm khác*

- X-quang ngực: đánh giá di căn phổi
- Siêu âm ổ bụng: đánh giá di căn ổ bụng, đặc biệt là di căn gan
- Xạ hình xương: đánh giá di căn xương

1.3.2.2. Chẩn đoán EBV

- Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu giúp đánh giá tình trạng toàn thân và chức năng gan, thận...

- Các phản ứng huyết thanh: tăng cao đặc hiệu các kháng thể kháng EBV, type IgA/EA và IgA/VCA.

- Các phản ứng huyết thanh tìm hiệu giá kháng nguyên-kháng thể với virus Epstein- Barr trước, trong và sau điều trị để đánh giá tiên lượng bệnh [33], [34].

- Chất chỉ điểm u: Cyfra 21 là một trong những chất chỉ điểm u được hứa hẹn nhất với độ nhạy đạt hơn 80%.

- *Định liều tải lượng virus huyết thanh:* được xác định với kỹ thuật PCR trên vùng Bam H1-W, có mối tương quan với tiến triển lâm sàng, xác định DNA virus tự do trong huyết thanh hiện là chất chỉ điểm nhạy cảm nhất (96%) và đặc hiệu nhất (93%) trong chẩn đoán và theo dõi sau điều trị ở những bệnh nhân ung thư vòm mũi họng [34].

1.3.2.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh lý

* Xét nghiệm tế bào học

Đây là xét nghiệm đơn giản dễ làm và có thể thực hiện được ở cả hai vị trí khối u vòm mũi họng và hạch cổ.

Với khối u: Có thể quét lấy tế bào bong ở vòm họng hoặc bấm sinh thiết khối u rồi áp lam kính vào khối bệnh phẩm sau đó nhuộm và đọc tiêu bản.

Với hạch: Dùng kim to chọc hút lấy tế bào trực tiếp lấy tế bào từ khối hạch nghi ngờ rồi phết lên lam kính, nhuộm và đọc.

Chẩn đoán tế bào học chỉ có tác dụng giúp định hướng chẩn đoán không có vai trò quyết định trong chẩn đoán. Nó có vai trò nhất định trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư, có thể thực hiện ở tuyến y tế cơ sở [26].

* Mô bệnh học

Ung thư biểu mô mũi họng (Nasopharyngeal carcinoma - NPC) là ung thư biểu mô phát sinh từ biểu mô bề mặt và được xếp loại theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) thành hai loại mô học, sừng hoá (WHO1) và không sừng hoá. Loại không sừng hoá được chia tiếp thành biệt hoá không sừng hoá (WHO2) và không biệt hoá không sừng hoá (WHO3).

Ba loại mô học được xác định dựa trên hình ảnh chiếm ưu thế.

- Ung thư biểu mô không biệt hoá (type III theo phân loại WHO): chiếm khoảng 63% các loại ung thư biểu mô vòm mũi họng ở Mỹ, trong khi ở Việt nam hầu hết các ung thư biểu mô vòm mũi họng thuộc loại này. Các tế bào u có đặc điểm bởi các nhân tròn, hạt nhân ưa toan nổi rõ, chất nhiễm sắc của nhân phân tán và bào tương nghèo nàn, ưa toan đến ưa cả hai màu. Không có sừng hoá, nhân chia tầng, bao gồm cả các thể không điển hình. Thành phần lympho bào không phải u chiếm ưu thế kết hợp với sự xâm nhập của các tế bào biểu mô ác tính [35].

- Ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hoá (type II): có ít hoặc không sừng hoá và có hình thái phát triển giống ung thư biểu mô chuyển tiếp của bàng quang, bao gồm các tế bào lát tầng và đường giới hạn rõ với mô đệm xung quanh. Tại Việt Nam loại này chiếm tỷ lệ thấp.

- Ung thư biểu mô dạng biểu bì sừng hoá (type I): Thông thường sừng hoá có đặc điểm là sự sừng hoá và các cầu nối gian bào và được xếp loại thành các loại biệt hoá cao, vừa hoặc kém biệt hoá. Phản ứng xơ với hình thái phát triển xâm nhập của loại mô học này của ung thư biểu mô vòm mũi họng là điển hình. Ở Việt nam loại này chiếm tỷ lệ rất thấp [35].

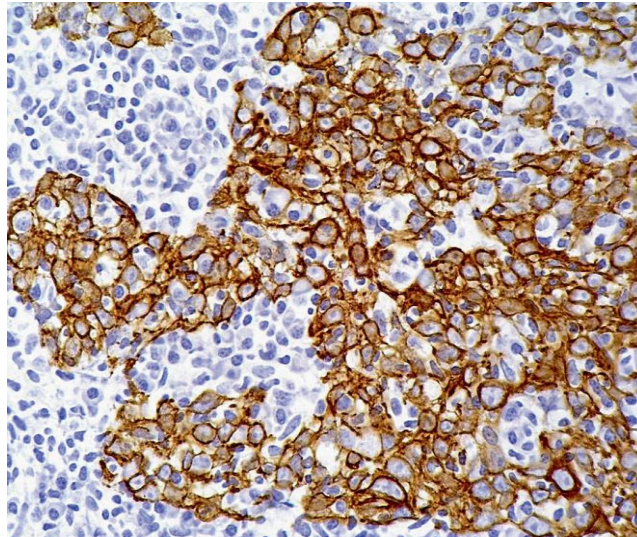
- Ung thư biểu mô dạng tuyến nang

- Các loại khác

Những nơi có tỷ lệ mắc bệnh cao, mô bệnh học thường gặp chủ yếu là type II, III. Loại này tương đối nhạy cảm với xạ trị và hoá trị, tuy nhiên hay di căn. Type I phổ biến gặp ở vùng có tỷ lệ mắc thấp, ngược lại loại này ít gây di căn nhưng thường kháng điều trị [3], [13], [32].

*** Hóa mô miễn dịch**

Đây là phương pháp làm bộc lộ kháng nguyên của mô bằng kháng thể đặc hiệu. Sau khi có được sự kết hợp kháng nguyên – kháng thể, phức hợp này sẽ được nhận diện thông qua phản ứng hóa mô tạo màu để có thể nhìn được dưới kính hiển vi quang học [36].



Hình 1.14. Hình ảnh hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô không biệt hóa nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml với cytokeratin với phóng đại 200 lần [20]

1.3.3. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào triệu chứng lâm sàng, soi vòm họng trực tiếp hoặc gián tiếp.
- Cần chẩn đoán chính xác bằng mô bệnh học.

1.3.3.1. Các thể lâm sàng

❖ Thể lâm sàng theo tuổi

- **Ung thư vòm mũi họng ở trẻ em:** chiếm khoảng 10% ở vùng Địa Trung Hải, giải thích cho sự phân bố theo tuổi thành 2 đỉnh cao tại các

nước này với đỉnh cao thứ nhất nằm khoảng giữa 15-25 tuổi. Ở những bệnh nhân dưới 15 tuổi, ung thư vòm mũi họng tiến triển nhanh với các hạch cổ lớn và tỷ lệ cao xuất hiện các hội chứng cận u.

- **Ung thư vòm mũi họng ở người cao tuổi:** hay gặp tại các nước phương Tây với tuổi mắc bệnh trung bình 55 tuổi. Thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất là WHO type 1 biệt hóa cao [14].

❖ **Thể lâm sàng theo tiến triển bệnh**

- **Thể khu trú:** các khối u T1-2 N0 gặp dưới 10% các ung thư vòm mũi họng. Thể này có tiên lượng tốt hơn và có thể điều trị bằng xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên, các thể dưới niêm mạc đôi khi cũng gây khó khăn cho chẩn đoán, có thể cần sinh thiết vòm lặp lại nhiều lần.

- **Thể di căn xa:** thường ít gặp tại thời điểm chẩn đoán ban đầu (dưới 5-10%), chủ yếu di căn xương, ít gặp di căn gan và phổi. Di căn xương đơn độc tiên lượng tốt hơn di căn gan, phổi [14].

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán giai đoạn theo phân loại AJCC7th 2010 [37]

T - Khối u nguyên phát

Tx : Không thể đánh giá được khối u nguyên phát.

T0 : Không có bằng chứng của khối u nguyên phát.

Tis : Ung thư biểu mô tại chỗ.

T1 : U giới hạn trong vòm họng và/hoặc u xâm lấn họng miệng, hốc mũi nhưng chưa xâm lấn khoang cạnh vòm họng.

T2: Xâm lấn khoang cận hầu.

T3: U xâm lấn các cấu trúc xương và/hoặc các xoang cạnh mũi.

T4: U xâm lấn nội sọ, các dây thần kinh sọ não, hạ họng, hốc mắt, hố thái dương, khoang cơ nhai.

N - Hạch vùng

Nx: Không thể đánh giá được hạch lympho vùng.

No: Không có di căn hạch lymphô vùng.

N1: Một hay nhiều hạch cổ cùng bên đường kính $\leq 6\text{cm}$ phía trên hố thượng đòn, và/hoặc hạch sau vòm họng một bên hoặc hai bên đường kính $\leq 6\text{cm}$.

N2: Hạch cổ 2 bên đường kính $\leq 6\text{cm}$ phía trên hố thượng đòn.

N3: a: Hạch có đường kính $> 6\text{cm}$.

b: Hạch trong hố thượng đòn.

M - Di căn xa

Mo: Chưa có di căn đi xa

M1: Có di căn xa

Nhóm giai đoạn

Giai đoạn 0	Tis N0 M0
Giai đoạn I	T1 N0 M0
Giai đoạn II	T2N0 M0 T1 N1 M0 T2 N1 M0
Giai đoạn III	T1N2 M0 T2 N2 M0 T3,N0,1,2M0
Giai đoạn IVA	T4 N0,1,2 M0
Giai đoạn IVB	T bất kỳ N3 M0
Giai đoạn IVC	T bất kỳ N bất kỳ M1 [37].

1.3.5. Chẩn đoán phân biệt

- Với các trường hợp có hạch cổ to, cần chẩn đoán phân biệt với viêm hạch, lao hạch, ung thư hạch nguyên phát.
- Với các trường hợp liệt dây thần kinh sọ não cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý u thân não, các bệnh liệt thần kinh vận nhãn của chuyên khoa mắt.

- Với các trường hợp ung thư vòm họng lan rộng có thể nhầm lẫn với ung thư sàng hàm.
- Ở các bệnh nhân trẻ, cần chẩn đoán phân biệt với u xơ mạch vòm họng, u lymphô ác tính không Hodgkin ở vòm họng [26].

1.4. Điều trị

1.4.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị UTVMH cũng giống như các bệnh ung thư khác là điều trị đa mô thức tùy thuộc vào giai đoạn bệnh [23], [37].

❖ Giai đoạn sớm

Xạ trị là phương pháp điều trị chính ung thư biểu mô vòm họng do UTVMH nhạy cảm với tia xạ và do vị trí giải phẫu gây khó khăn cho phẫu thuật. UTVMH giai đoạn sớm chỉ cần điều trị xạ trị đơn thuần đem lại hiệu quả kiểm soát tại chỗ cao.

❖ Giai đoạn trung gian

Ở giai đoạn này điều trị kết hợp được khuyến cáo do tỷ lệ tái phát di căn sau điều trị cao ở giai đoạn này. Xu hướng điều trị chuẩn hiện nay là hóa xạ trị đồng thời với phác đồ cisplatin 75 mg/m^2 hàng tuần.

❖ Giai đoạn tiến triển

Điều trị hóa xạ đồng thời là phương pháp điều trị chuẩn cho ung thư biểu mô vòm họng giai đoạn tiến triển. Ngoài ra còn có hóa chất sau và hóa chất trước (hóa chất neo-adjuvant) hóa xạ đồng thời.

❖ Giai đoạn di căn

Điều trị hóa chất toàn thân là phương pháp điều trị chủ yếu. Mục đích điều trị chủ yếu kéo dài thời gian sống thêm, giảm các triệu chứng và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh [38], [39].

1.5. Virus EBV và ung thư vòm mũi họng

1.5.1. Cấu tạo virus EBV

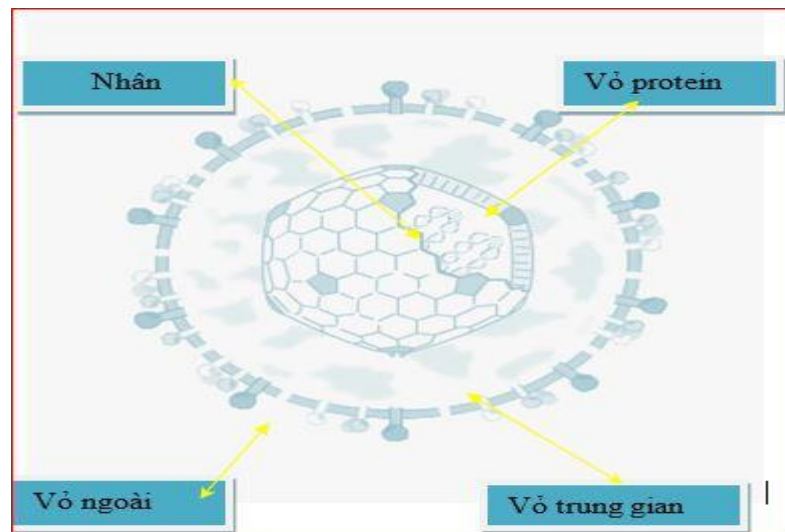
EBV là một virus trong nhóm gammaherpesvirus, cấu trúc gồm 4 phần

- + Nhân chứa vật chất di truyền của virus là một sợi DNA kép bao gồm 172 kb. Sợi DNA của EBV chứa 60% là các base G và C. Cấu trúc của gen EBV gồm 4 phần: Chuỗi ngắn, đoạn lặp trong, chuỗi dài, đoạn lặp cuối.

- + Vỏ protein: bao quanh nhân gồm 162 capsomer tạo thành gói đối xứng 20 mặt với đường kính 100 nm.

- + Vỏ trung gian: lớp vỏ có cấu trúc vô định hình nằm giữa vỏ protein và lớp vỏ ngoài, bao gồm màng nhân của tế bào chủ và protein của virus.

- + Vỏ ngoài: Cấu tạo từ màng sinh chất của tế bào chủ và một số protein của virus, với đặc điểm ba lớp: 2 lớp lipid xen kẽ với các phân tử protein [40], [41].



Hình 1.15. Cấu trúc của EBV [42]

1.5.2. Giả thuyết về cơ chế bệnh sinh EBV và UTVMH

1.5.2.1. EBV như là một yếu tố phát sinh và phát triển UTVMH

Giả thuyết đầu tiên cho rằng EBV có thể liên quan với UTVMH đã được đề cập bởi Old và cs năm 1965. Các loại kháng thể kháng EBV, cả IgG và IgA ở huyết thanh bệnh nhân UTVMH cao hơn 8 - 10 lần những bệnh

nhân ung thư khác hoặc người khỏe về lâm sàng [43], [44]. Những kháng thể kháng kháng nguyên (KN) EBV là VCA (KN vỏ), EA-D (KN sớm) và EBNA (KN nhân) của virus đã được phát hiện [39]. Kết quả của xét nghiệm này đã cho thấy tỷ lệ UTVMH ở những cá thể có IgA/VCA dương tính cao hơn hàng trăm lần những cá thể âm tính. Xét nghiệm này rất có giá trị dùng để phát hiện những cá thể có nguy cơ cao với UTVMH [45], [46].

Mối liên quan này được khẳng định thêm bởi việc phát hiện sự có mặt của DNA của EBV trong những mẫu sinh thiết UTVMH bằng kỹ thuật *in situ* hybridization [47]. Thêm nữa, gần đây bản sao các gen của EBV là EBER, EBNA1 và LMP-1, LMP-2 đã được tìm thấy ở hầu hết các mẫu sinh thiết UTVMH hoặc ở tổn thương quá sản tại biểu mô vòm họng gồm những dòng tiền ác tính của tế bào bị nhiễm EBV, phù hợp với giả thuyết cho rằng EBV là yếu tố khởi phát trong cả quá trình gồm nhiều giai đoạn dẫn đến sự phát triển của UTVMH. Hu L.F và cs (2000) đã chứng minh tính tạo cụm và tính sinh miễn dịch của LMP1 trong UTVMH thực nghiệm [39].

1.5.2.2. Nhiễm EBV của tế bào biểu mô.

EBV được lây truyền qua đường miệng, thông thường nhất bởi nước bọt từ những cá thể nhiễm EBV. Ngoài đường này thì ghép, truyền máu cũng là đường lây truyền bệnh [48], [49].

Với những tế bào biểu mô không biểu lộ receptor CD21, người ta cho rằng virus có thể xâm nhập vào trong tế bào bằng những cách sau:

- Khả năng thứ nhất có thể xảy ra là sự tiếp cận giữa tế bào biểu mô vòm họng và tế bào nhiễm EBV. Tế bào B đi vào chu trình dung giải, bung ra các bản sao của virus, cung cấp một số lượng lớn các hạt virus mới cho các tế bào khác trên một diện rộng.

- Khả năng thứ hai: virus xâm nhập vào tế bào biểu mô bởi hiện tượng thực bào qua trung gian receptor với IgA [50].

Virus có thể được tìm thấy ở nước bọt với đặc tính ngắn quãng trong nhiều năm sau, gợi ý một cách gián tiếp rằng bản sao virus ở thể dung giải cũng có thể xảy ra ở tế bào biểu mô [51], [52].

1.5.2.3. Biểu lộ EBV ở khối u vòm họng

Sau khi vào tế bào, DNA của virus gắn vào genome của tế bào chủ ở dạng phân tử vòng, ngoài NST, hòa phối vào chu kỳ tế bào, các sản phẩm của virus biểu lộ trên tế bào bị nhiễm virus [53], [54], [55], [56].

Nhiễm EBV gây ra 2 thể trong tế bào chủ:

+ Thể dung giải (nguyên phát) tạo ra một chu kỳ sao chép virus hoàn chỉnh bao gồm việc tạo thành những hạt virus con và giải phóng chúng ra ngoài sau khi phá vỡ tế bào chủ. Tiếp theo, virus con lại xâm nhập vào tế bào mới nhờ receptor CD21.

+ Thể tiềm ẩn: Sau khi virus con xâm nhập vào tế bào lành (tế bào mới) khác thì có một lượng nhất định gen virus được biểu lộ nhưng không sản xuất hạt virus con hoàn chỉnh (ngủ yên) và không gây ly giải tế bào đó.

1.5.2.4. Sinh học phân tử và sắp xếp gen của EBV trong UTVMH

EBV là loại virus truyền nhiễm gây bệnh trên người và lan truyền qua đường tiêu hóa, thường được phát hiện trong chất thải tế bào và chất tiết ở phần trên hệ tiêu hóa và hô hấp như nước bọt, niêm dịch vùng họng. EBV có tính hướng hệ bạch huyết hấp phụ lên tế bào lympho B thông qua tương tác của glycoprotein gp350/220 có trên bề mặt tế bào virus với thụ thể CR2/CD21 của bề mặt C3d. Sự xâm nhập của EBV vào Lympho B còn có sự trợ giúp của phức hợp gp25 (gL), gp42/28 và gp85 (gH). Phức hợp này làm trung gian tương tác giữa EBV và MHC lớp 2 và chúng có vai trò như một thụ thể đồng trợ giúp cho EBV xâm nhập sâu vào tế bào lympho B [57].

EBV gây sơ nhiễm và tồn tại lâu dài trong cơ thể mà không gây bệnh. EBV là nguyên nhân gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, và có liên quan đến cơ chế tiền triển của một số loại ung thư như tăng sinh lympho

B hay u lympho Burkitt, bệnh Hodgkin, một số dạng T-lymphoma, ung thư biểu mô vòm họng. Đặc trưng của các khối u này là các tế bào u chứa một lượng lớn các bản sao hệ gen của EBV và xuất hiện sự biểu hiện các gen protein mang tang nhiễm (LMP) cho một lượng lớn các sản phẩm protein mà nó có thể đóng vai trò chuyển hóa khối u từ lành tính sang ác tính.

Hệ gen của EBV có 6 tổ hợp gen mã hóa cho các loại protein kháng nguyên: Kháng nguyên nhân, kí hiệu là EBNA: (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C và EBNA-LP) và 3 gen mã hóa cho protein màng (LMP-1, LMP-2A và LMP-2B). Sáu protein EBNA có liên quan đến vai trò xâm nhập và nhân lên của virus trong tế bào lympho B giai đoạn đầu, còn 3 loại protein LMP liên quan đến chu kì EBV trong tế bào lympho B đã chuyển đổi từ dạng nghỉ sang dạng thường trực – những dòng tế bào mầm gây nhiễm trùng muện (LCL). Trong dòng tế bào LCL, EBNA được sao chép trong một RNA thông tin đơn nhất và tổng hợp thành một protein chung, sau đó được phân cắt thành các EBNA thành phần độc lập [57], [58].

1.5.2.5. Vai trò của LMP1 trong bệnh sinh của UTVMH

Khả năng sinh u của LMP, Pathmanathan và cs 1995 phát hiện thấy LMP1 có mặt ở tất cả 6 mẫu sinh thiết vòm mũi họng có tổn thương tiền ác tính bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch với kháng thể CS1 - 4 (cocktail sera1-4). Kết quả này cho thấy, có thể LMP1 góp phần vào sự phát triển tiếp tục của tính ác tính của tổn thương. Phát hiện này cũng phù hợp với nhận xét cho rằng, LMP1 có liên quan đến rối loạn điều hòa phát triển của tế bào biểu mô.

Theo Gregory và cs 1991, LMP1 hoạt hóa gen gây ung thư của tế bào là bcl-2 (B cell leukemia/lymphoma), có tác dụng chống lại hiện tượng chết theo chương trình (apoptosis) trong tế bào B của người. Vì vậy, sự cảm ứng của bcl -2 thông qua LMP1 có thể góp phần cho sự sống sót của virus trong

quần thể những tế bào B có trí nhớ miễn dịch sống dài ngày. Trong tế bào biểu mô, LMP1 dường như ngăn cản sự biệt hóa và chống lại hiện tượng chết theo chương trình theo cách độc lập (không giống bcl-2), bằng cách tăng biểu lộ gen A20, là gen có khả năng ngăn cản apoptosis trong những tế bào B và cả tế bào biểu mô [29], [30], [59].

1.5.2.6. Sự nhân lên, tàng nhiễm và khả năng gây ung thư của EBV

Trong cơ thể, EBV có 3 hướng tiếp tục tiến triển [60]:

- + Xâm nhập vào tế bào biểu mô và nhân lên
- + Gây xơ nhiễm và xâm nhập vào tế bào lympho B để thực hiện sự nhân lên trong tế bào này
- + Tàng nhiễm và tiến triển ung thư khi có đủ điều kiện

Ngoài ra, quá trình nhiễm EBV cũng có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch, chủ yếu là miễn dịch qua trung gian tế bào trong đó có vai trò của lympho T.

1.5.3. Các kỹ thuật sinh học phân tử xác định EBV

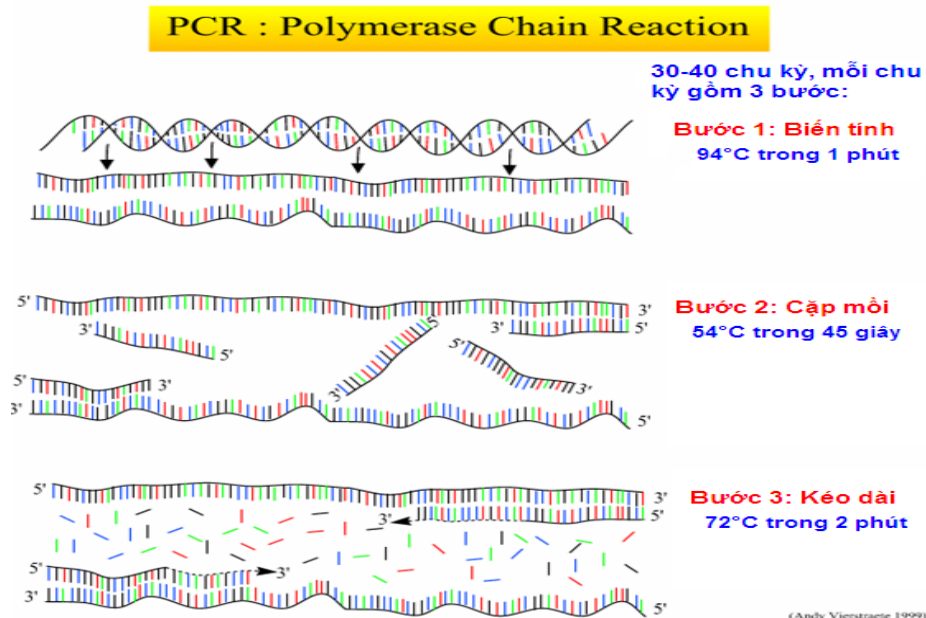
1.5.3.1. Kỹ thuật PCR (Polymerase Chain Reaction)

Nguyên tắc của phản ứng PCR dựa trên cơ sở tính chất biến tính, hồi tính của DNA và nguyên lý tổng hợp DNA nhờ hoạt tính của các DNA polymerase. Với nguyên liệu là bốn loại nucleotid, enzym DNA polymerase xúc tác sự tổng hợp một mạch DNA mới từ mạch DNA khuôn. Phản ứng đòi hỏi sự có mặt của những môi xuôi và môi ngược có trình tự bổ sung với hai đầu của trình tự DNA khuôn [61].

Sau mỗi chu kỳ các chuỗi đôi DNA mới tạo thành sẽ tiếp tục được dùng để làm các DNA khuôn cho sự tổng hợp các DNA mới trong chu kỳ tiếp theo. Sản phẩm cuối của phản ứng PCR là đoạn DNA chuỗi đôi có chiều dài bằng khoảng cách giữa hai đoạn gen môi, và hai đầu tận cùng của sản phẩm được xác định bởi đầu tận cùng 5' của hai đoạn gen môi.

Số lượng chu kỳ mỗi phản ứng PCR phụ thuộc vào số lượng khuôn DNA ban đầu, thường không vượt quá 40 chu kỳ. Sau mỗi chu kỳ sẽ làm tăng gấp đôi lượng mẫu của lần trước. Như vậy sau n chu kỳ, từ một DNA đích đã nhân bản được thành 2^n bản sao. Nhờ vậy đủ số lượng DNA để có thể tách ra khi điện di và có thể phát hiện được sau khi nhuộm và để có thể tạo dòng hoặc giải trình tự. Trong quá trình thực hiện phản ứng PCR, ở những chu kỳ sau lượng khuôn tăng nhưng lượng môi và dNTP (deoxyribonucleoside triphosphate) tự do giảm, enzym DNA polymerase hoạt động yếu dần. Do đó, cần tính toán hàm lượng môi, dNTP và enzym để đảm bảo phản ứng PCR cho kết quả tốt nhất [62].

Kỹ thuật PCR được ứng dụng trong việc xác định sự có mặt của EBV trong mẫu mô hoặc huyết tương bệnh nhân được phân tích. Cặp môi đặc hiệu được sử dụng để khuếch đại một đoạn gen của virus EBV và sau đó phân tích kết quả bằng điện di DNA trên gel agarose. Tuy nhiên kỹ thuật này chỉ cho biết có hay không sự nhiễm EBV mà không xác định được chính xác nồng độ EBV trong mẫu mô hay mẫu huyết tương cần phân tích [63].



Hình 1.16. Các bước cơ bản của kỹ thuật PCR (Theo Andy Vierstraete, 1999)

1.5.3.2. Kỹ thuật PCR định lượng (Realtime-PCR)

Kỹ thuật PCR định lượng (real-time PCR) là phản ứng khuếch đại gen mà sản phẩm khuếch đại của phản ứng được hiển thị và có thể xác định được ngay trong quá trình phản ứng thông qua hệ thống nhận biết của máy. Các sản phẩm của quá trình chạy PCR được gắn với huỳnh quang và dựa vào ngưỡng phát hiện huỳnh quang (sớm hay muộn) mà người làm thí nghiệm sẽ biết được số lượng DNA đích ban đầu có trong ống phản ứng.

Ưu điểm của kỹ thuật PCR định lượng là người làm thí nghiệm không cần phải thực hiện các bước phân tích kết quả sau phản ứng như điện di, chụp gel... để xác định kết quả giống như những phản ứng PCR thông thường. Với kỹ thuật PCR định lượng người làm thí nghiệm có thể xác định được lượng sản phẩm PCR tại từng thời điểm của quá trình khuếch đại và xác định chính xác (định lượng) được nồng độ DNA đích ban đầu có trong ống phản ứng. Do sử dụng các chất phát huỳnh quang gắn vào sợi DNA kép nên kỹ thuật PCR định lượng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn rất nhiều lần so với kỹ thuật PCR truyền thống. Đặc biệt, với kỹ thuật PCR định lượng, người làm thí nghiệm thực hiện phản ứng trong hệ thống kín, không cần các thao tác thí nghiệm để phân tích kết quả sau phản ứng, do đó rút ngắn được thời gian thực hiện và giảm thiểu nguy cơ tạp nhiễm.

Trong kỹ thuật PCR định lượng, kết quả khuếch đại DNA đích được thể hiện qua biểu đồ khuếch đại của phản ứng và hiển thị trên máy ngay sau mỗi chu kỳ nhiệt của phản ứng. Biểu đồ này biểu hiện cường độ huỳnh quang phát ra từ các ống phản ứng khi nhận nguồn sáng kích thích (thể hiện trên trục tung-Y) tương ứng với sự gia tăng của các chu kỳ nhiệt (thể hiện trên trục hoành-X) của phản ứng. Sự khuếch đại DNA trong kỹ thuật PCR

định lượng trải qua 3 giai đoạn chính là: giai đoạn ủ, giai đoạn lũy thừa và giai đoạn bình nguyên.

Trong quá trình khuếch đại của phản ứng PCR định lượng, chu kỳ ngưỡng (Ct, threshold cycle) là chu kỳ nhiệt mà ở tại thời điểm đó hệ thống nhận biết của máy ghi nhận được tín hiệu huỳnh quang phát ra từ phản ứng PCR và bắt đầu vượt qua cường độ huỳnh quang nền. Giá trị Ct thấp hay cao phụ thuộc vào nồng độ DNA đích ban đầu có trong phản ứng. Ct càng thấp thì nồng độ DNA đích có trong mẫu thử ban đầu càng lớn và ngược lại. Như vậy người làm thí nghiệm có thể dựa vào chu kỳ ngưỡng Ct và thang nồng độ chuẩn của phản ứng để xác định chính xác nồng độ DNA đích có trong mẫu thử ban đầu, đây là điểm khác biệt cơ bản so với PCR truyền thống.

Kỹ thuật PCR được ứng dụng trong việc định lượng nồng độ EBV trong mẫu mô hoặc huyết tương bệnh nhân được phân tích. Dựa vào việc phân tích tín hiệu huỳnh quang và so sánh với biểu đồ chuẩn, số lượng chính xác các bản sao của EBV trong mẫu phân tích sẽ được xác định. Hiện nay kỹ thuật này được dùng để phục vụ theo dõi nồng độ EBV huyết tương bệnh nhân trong quá trình điều trị [62].

1.5.4. Ứng dụng chẩn đoán và điều trị dựa trên mối liên quan giữa EBV và UTVMH

1.5.4.1. Ứng dụng trong chẩn đoán

Trong những năm gần đây, với việc thu thập các đoạn gen hay toàn bộ hệ gen của các chủng/type EBV gây bệnh tại Việt Nam, sau đó phân tích, giải trình tự gen bằng PCR sau đó so sánh, đối chiếu với các chủng khác trên thế giới đã được tiến hành. Đó là nguồn dữ liệu quý giá trong nghiên cứu xác định cơ chế và nguyên nhân bệnh sinh ung thư vòm mũi họng [62].

Các nghiên cứu gần đây trên thế giới đều khẳng định vai trò của EBV trong ung thư vòm mũi họng. Cũng từ các hiểu biết đó, người ta đang hy vọng dùng các test để sàng lọc và phát hiện sớm ung thư vòm mũi họng thông qua các test với EBV. Các nghiên cứu vẫn đang được tiến hành và hứa hẹn sẽ đưa ra xét nghiệm nhằm chẩn đoán sớm ung thư vòm mũi họng dựa trên xét nghiệm đặc hiệu với EBV [64].

1.5.4.2. Ứng dụng trong điều trị bệnh

Ngoài các ứng dụng trong chẩn đoán cũng như sàng lọc bệnh, các ứng dụng gen và sinh học phân tử cũng đã đóng góp vai trò trong điều trị bệnh tại nước ta. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đều khẳng định nồng độ EBV-DNA huyết là một yếu tố tiên lượng bệnh cũng như yếu tố dự báo đáp ứng điều trị trong ung thư vòm mũi họng.

a) Nồng độ EBV là yếu tố tiên lượng trước điều trị

Năm 2002 tác giả Nghiêm Đức Thuận công bố phát hiện EBV-DNA ở 100% các mẫu bệnh phẩm ung thư vòm mũi họng thể không biệt hóa bằng kỹ thuật PCR [8]. Các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới những năm trước cũng đã nhận thấy, thể mô bệnh học không biệt hóa có mối liên quan đặc biệt tới virus Epstein – Bar khác với các thể mô bệnh học còn lại.

Năm 2006 Leung và cs đã công bố trên tạp chí JCO kết quả nghiên cứu trên 376 bệnh nhân UTVMH, xác định nồng độ EBV-DNA trong huyết tương bệnh nhân ung thư vòm mũi họng và đưa ra kết luận vai trò EBV-DNA là một yếu tố tiên lượng độc lập và kết hợp với xếp loại giai đoạn TNM [6].

b) Nồng độ EBV trước, trong và sau điều trị

Tác giả Tang LQ và CS (2014) nghiên cứu trên 6277 bệnh nhân cho thấy, nồng độ EBV-DNA trước điều trị, giữa chu trình điều trị, và sau khi kết

thúc điều trị đều có ảnh hưởng đến kết quả sống thêm của bệnh nhân và đáp ứng với điều trị [65].

Năm 2016, tác giả Zhang và CS dựa trên dữ liệu nghiên cứu của 14 nghiên cứu khác nhau với trên 7836 bệnh nhân đã cho kết quả rằng, nồng độ EBV-DNA cao trước điều trị, hay EBV-DNA giảm chậm trong quá trình điều trị, hay EBV-DNA còn tồn tại sau quá trình điều trị đều là yếu tố nguy cơ xấu đến sống còn toàn bộ, thời gian sống thêm không tiến triển [65].

Hiện nay trong thực hành lâm sàng điều trị bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, việc đo nồng độ EBV-DNA cũng đã được áp dụng trong điều trị, đặc biệt là trong các trường hợp ung thư tái phát hoặc di căn, giúp dự báo đáp ứng điều trị, từ đó lựa chọn phương pháp điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

c) *Điều trị miễn dịch dựa trên EBV*

EBV xuất hiện chủ yếu trong các ung thư biểu mô vòm mũi họng biệt hóa kém và không biệt hóa (WHO type II và III), các kháng nguyên virus bộc lộ trên tế bào u là các đích cho liệu pháp miễn dịch. Có 2 hướng điều trị đang được nghiên cứu:

- Liệu pháp miễn dịch thích ứng: bỏ qua khâu trình diện kháng nguyên mà hoạt hóa trực tiếp các tế bào cảm ứng (các tế bào lympho T-CD4 và -CD8).
- Liệu pháp miễn dịch phản ứng: sử dụng vaccine chống EBV để kích thích nhận diện kháng nguyên trên tế bào u bởi hệ thống miễn dịch của vật chủ.

Các nghiên cứu dù đang được tiến hành nhưng đã cho các kết quả khả quan trong điều trị ung thư vòm, đặc biệt là trong giai đoạn tái phát và di căn việc điều trị luôn là một thử thách thực sự với các thầy thuốc.

1.5.5. Nghiên cứu về nồng độ EBV- DNA huyết tương và UTVMH

1.5.5.1. Nghiên cứu trong nước

Phát hiện sự có mặt của EBV trong các mô sinh thiết UTVMH ở Việt Nam đã được nhiều nhóm nghiên cứu tiến hành. Đi tiên phong mở ra hướng nghiên cứu này phải kể đến Phan Thị Phi Phi, Đái Duy Ban, Trương Nam Hải, Phạm Thuý Hồng... Nhóm tác giả đã khẳng định sự đặc hiệu của cặp môi TH₁ và TH₂ đã phát hiện EBV trong các mô sinh thiết UTVMH với một tỷ lệ rất cao. Nhóm tác giả cũng đã tạo dòng phân tử giải trình trình tự gen để so sánh với chủng EBV chuẩn B95 - 8 thì thấy có thành phần gen đồng nhất tới 98,4%. Cho tới nay, càng có nhiều nghiên cứu khẳng định sự liên quan của EBV đến UTVMH ở Việt Nam cả trong yếu tố nguy cơ, trong tiên lượng, theo dõi tiến triển của điều trị...

Năm 2002 tác giả Nghiêm Đức Thuận công bố phát hiện EBV-DNA ở 100% các mẫu bệnh phẩm ung thư vòm họng thể không biệt hóa bằng kỹ thuật PCR [8].

Năm 2006, tác giả Nguyễn Đình Phúc công bố công trình nghiên cứu mối liên quan gen EB45VN đối với chẩn đoán, giai đoạn của UTVMH. Tác giả cho thấy sự trùng hợp dương giữa chẩn đoán gen EBV, mô bệnh học và lâm sàng là 95,6%. PCR (+) ở cả 3 type mô bệnh học. PCR(-) có 4,4%. Kết quả nghiên cứu của tác giả còn cho thấy PCR (+) ở cả 3 type mô bệnh học, ở cả 9/9 thể thâm nhiễm (100%), PCR (+) gặp nhiều ở bệnh nhân có di căn hạch hoặc tiến triển lan rộng (lan lên đáy sọ, giai đoạn T4) và thể mô bệnh học UCNT ($p < 0,05$). PCR (-) ở cả 4/4 thể sùi (100%) [26].

Năm 2007, tác giả Trần Thị Chính và cs đã công bố kết quả một nghiên cứu 87 mẫu mô ung thư vòm họng thể không biệt hóa cho kết quả phát hiện EBV-DNA ở 90.6% các mẫu và nêu ra càng khẳng định được mối quan hệ của virus EBV và UTVMH [43].

Năm 2013, tác giả Đào Văn Tú đã công bố kết quả nghiên cứu bước đầu về nồng độ EBV-DNA trong huyết tương ở giai đoạn II,III cho thấy, nồng độ EBV-DNA huyết tương có liên quan mật thiết đến giai đoạn bệnh bao gồm mức độ xâm lấn T, di căn hạch và đáp ứng với điều trị [50].

Các tác giả trên đã góp phần chứng minh vai trò của EBV-DNA trong cơ chế bệnh sinh và chẩn đoán cũng như trong điều trị UTMVH ở nước ta.

1.5.5.2. Nghiên cứu ngoài nước

Năm 2006 Leung và cs đã công bố trên tạp chí JCO kết quả nghiên cứu trên 376 bệnh nhân UTMVH, xác định nồng độ EBV-DNA trong huyết tương bệnh nhân ung thư vòm họng và đưa ra kết luận vai trò định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương là một yếu tố tiên lượng độc lập và kết hợp với xếp loại giai đoạn TNM [6].

Năm 2007 Lin J.C và CS công bố trên tạp chí Elsevier kết quả một nghiên cứu hồi cứu trên 152 bệnh nhân được đo nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị hóa xạ trị đồng thời giai đoạn II-IV, theo dõi sau 78 tháng. Bệnh nhân được chia làm 3 nhóm: (1) thấp trước điều trị/không đo được sau điều trị(pre-L/post-U), (2)cao trước điều trị/không đo được sau điều trị (pre-H/post-U), (3)cao hoặc thấp trước điều trị/đo được sau điều trị(pre-H-L/post-D). Kết quả, đo được nồng độ EBV-DNA huyết tương ở 94,1% bệnh nhân, nồng độ trung bình EBV-DNA huyết tương đo được là 573 copies/ml, dao động trong khoảng 197-3074 copies/ml. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm 1 pre-L/post-U 87,2%, nhóm 2 pre-H/post-U 71% và nhóm 3 là 38,7% ($p<0.0001$), tỷ lệ tái phát là 26,9%, 75,9% và 85,6% ($p<0.0001$) [34].

Vào những năm sau đó, các tác giả trên khắp thế giới tiếp tục nghiên cứu để tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với UTMVH. Năm 2014, tác giả Tang L.Q nghiên cứu trên 6488 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, được định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước, trong và

sau điều trị cho thấy, nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị cao là một yếu tố tiên lượng xấu, ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát, di căn và sống thêm của bệnh nhân. Các chỉ số nồng độ EBV-DNA huyết tương sau khi kết thúc điều trị và trong quá trình điều trị cũng là các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát, di căn của bệnh nhân [65].

Gần đây nhất, năm 2016, tác giả Zhang.J và CS đã công bố nghiên cứu phân tích cộng gộp về vai trò EBV-DNA trong thực hành lâm sàng điều trị UTMH. Dựa trên phân tích dữ liệu của 14 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên 7826 bệnh nhân, tác giả đã đưa ra kết luận nồng độ EBV-DNA huyết tương là một yếu tố tiên lượng rất có giá trị đối với UTMH [67].

Năm 2011, Hsu và cộng sự đã cho đăng tải một nghiên cứu trên 73 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn di căn. Ông thấy rằng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị là một yếu tố tiên lượng có ý nghĩa cho tỉ lệ đáp ứng của ung thư vòm giai đoạn muộn khi điều trị hóa chất triệu chứng, với cả hai giá trị cut-off 1000 ($p=0,035$) và 5000 copies/mL ($p=0,001$) [68]. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm của những bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị nhỏ hơn và lớn hơn 5000 copies/mL lần lượt là 55,6% và 3,6% ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của Wang công bố năm 2013 trên 210 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn IIB, III và IV cho thấy ngưỡng cắt 1500 copies/mL (cut-off) của nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị đã chia quần thể nghiên cứu thành 2 nhóm có tỉ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm khác biệt một cách có ý nghĩa thống kê: 59,2% và 86% ($p= 0,0003$) và tương tự như vậy với tỉ lệ sống thêm không tái phát sau 5 năm: 56,5% và 79,3% ($p= 0.0001$) [69].

Trong nghiên cứu của An X và cộng sự (2011), cả 7 bệnh nhân đáp ứng toàn bộ không định lượng được EBV-DNA huyết tương sau điều trị, 57 (73,1%) bệnh nhân đáp ứng một phần và 18 (54,5%) bệnh nhân có bệnh ổn

định cũng có nồng độ EBV-DNA huyết tương giảm tới mức không định lượng được. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào trong số 9 trường hợp bệnh tiến triển có nồng độ virus nhỏ hơn ngưỡng phát hiện [70]. Thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương nhỏ hơn ngưỡng phát hiện được là 8,4 tháng so với 3,9 tháng của nhóm còn đo được nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị ($p < 0,001$). Thời gian sống thêm toàn bộ của hai nhóm này lần lượt là 18,9 và 14,5 tháng với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của Chan JY (2014) về vai trò của định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trong bệnh nhân UTMH tái phát thấy được nồng độ EBV-DNA càng cao thì nguy cơ điều trị thất bại càng lớn [71].

Năm 2015, Zhao FP nghiên cứu được rằng nguy cơ UTMH tái phát và tỷ lệ tử vong cao hơn ở những bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương trước khi điều trị ≥ 1500 copies/ml so với các bệnh nhân < 1500 copies / ml. Hơn nữa, nguy cơ tái phát và tỷ lệ tử vong cao hơn ở những bệnh nhân sau điều trị có nồng độ EBV-DNA huyết tương còn cao hơn ở những bệnh nhân có nồng độ thấp hoặc không phát hiện thấy. Việc phát hiện nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất ảnh hưởng đến tái phát bệnh, tỷ lệ sống sót, di căn và là yếu tố tiên lượng có ảnh hưởng lớn nhất đến sự sống của bệnh nhân [72].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 119 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị Ung thư vòm mũi họng tại bệnh viện K và trung tâm Gen Protein Trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.

Các bệnh nhân đều đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- + Có chẩn đoán xác định dựa vào tiêu chuẩn vàng của chẩn đoán mô bệnh học là ung thư vòm mũi họng.
- + Có chẩn đoán tổn thương vòm và lan tràn rộng khối u trên phim chụp CT scan hoặc MRI vòm mũi họng theo quy chuẩn.
- + Có chẩn đoán lâm sàng qua nội soi vòm mũi họng, sinh thiết vòm dưới nội soi, thăm khám hạch cổ, thần kinh sọ và toàn thân.
- + Chẩn đoán phát hiện di căn xa qua siêu âm, hình ảnh và PET-CT.
- + Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị 1 tuần[7].
- + Được phân loại giai đoạn bệnh theo TNM - AJCC 2010.
- + Điều trị đầy đủ theo phác đồ của Bệnh viện K trong giai đoạn 2013-2016.
- + Được theo dõi và thăm khám đánh giá kết quả đáp ứng trong và sau quá trình điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- + Điều trị khác với phác đồ kể trên, điều trị ở bệnh viện khác.
- + Hồ sơ bệnh án thiếu các tiêu chí về lâm sàng, hình ảnh và mô bệnh học.
- + Các bệnh nhân không tuân thủ hết liệu trình điều trị.
- + Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả chùm bệnh có theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu:

Để tính cỡ mẫu nghiên cứu, chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu áp dụng cho việc ước tính tỷ lệ trong quần thể.

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu

α : là mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (tương ứng với độ tin cậy 95%)

$Z_{(1-\alpha/2)}$: tra giá trị từ bảng, tương ứng với giá trị của α như trên được kết quả $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

p: là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA dương tính trong điều trị (p= 0,5).

δ : là độ lệch tuyệt đối yêu cầu là $\pm 10\%$ (0,10)

Áp dụng công thức trên thu được kết quả:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2} = 1,96^2 \frac{0,5 \times 0,5}{0,1^2} = 97$$

Ước tính tỷ lệ bỏ cuộc sau 2 năm: 10% => số lượng đối tượng nghiên cứu cần khảo sát $n \geq 100$ bệnh nhân.

2.3. Các biến số, chỉ số và nội nghiên cứu

2.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- + Tuổi.
- + Giới.
- + Nghề nghiệp.
- + Ngày bắt đầu điều trị, ngày kết thúc điều trị.

2.3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- + Lý do vào viện.
- + Thời gian phát hiện bệnh.
- + Chỉ số toàn trạng theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới.
- + Triệu chứng lâm sàng: Ngạt mũi, chảy mũi, ù tai, đau đầu, chảy máu mũi, lác, nhìn đôi, sụp mi, giảm thị lực, lồi mắt, hạch cổ...
- + Triệu chứng hạch cổ: Vị trí hạch, hạch kuttner, số lượng, kích thước.
- + Nội soi vòm mũi họng: Mô tả đặc điểm, kích thước u.
- + Chẩn đoán hình ảnh: chụp CT hoặc MRI vòm mũi họng, Xquang phổi, siêu âm vùng cổ, (mô tả đặc điểm u, hạch).
- + Kết quả MBH.
- + Đánh giá giai đoạn bệnh theo TNM
- + Đánh giá kết quả điều trị

2.3.3. Định lượng nồng độ EBV-DNA trước, sau điều trị và mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị

+ Xét nghiệm nồng độ EBV-DNA huyết tương bằng kỹ thuật realtime PCR hai lần trước và sau điều trị bằng máy Realtime – PCR thế hệ Realplex4.

- + Mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng
- + Mối liên quan với một số đặc điểm cận lâm sàng
- + Mối liên quan với một số kết quả điều trị

2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

➤ Bước 1: Khai thác thông tin hành chính và các triệu chứng lâm sàng

- + Tiếp nhận bệnh nhân
- + Thăm khám lâm sàng
- + Nội soi vòm mũi họng, sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học.
- + Chụp CT Scan, MRI, siêu âm hạch cổ, làm các xét nghiệm cơ bản.

➤ Bước 2: Thu thập các chỉ số cận lâm sàng, lập quy trình định lượng và đánh giá nồng độ EBV-DNA huyết tương

- + Chỉ định các xét nghiệm
- + Làm bệnh án nghiên cứu
- + Lấy mẫu máu huyết tương định lượng nồng độ EBV-DNA trước điều trị

➤ Bước 3: Chẩn đoán

- + Chẩn đoán chính xác UTVMH theo tiêu chuẩn mô bệnh học.
- + Chẩn đoán giai đoạn bệnh TNMs theo AJCC 2010.

➤ Bước 4: Thực hiện điều trị

Theo phác đồ đang áp dụng tại Bệnh viện K hiện nay.

*** Xạ trị:**

+ Nguồn xạ: máy xạ trị gia tốc.

+ Phân liều: 2 Gy/lần; 5 lần/tuần.

+ Căn cứ vào CT, MRI đầu cổ và nội soi vòm họng để xác định thể tích khối u.

+ Sử dụng 3 trường chiếu:

U nguyên phát và nhóm hạch cổ cao: Hai trường chiếu bên đối diện, song song.

Nhóm hạch cổ thấp và thượng đòn: sử dụng một trường chiếu phía trước.

+ Liều trình tia xạ:

Thì 1: Xạ trị u nguyên phát và hệ hạch cổ 50 Gy. Sau 40 Gy che chì tủy sống, phần tương ứng với tủy sống được xạ trị bằng chùm electron để đảm bảo liều 50Gy.

Thì 2: Nâng liều tại u nguyên phát và vùng có nguy cơ cao đến 60 Gy.

Thì 3: Nâng liều tại u nguyên phát và hạch di căn đến 70 Gy.

*** Hóa trị trong hóa xạ trị đồng thời:**

**** Phác đồ hóa xạ đồng thời**

+ Cisplatin liều 100 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 22, 43.

Thực hiện truyền hóa chất

+ Ringerlactate 1000 ml truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

+ Manitol 20% x 125ml truyền tĩnh mạch tốc độ nhanh.

+ Cisplatin pha trong 500ml dung dịch NaCl 0.9% truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

- + Manitol 20% truyền tĩnh mạch tốc độ nhanh.
- + Dung dịch NaCl 0.9% x 500ml -1000ml truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.
- + Dexamethason, Ondansetron tiêm tĩnh mạch trước và sau truyền.
- + Bỏ xung điện giải kali, magne.
- + Hướng dẫn bệnh nhân uống nhiều nước.

**** Phác đồ hóa chất tân bổ trợ**

Ba chu kỳ CF (cisplatin 80mg/m² da/ ngày 1 và 5FU 1000mg/m² da/ ngày 1-4, cách nhau 21-28 ngày).

➤ Bước 5: Đánh giá đáp ứng điều trị

+ Khám lâm sàng khi ra viện và đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn recist sau khi kết thúc điều trị 1 tháng.

+ Cận lâm sàng: Nội soi vòm mũi họng, siêu âm hạch cổ, CT Scan, MRI

+ Lấy mẫu máu huyết tương định lượng nồng độ EBV-DNA sau điều trị 1 tuần [7].

➤ Bước 6: Thu thập các thông số nghiên cứu, đánh giá kết quả và viết luận án.

2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm đã sử dụng trong nghiên cứu

Quy trình định lượng nồng độ EBV-DNA trong huyết tương trước và sau điều trị:

- Tách chiết DNA tổng số từ huyết tương theo phương pháp sử dụng enzym protease K và phenol/chloroform/isoamyl alcohol:

+ Lấy máu, chống đông bằng EDTA

Tách riêng huyết tương, lấy đủ 200 uL (microlit = 1/1000 ml)

Ủ huyết tương với đệm Lysic Buffer (Muối, Enzym Proteinase K) 300uL, trong 1 giờ, 55-56°C.

Vai trò: ly giải tế bào, ly giải virus giải phóng ra các DNA.

+ Tinh sạch DNA

Cho thêm vào 500 uL Phenol Cloroform Isoamine, lắc kỹ.

Ly tâm 15000 vòng, 5 phút, 4°C, hút dịch nổi sang ống mới.

Cho thêm 300 uL Phenol Cloroform Isoamine, lắc kỹ.

Ly tâm 15000 vòng, 5 phút, 4°C, hút 300 uL dịch nổi sang ống mới.

Cho thêm muối CHCOONa 3M, 1ml Ethanol 99%.

Ly tâm 15000 vòng, 5 phút, 4°C, loại bỏ hoàn toàn dịch nổi.

Thêm Ethanol 70%, đảo nhẹ vài lần.

Ly tâm 15000 vòng, 5 phút, 4°C, loại bỏ hoàn toàn dịch nổi, làm khô tủa DNA.

- Kỹ thuật realtime PCR được sử dụng để định lượng nồng độ EBV-DNA trong huyết tương:

Trình tự mồi và probe (Taqman probe) được áp dụng theo nghiên cứu của Julie và cộng sự [73]. Đây là trình tự được thiết kế tại vùng BamH1W là vùng có tính bảo thủ cao cho EBV. Chúng tôi sử dụng gen nội chuẩn GAPDH để kiểm soát quy trình của kỹ thuật realtime PCR, gen này luôn luôn được khuếch đại kể cả khi EBV-DNA trong mẫu bệnh nhân âm tính hay dương tính. Trình tự mồi và probe của gen GAPDH được áp dụng theo nghiên cứu của Fellner và cộng sự [74]. Toàn bộ trình tự mồi và probe được kiểm tra các đặc tính về nhiệt độ nóng chảy (T_m), % GC, cấu trúc thứ cấp bằng phần mềm Beacon designer tại Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà

Nội. Kết quả các thông số phải nằm trong giới hạn cho phép để đảm bảo sự hoạt động tốt nhất của môi và đầu dò.

Trình tự của môi và probe sử dụng cho kỹ thuật realtime PCR

Gen nội chuẩn GAPDH Kích thước 83bp	Chiều xuôi	5'-GGT GGT CTC CTC TGA CTT CAA CA-3'
	Chiều ngược	5'-GTG GTC GTT GAG GGC AAT G-3'
	Probe	5'-FAM CCACCTCT CCA CCT TTG ACG CTGG-3'
Epstein Barr Virus (gen BamH1W) Kích thước 79bp	Chiều xuôi	5'-GCA GCC GCC CAG TCT CT -3'
	Chiều ngược	5'-ACA GAC AGT GCA CAG GAG CCT-3'
	Probe	5'- (6FAM)AAA AGC TGG CGC CCT TGC CTG(TAMRA) -3'

Thành phần phản ứng realtime PCR (thể tích 20 μ l) gồm: 1X đệm PCR; 2,5mM dNTP, 0,2 μ M môi xuôi và ngược, probe, 0,5U *Taq* polymerase, 20-50ng DNA và H₂O.

Chu trình nhiệt của phản ứng realtime PCR: 95°C-4phút; 40 chu kỳ: 95°C-30 giây, 60°C-1 phút, giữ mẫu ở 15°C.

Đánh giá nồng độ EBV-DNA huyết tương:

Ngưỡng phát hiện là ≥ 300 copies/ml, tương đương với 6 copies/phản ứng.

+ Nồng độ dưới ngưỡng đo được là các giá trị < 300 copies/ml. Các mẫu này được xác định là không tìm thấy EBV-DNA trong huyết tương (Target Not Detected).

+ Nồng độ trên ngưỡng đo được ≥ 300 copies/ml, các kết quả được ghi nhận bằng nồng độ cụ thể.

Thời điểm xét nghiệm định lượng EBV-DNA sau điều trị: 1 tuần sau khi kết thúc điều trị [7].

+ Tiêu chuẩn Anthony T.C Chan đánh giá nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị:

Nồng độ EBV-DNA \geq 500 copies/ml: Cao.

Nồng độ EBV-DNA $<$ 500 copies/ml: Thấp.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng RECIST

Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST của tác giả Terasse và cộng sự năm 2000 [75]: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không đáp ứng và bệnh tiến triển (trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá đáp ứng sau điều trị ít nhất sau 1 tháng):

Độ đáp ứng	RECIST
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Tổn thương tan hoàn toàn kéo dài ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới
Đáp ứng một phần (PR)	Tổn thương giảm $>$ 30% kích thước và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần
Không đáp ứng (SD)	Kích thước tổn thương giảm $<$ 30% hoặc tăng lên $<$ 20%
Bệnh tiến triển (PD)	Kích thước tổn thương tăng $>$ 20% hoặc xuất hiện tổn thương mới

Đáp ứng toàn bộ (ĐUTB) = đáp ứng hoàn toàn + đáp ứng một phần

2.6. Phương tiện nghiên cứu

2.6.1. Trang thiết bị và phương tiện nghiên cứu tại bệnh viện K Trung ương, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.

- Máy nội soi tai mũi họng Karl Storz và Ackermann của Đức.
- Máy in ảnh màu Sony.
- Máy C.T.Scaner 64-128 dãy cắt.
- Máy chụp MRI 1,5T.
- Máy xạ trị gia tốc.



Máy nội soi Tai Mũi Họng Karlstorz



Máy cắt lớp vi tính đa dãy



Máy MRI 1.5 Tesla



Máy xạ trị gia tốc



Máy Gene và Realtime PCR

Hình 2.1. Một số thiết bị và phương tiện dùng trong nghiên cứu

2.6.2. Dụng cụ, trang thiết bị và hoá chất nghiên cứu tại Labo trung tâm nghiên cứu Gen-Protein trường Đại Học Y Hà Nội

- Máy Gene Amp PCR System 9700 (USA).
- Máy Realtime PCR thể hệ Realplex4 của hãng Eppendorf.
- Tủ lạnh sâu: -30°C; -80°C (SANYO).
- Máy điện di: Mupid (Nhật Bản).
- Máy soi gel và chụp ảnh tự động: Chemidoc EQ-Bio-Rad (USA).
- Máy ly tâm lạnh Beckman (USA) và ly tâm để bàn Eppendorf (Đức).
- Máy quang phổ kế Thermo Electron Corporation của hãng Biomete.
- Máy đo nồng độ acid nucleic Nano Drop 1000 (Mỹ).
- Lò vi sóng (Samsung).
- Tủ âm.
- Pippet, đầu côn các loại.
- Ống Eppendorf.
- Máy đọc trình tự gen 3100-Avant Genetic Analyzer của hãng ABI-PRISM.
- Cối sứ nghiên cứu bệnh phẩm.

Hóa chất dùng cho tách chiết DNA từ mô (Invitrogen):

- Dung dịch lysis buffer.
- Dung dịch K.
- Dung dịch SDS 10%.
- Proteinase K (10mg/l).
- Dung dịch phenol: cloroform: isoamyl (25:24:1).
- Dung dịch cloroform: isoamyl (24:1).
- Sodium acetate 3M, pH 5,2.
- Ethanol 100% và ethanol 70%.
- Dung dịch TE.

Hoá chất dùng cho PCR (Invitrogen):

- 10X buffer, dNTP mix, Taq polymerase.
- Primer.

Hóa chất điện di:

- Agarose.
- Dung dịch TBE 10X.

Enzym cắt giới hạn: MspI, HincII, HphI, BstNI, HhaI.

Hóa chất để đọc trình tự:

- Buffer.
- Bigdye.
- Primer.
- Hi-di.
- Bộ kit tinh sạch sản phẩm PCR từ gel của Invitrogen.

2.7. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm nghiên cứu Gen- Protein Trường Đại Học Y Hà nội, Các cơ sở hóa và xạ trị của Bệnh viện K Trung ương. Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội.
- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 9 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016.

2.8. Xử lí số liệu

+ Số liệu được mã hóa và nhập vào máy tính bằng phần mềm Epidata 3.1 và xử lý bằng phần mềm Stata 12.0.

+ So sánh các đại lượng định tính bằng thuật toán χ^2 ,

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \cdot (a + b + c + d)}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

+ Khảo sát mối tương quan bằng tỷ suất chênh OR

$$\text{OR} = \frac{(ad)}{(bc)}$$

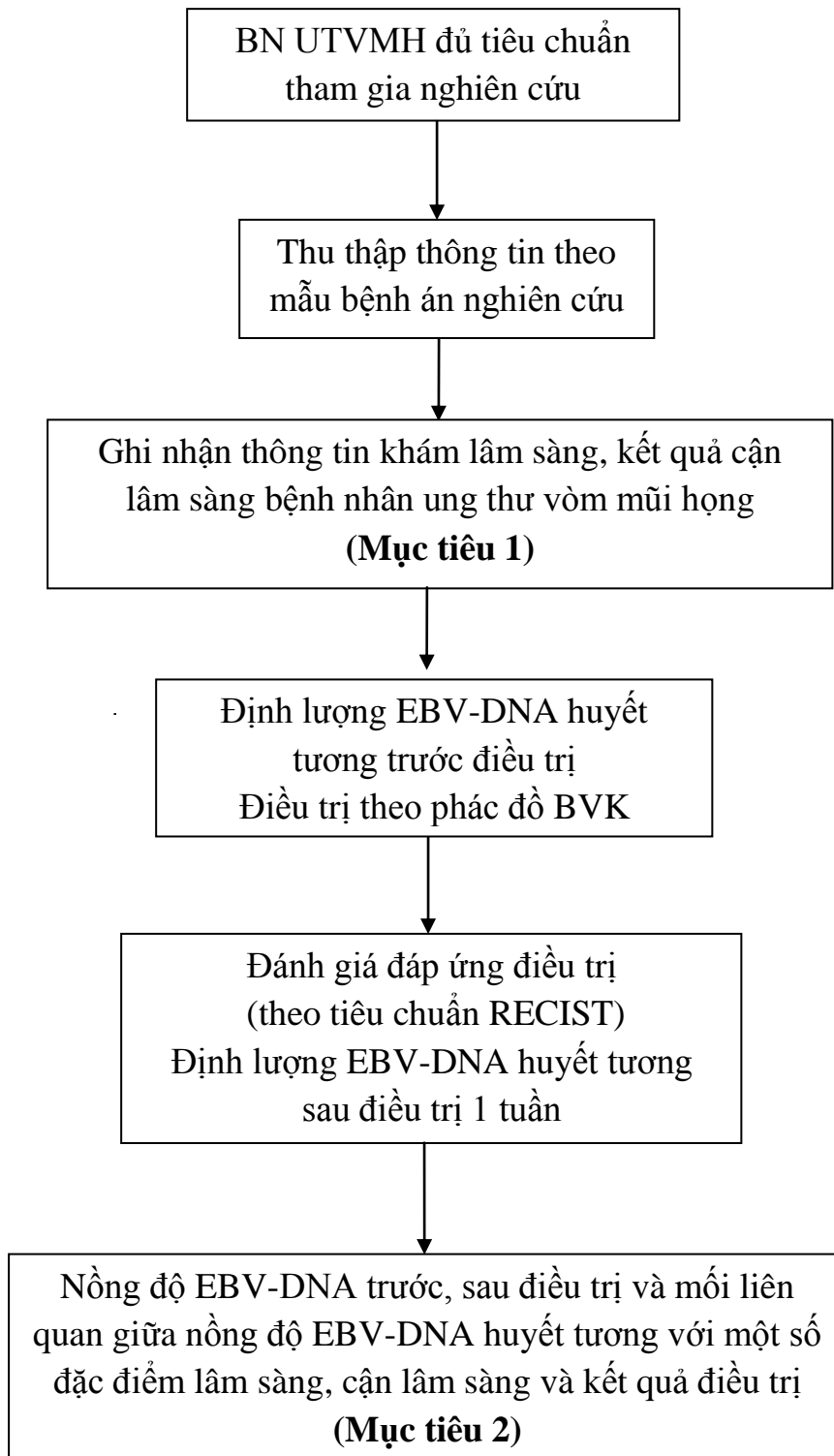
+ Các thuật toán có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

+ Đối tượng tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện và được hướng dẫn và giải thích đầy đủ.

+ Thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ bí mật.

+ Mục đích của nghiên cứu nhằm chẩn đoán và phát hiện ở giai đoạn sớm của bệnh tiến tới áp dụng rộng rãi việc sàng lọc sớm ung thư vòm mũi họng tại cộng đồng bằng việc định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương giúp tiên lượng và điều trị bệnh một cách chính xác hơn.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
Từ 16 ÷ 29 tuổi	9	7,5
Từ 30 ÷ 39 tuổi	22	18,4
Từ 40 ÷ 49 tuổi	29	24,4
Từ 50 ÷ 59 tuổi	41	34,4
Từ 60 tuổi trở lên	18	15,3
<i>Tổng số</i>	119	100
$\bar{X} \pm SD: 47,7 \pm 12,8$		
<i>Min – Max: 16 – 83</i>		

**Nhận xét:*

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $47,7 \pm 12,8$ tuổi. Nhóm tuổi từ 50 – 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,5%, tiếp theo là nhóm tuổi 40 – 49 tuổi (24,4%), nhóm tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là 16 – 29 tuổi (7,6%).

Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới tính

Giới tính	n	Tỷ lệ %
Nam	81	68,1
Nữ	38	31,9
Tổng	119	100

**Nhận xét:*

Trong 119 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu có 81 bệnh nhân là nam chiếm 68,1% và 38 bệnh nhân là nữ chiếm 31,9%.

Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo dân tộc

Dân tộc	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
Kinh	105	88,2
Nùng	4	3,4
Tày	6	5,1
Dao	3	2,5
Hơ mông	1	0,8
Tổng số	119	100,0

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều thuộc dân tộc kinh (88,2%).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.4. Tần suất triệu chứng cơ năng(n=119)

Triệu chứng	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
Ngạt mũi	30/119	25,2
Chảy mũi	20/119	16,8
Ù tai	66/119	55,5
Khịt khạc máu	31/119	26,1
Đau đầu	67/119	56,3

**Nhận xét:*

Trước điều trị, triệu chứng cơ năng thường gặp nhất của bệnh nhân UTVMH là ù tai (55,5%) và đau đầu (56,3%). Trong số này có những trường hợp gặp đồng thời nhiều triệu chứng cơ năng khi đến thăm khám.

3.1.2.2. Triệu chứng thực thể

a) Hình thái tổn thương đại thể u vòm mũi họng qua nội soi chẩn đoán

Bảng 3.5. Hình thái đại thể khối u vòm mũi họng

Hình thái đại thể khối u vòm mũi họng	Số bệnh nhân	
	n	%
Sùi	103	86,5
Hỗn hợp	16	13,5
Tổng	119	100,0

*Nhận xét:

Trong 119 đối tượng nghiên cứu, chúng tôi phát hiện hình thái u sùi qua nội soi là chủ yếu chiếm 86,5%, còn lại là thể hỗn hợp (loét, hoại tử, thâm nhiễm) chiếm 13,5%.

Bảng 3.6. Tần suất vị trí xuất phát của tổn thương u tại vòm qua nội soi vòm mũi họng (n=119)

Vị trí	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
Thành sau trên	60/119	50,4
Hố Rosenmuller	86/119	72,3
Vùng loa vòi	11/119	9,2
Thành dưới	2/119	1,7

*Nhận xét:

Vị trí xuất phát của u vòm có thể một hoặc kết hợp vị trí khác, nhưng tần suất vị trí xuất phát của tổn thương u tại vòm đa số tại hố Rosenmuller (72,3%).

b) *Tổn thương liệt dây thần kinh sọ não**Bảng 3.7. Tổn thương liệt dây thần kinh sọ (n=119)*

Tổn thương liệt dây thần kinh sọ		Số lượng bệnh nhân	
		n	%
Có tổn thương các dây II,III,IV,V1,VI,VII,VIII	Lác	1	0,8
	Nhìn đôi	4	3,4
	Sụp mí	1	0,8
	Giảm thị lực	7	5,9
	Tê mặt	4	3,4
	Lòi mắt	1	0,8
Không có tổn thương		101	84,9
Tổng		119	100

**Nhận xét:*

Có 15,1% bệnh nhân có triệu chứng tổn thương dây thần kinh sọ. Trong đó triệu chứng về tổn thương dây thần kinh sọ hay gặp nhất ở bệnh nhân UTMH là giảm thị lực (5,9%).

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

3.1.3.1. Đặc điểm khối u qua MRI, hoặc CT scanner

Bảng 3.8. Khối u khu trú tại vòm và lan tràn ra ngoài vòm theo MRI hoặc CTscanner (n=119)

Khối u vòm	Tổng số bệnh nhân	
	n	%
Khu trú	30	25,2
Lan tràn	89	74,8
Tổng	119	100,0

*Nhận xét:

Đa số bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu có kết quả MRI, hoặc CTscanner trước điều trị đa số u vòm lan rộng, xâm lấn nền sọ và tổ chức lân cận (74,8%).

Bảng 3.9. Tần suất vị trí u lan tràn ra ngoài vòm qua CT scanner hoặc MRI (n=89)

Hướng lan	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
Mũi xoang	78/89	87,6
Hố CBH	31/89	34,8
Tai giữa	15/89	16,9
Họng miệng	14/89	15,7
Ổ mắt	2/89	2,2
Đốt sống cổ	1/89	1,1

*Nhận xét:

Trong 89 bệnh nhân có khối u vòm lan tràn, có những bệnh nhân có khối u lan ra một hướng hoặc nhiều hướng trong đó vị trí u lan tràn ra ngoài vòm chủ yếu là ở mũi xoang (87,6%).

3.1.3.2 . Đặc điểm hạch cổ qua siêu âm

Bảng 3.10. Tần suất vị trí hạch cổ qua thăm khám siêu âm (n=89)

Đặc điểm hạch cổ		Số lượng bệnh nhân	
		n	%
Vị trí	Nhóm 1	7/89	7,9
	Nhóm 2	85/89	95,5
	Nhóm 3	20/89	22,5
	Nhóm 4	2/89	2,3
	Nhóm 5	9/89	10,1

**Nhận xét:*

Trong số các bệnh nhân có hạch cổ, phần lớn bệnh nhân có vị trí là nhóm 2 nhóm cảnh cao. Trong số này có trường hợp phát hiện thấy xuất hiện đồng thời nhiều nhóm hạch cùng lúc.

Bảng 3.11. Đặc điểm hạch cổ qua thăm khám siêu âm (n=89)

Đặc điểm hạch cổ		Số lượng bệnh nhân	
		n	%
Phát hiện hạch cổ qua siêu âm	Không hạch	30	25,2
	Có hạch	89	74,8
	Tổng số	119	100,0
Số lượng hạch	1-2 hạch	62	69,6
	3-4 hạch	18	20,1
	≥5 hạch	9	10,3
	Tổng số	89	100,0
Cùng bên – đối bên	Cùng bên	50	56,2
	Đối bên	39	43,8
	Tổng số	89	100,0

* Nhận xét:

Theo kết quả siêu âm cho 119 ĐTN có 89 bệnh nhân có triệu chứng hạch cổ chiếm 74,8%. Trong số các bệnh nhân có hạch cổ, đa số có 1-2 hạch cổ (69,6%) và các hạch cổ nằm cùng bên (56,2%).

Bảng 3.12. Kết quả xét nghiệm tế bào học hạch cổ của bệnh nhân UTVMH trước điều trị (n=89)

Đặc điểm hạch cổ	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
Có tế bào di căn	52	58,4
Không có tế bào di căn	37	41,6
Tổng	89	100

**Nhận xét:*

Trong số các bệnh nhân có hạch cổ, số trường hợp có tế bào di căn chiếm (58,4%).

3.1.3.3. Mô bệnh học

Bảng 3.13. Chẩn đoán mô bệnh học khối u nguyên phát vòm mũi họng

Loại mô học	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
Type I (Ung thư biểu mô dạng biểu bì sừng hóa), Type II (Ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hóa)	6	5
Type III (Ung thư biểu mô không biệt hóa)	113	95
Tổng	119	100,0

**Nhận xét:*

Đa số loại mô bệnh học của bệnh nhân UTVMH tham gia vào nghiên cứu là Ung thư biểu mô không biệt hoá (type III) (95,0%). Type I,II rất ít chiếm có 5%.

3.1.4. Chuẩn đoán TNM của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.14. Chuẩn đoán T

Giai đoạn bệnh theo T	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
T1	30	25,2
T2	36	30,3
T3	16	13,4
T4	37	31,1
Tổng	119	100,0

*Nhận xét:

Đánh giá theo khối u nguyên phát, đa số bệnh nhân thuộc giai đoạn T4 (31,1%) và T2 (30,3%).

Bảng 3.15. Chuẩn đoán N

Hạch vùng (Theo N)	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
N0	30	25,2
N1	49	41,2
N2	17	14,3
N3	23	19,3
Tổng	119	100,0

*Nhận xét:

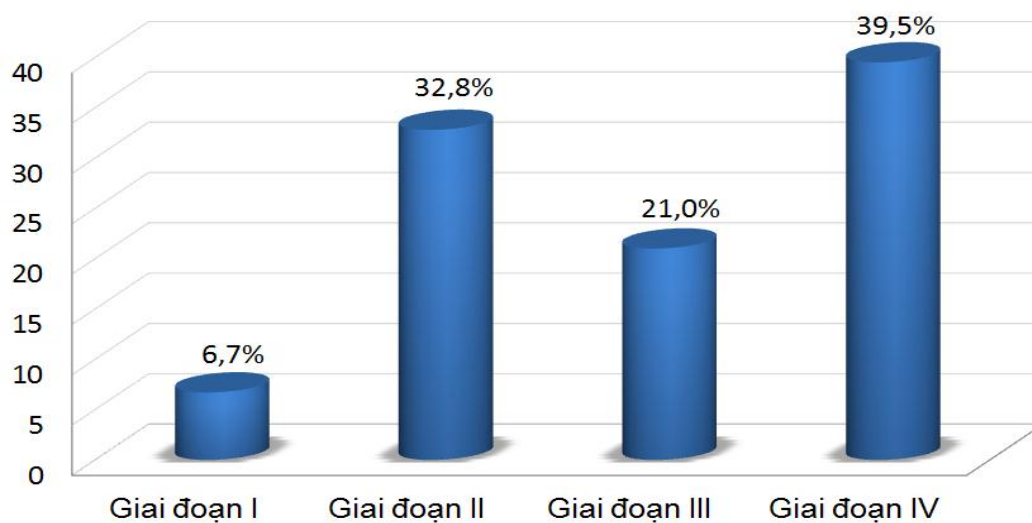
Đánh giá theo hạch vùng, đa số bệnh nhân thuộc giai đoạn N1 (41,2%) và N0 (25,2%).

Bảng 3.16. Chẩn đoán M

Giai đoạn bệnh theo M	Số lượng bệnh nhân	
	n	%
M0	117	98,3
M1	2	1,7
Tổng	119	100,0

**Nhận xét:*

Đánh giá theo di căn xa, đa số bệnh nhân thuộc giai đoạn M0 (98,3%).

*Hình 3.1. Chẩn đoán giai đoạn bệnh TNM*

**Nhận xét:*

Đa số bệnh nhân UTMH tham gia vào nghiên cứu đang ở giai đoạn IV (39,5%) và giai đoạn II (32,8%) của bệnh theo chẩn đoán TNM.

3.1.5. Các phương pháp điều trị được áp dụng cho đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.17. Phương pháp điều trị áp dụng cho đối tượng nghiên cứu

Phương pháp điều trị		Số lượng bệnh nhân	
		n	%
Hóa xạ trị	Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin	39	32,8
	Hóa chất tân bổ trợ kết hợp với xạ trị	10	8,4
	Hóa chất tân bổ trợ kết hợp với hóa xạ trị đồng thời	16	13,4
Xạ trị đơn thuần		54	45,4
Tổng		119	100

*Nhận xét:

Phương pháp điều trị phổ biến nhất cho đối tượng nghiên cứu là hóa xạ trị chiếm (54,6%) xạ trị đơn thuần (45,4%)

3.1.6. Kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.18. Kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu

Kết quả điều trị	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	88	74
Đáp ứng một phần	28	23,5
Không đáp ứng	3	2,5
Tổng	119	100

*Nhận xét:

Đa số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với điều trị (74,0%), có 23,5% bệnh nhân đáp ứng một phần và chỉ có 2,5% bệnh nhân không đáp ứng với điều trị.

3.2. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị, đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư Vòm Mũi Họng.

3.2.1. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị

3.2.1.1. Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị

Bảng 3.19. Mô tả thay đổi nồng độ EBV-DNA ở nhóm bệnh nhân có nồng độ ≥ 300 copies/ml trước điều trị và < 300 copies/ml sau điều trị (n=68)

n	Tỷ lệ%	Nồng độ EBV-DNA huyết tương (copies/ml)	
		Trước điều trị	Sau điều trị
1	1,5	2000	<300
4	5,9	3400	<300
9	13,0	3700	<300
1	1,5	4000	<300
6	8,8	5000	<300
8	11,8	16000	<300
1	1,5	16500	<300
1	1,5	33500	<300
17	25	34000	<300
1	1,5	41000	<300
4	5,9	50000	<300
3	4,4	125000	<300
6	8,8	160000	<300
2	2,9	165000	<300
1	1,5	170000	<300
1	1,5	500000	<300
1	1,5	820000	<300
1	1,5	1600000	<300
68	100	Tổng	
Trung bình		85807,4 \pm 221954,1	
Trung vị		34000	

**Nhận xét:*

Nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình trước điều trị trong nhóm này là 85807,4 \pm 221954,1 copies/ml, trung vị là 34000 copies/ml. Gặp nhiều nhất ở nồng độ 34000 copies/ml chiếm (25%).

Bảng 3.20. Mô tả thay đổi nồng độ EBV-DNA huyết tương ở nhóm bệnh nhân có nồng độ ≥ 300 copies/ml cả trước và sau điều trị (n=20)

	Số bệnh án	Nồng độ EBV-DNA (copies/ml)	
		Trước điều trị	Sau điều trị
Nhóm EBV1>EBV2 (n=12)	14108358	500000	16500
	14105201	160000	3400
	14102666	16000	1600
	14105214	820000	5000
	14104774	260000	160000
	14104904	500000	34000
	16101044	560000	5000
	14104389	260000	34000
	14104652	1650000	320000
	14102757	820000	34000
	15100181	160000	16000
	14105756	820000	125000
	Mean \pm SD	543833,3 \pm 446287,7	62875,0 \pm 95463,6
	Median	500000	25250
Nhóm EBV1=EBV2 (n=6)	16100709	16000	16000
	16100576	3700	3700
	16100666	3400	3400
	16100927	5000	5000
	16100819	34000	34000
	16100690	160000	160000
	Trung bình	37016,7 \pm 61385,4	37016,7 \pm 61385,4
	Trung vị	10500	10500
Nhóm EBV1<EBV2 (n=2)	14105051	5000	50000
	14104237	3400	5000
	Trung bình	4200,0 \pm 1131,4	27500,0 \pm 31819,8
	Trung vị	4200	27500
Trung bình	-	337825,0 \pm 428248,6	51580,0 \pm 80806,0
Trung vị	-	160000	16250

**Nhận xét:*

Trong 20 bệnh nhân có nồng độ ≥ 300 copies/ ml cả trước và sau điều trị có 12 bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị lớn hơn nồng độ EBV –DNA huyết tương sau điều trị (60,0%); 6 bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị bằng nhau (chiếm 30,0%) và chỉ có 2 bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị lớn hơn nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị (10,0%). Trong đó EBV1 là nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị, EBV2 là nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị.

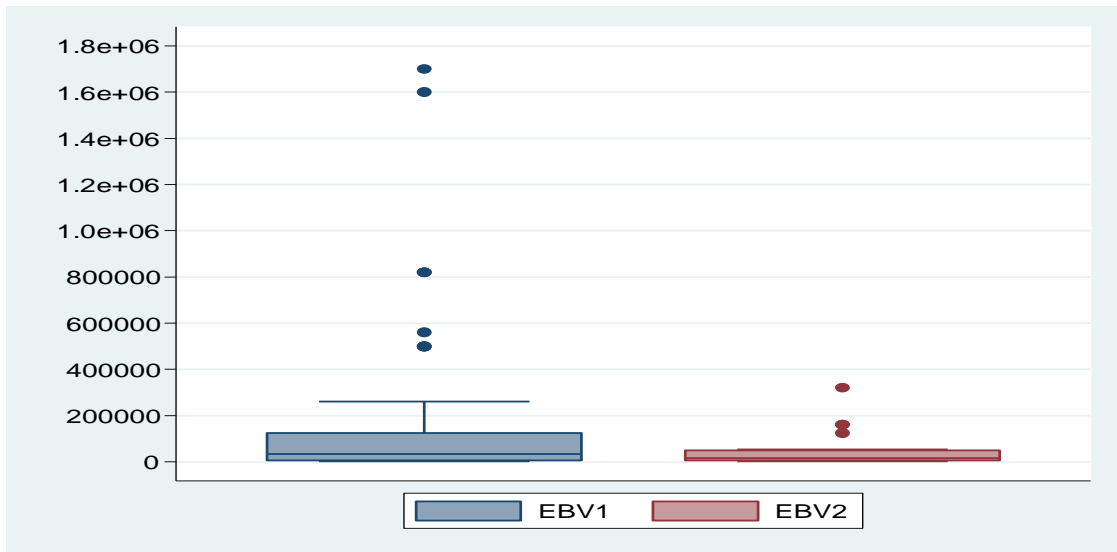
3.2.1.2. So sánh nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị

Bảng 3.21. So sánh nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị

Nồng độ EBV-DNA huyết tương	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
≥ 300 copies/ ml	88	74	20	16,8	p<0,01
< 300 copies/ ml	31	26	99	83,2	
Tổng	119	100	119	100	
Trung bình	143084,1± 298768,2 copies/ml		51580± 80806,0 copies/ ml.		
Trung vị	34000		16250		

** Nhận xét:*

Trước điều trị có 74,0% bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml, sau điều trị giảm xuống còn 16,8%, nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình trước điều trị là 143084,1± 298768,2 copies/ml, sau điều trị giảm xuống còn 51580± 80806,0 copies/ ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị.



Hình 3.2. Thay đổi nồng độ EBV-DNA huyết tương trong nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml trước và sau điều trị

**Nhận xét:*

Sau điều trị, nồng độ EBV-DNA trung bình của nhóm bệnh nhân này đã giảm đáng kể từ $143084,1 \pm 298768,2$ copies/ml xuống còn $51580,0 \pm 80806,0$ copies/ml.

Bảng 3.22. Phân nhóm bệnh nhân theo nồng độ EBV-DNA trước, sau điều trị

Nồng độ EBV-DNA huyết tương phân theo nhóm bệnh nhân	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm 1: EBV1, EBV2 < 300 copies/ml	31	26,1
Nhóm 2: EBV1 ≥ 300 copies/ml, EBV2 < 300 copies/ml	68	57,1
Nhóm 3: EBV1, EBV2 ≥ 300 copies/ml	20	16,8

**Nhận xét:*

Trong 119 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu, đa số bệnh nhân có EBV1 ≥ 300 copies/ml, EBV2 < 300 copies/ml (57,1%); 26,1% bệnh nhân có EBV1, EBV2 < 300 copies/ml; (16,8%) bệnh nhân có EBV1, EBV2 ≥ 300 copies/ml. Trong đó EBV1 là giá trị nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị, EBV2 là giá trị nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị.

3.2.2. Đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư Vòm Mũi Họng

3.2.2.1. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

a) Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với triệu chứng cơ năng của bệnh nhân

Triệu chứng	Nồng độ EBV-DNA huyết tương Trước điều trị			Nồng độ EBV-DNA Sau điều trị		
	< 300 copies/ml	≥ 300 copies/ml	p	< 300 copies/ml	≥ 300 copies/ml	p
Ngạt mũi	29,0%	23,9%	0,569	27,3%	15,0%	0,249
Chảy mũi	19,4%	15,9%	0,659	17,2%	15,0%	0,556
Ù tai	61,3%	53,4%	0,448	58,6%	40,0%	0,127
Khịt khạc máu	41,9%	20,5%	0,019	28,3%	15,0%	0,217
Đau đầu	67,7%	52,3%	0,135	54,6%	65,0%	0,390

**Nhận xét:*

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$; test Khi bình phương) giữa tỷ lệ xuất hiện triệu chứng cơ năng khịt khạc máu trong nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml và < 300 copies/ml trước điều trị.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tỷ lệ xuất hiện triệu chứng cơ năng trong nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml và < 300 copies/ml sau điều trị.

b) Triệu chứng thực thể

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não

Triệu chứng	Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị			Nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị		
	< 300 copies/ml	≥ 300 copies/ ml	p	< 300 copies/ml	≥ 300 copies/ ml	p
Lác (Dây III, IV, VI)	0%	1,1%	0,739	1,0%	0%	0,832
Nhìn đôi (Dây II,III,IV, VI)	3,2%	3,5%	0,718	3,1%	5,0%	0,529
Sụp mí (Dây III)	0%	1,1%	0,739	0%	5,0%	0,168
Giảm thị lực (Dây II)	6,5%	5,7%	0,587	6,1%	5,0%	0,666
Tê mặt (Dây V, VII, VIII)	0%	4,6%	0,294	3,0%	5,0%	0,526
Lòi mắt (Dây III,IV, V1, VI)	0%	1,1%	0,739	1,0%	0%	0,832

*Nhận xét:

Trước điều trị, tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não ở nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml nhiều hơn ở nhóm có nồng độ < 300 copies/ml, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Sau điều trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não ở nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml và nhóm có nồng độ < 300 copies/ml.

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với hình thái của u vòm

Nồng độ EBV –DNA huyết tương		Hình thái u vòm		p
		Sùi	Hỗn hợp	
Trước điều trị	< 300 copies/ ml (n=31)	77,4%	22,6%	0,080
	≥ 300 copies/ ml (n=88)	89,8%	10,2%	
Sau điều trị	< 300 copies/ ml (n=99)	87,9%	12,1%	0,267
	≥ 300 copies/ ml (n=20)	80,0%	20,0%	

* Nhận xét:

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa hình thái u vòm trong nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml và nhóm có nồng độ < 300 copies/ml ở cả trước và sau điều trị.

3.2.2.2. *Mối liên quan giữa nồng độ EBV –DNA huyết tương với đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.*

a) *Đặc điểm khối u qua MRI, hoặc CTscanner*

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm khu trú và lan tràn của u vòm

Nồng độ EBV – DNA huyết tương		Đặc điểm u vòm		p
		Khu trú	Lan tràn	
Trước điều trị	< 300 copies/ml (n=31)	32,3%	67,7%	0,293
	≥ 300 copies/ ml (n=88)	22,7%	72,3%	
Sau điều trị	< 300 copies/ml (n=99)	26,3%	73,4%	0,556
	≥ 300 copies/ ml (n=20)	20,0%	80,0%	

**Nhận xét:*

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa đặc điểm khu trú hay lan tràn của u vòm trong nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml và nhóm có nồng độ < 300 copies/ml ở cả trước và sau điều trị.

b) Đặc điểm hạch cổ qua siêu âm

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với nhóm hạch cổ (n=89)

Nồng độ EBV-DNA huyết tương		Nhóm hạch cổ			p
		Nhóm 1 (n=7)	Nhóm 2 (n=85)	Nhóm 3-4-5 (n=31)	
Trước điều trị	< 300 copies/ml	4	40	17	0,371
	≥ 300 copies/ml	3	45	14	
Sau điều trị	< 300 copies/ml	5	55	24	0,014
	≥ 300 copies/ml	2	30	7	

*Nhận xét:

Kết quả test Fisher's exact cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị với vị trí nhóm hạch của bệnh nhân, nhóm bệnh nhân hạch nhóm 2 có nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị khá cao.

Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA trước điều trị và vị trí nhóm hạch của bệnh nhân.

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với số lượng hạch của bệnh nhân

Số hạch cổ	Trước điều trị		Sau điều trị	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Không có	1	-	1	-
1-2 hạch	9,33 (2,90-30,07)	0,000	3,96 (0,80-19,54)	0,068
3-4 hạch	3,96 (0,86-18,23)	0,056	4,95 (0,66-36,93)	0,083
≥ 5 hạch	4,16 (0,70-24,82)	0,090	8,25 (1,00-70,77)	0,021

**Nhận xét:*

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương cả trước và sau điều trị với số lượng hạch của bệnh nhân. Trước điều trị, những bệnh nhân có 1-2 hạch cổ có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml cao gấp 9,33 lần những bệnh nhân không có hạch cổ. Sau điều trị, những bệnh nhân có từ 5 hạch cổ có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml cao gấp 8,25 lần những bệnh nhân không có hạch cổ.

c) *Mô bệnh học*

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm mô bệnh học

Nồng độ EBV –DNA huyết tương		Mô bệnh học		p
		Type I + Type II (n=6)	Type III (n=113)	
Trước điều trị	< 300 copies/ml	0 (0%)	31 (27,4%)	0,16
	≥ 300 copies/ml	6 (100%)	82 (72,6%)	
Sau điều trị	< 300 copies/ml	5 (83,3)	94 (83,2%)	0,74
	≥ 300 copies/ml	1 (16,7%)	19 (16,8%)	

**Nhận xét:*

Kết quả test Fisher's exact cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân.

3.2.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với chẩn đoán TNM

a) Chẩn đoán T

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của khối u nguyên phát

Nồng độ EBV-DNA huyết tương (Copies/ml)		Giai đoạn T			
		T1	T2	T3	T4
Trước điều trị	< 300	9 (30,0%)	9 (25,0%)	8 (50,0%)	5 (13,5%)
	≥ 300	21 (70,0%)	27 (75,0%)	8 (50,0%)	32 (86,5%)
	Nồng độ trung bình	84476 ± 177218	143104 ± 244392	315925 ± 564000	138319 ± 313524
p		0,048			
Sau điều trị	< 300	29	29	13	28
	≥ 300	1	7	3	9
	Nồng độ trung bình	5000	34757 ± 57041	113300± 179127	49267 ± 55611
OR		1	7,0 (0,74-65,95)	6,69 (0,57-78,89)	9,32 (1,00-87,98)
p		-	0,048	0,080	0,017

*Nhận xét:

Kết quả test Fisher's exact cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với các giai đoạn của khối u nguyên phát, những bệnh nhân có khối u giai đoạn T càng lớn thì có nồng độ EBV-DNA huyết tương càng tăng.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị với các giai đoạn của khối u nguyên phát, những bệnh nhân có giai đoạn khối u nguyên phát càng cao thì có nồng độ EBV-DNA càng tăng.

Sau điều trị nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình của giai đoạn T giảm đáng kể và có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$).

b) Chẩn đoán N

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của hạch vùng

Giai đoạn N	Trước điều trị			Sau điều trị		
	Nồng độ EBV-DNA huyết tương (copies/ml)	OR (95%CI)	P	Nồng độ EBV-DNA huyết tương (copies/ml)	OR (95%CI)	P
N0	107913 ± 206405	1	-	84600 ± 70965	1	-
N1-N2	111489 ± 262235	3,25 (1,24-8,55)	0,011	62622 ± 108666	1,02 (0,29-3,66)	0,968
N3	254090 ± 416844	5,83 (1,27-26,77)	0,010	18514 ± 15150	2,84 (0,68-11,79)	0,132

**Nhận xét:*

Trước điều trị, có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của hạch vùng, những bệnh nhân có giai đoạn hạch vùng N0 có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml thấp hơn 3,25 lần những bệnh nhân ở giai đoạn N1-N2 và thấp

hơn 5,83 lần những bệnh nhân ở giai đoạn N3. Nồng độ EBV-DNA trung bình tăng dần theo N.

Sau điều trị, chưa thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của hạch vùng.

Nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình giảm một cách rõ rệt sau điều trị theo giai đoạn N.

c) Chẩn đoán M

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của di căn xa (n=119)

Nồng độ EBV-DNA huyết tương		Giai đoạn M - Di căn xa		p
		M0	M1	
Trước điều trị	< 300 copies/ml	31 (26,5%)	0 (0%)	0,545
	≥ 300 copies/ ml	86 (73,5%)	2 (100%)	
	Nồng độ trung bình	144508 ± 301894	81850 ± 110521	0,83
Sau điều trị	< 300 copies/ml	97 (82,9%)	2 (100%)	0,691
	≥ 300 copies/ ml	20 (17,1%)	0 (0%)	
	Nồng độ trung bình	51580 ± 80806	0	-

**Nhận xét:*

Chưa thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị và sau điều trị với các giai đoạn của di căn xa. Nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình giảm sau điều trị.

d) Chẩn đoán giai đoạn TNM

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn bệnh UTVMH

Nồng độ EBV-DNA huyết tương		Giai đoạn TNMs		OR (95% CI)	p
		Giai đoạn I-II	Giai đoạn III-IV		
Trước điều trị	< 300 copies/ml	17	14	1	-
	≥ 300 copies/ml	30	58	2,35 (1,00-5,50)	0,043
	Nồng độ trung bình	51920 ± 95904	190238 ± 353473	-	0,17
Sau điều trị	< 300 copies/ml	46	53	1	-
	≥ 300 copies/ml	1	19	16,49 (1,88-114,43)	0,001
	Nồng độ trung bình	3700	54100 ± 82209	-	0,26

**Nhận xét:*

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của bệnh UTVMH. Trước điều trị những bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IV có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml cao hơn 2,35 lần so với những bệnh nhân giai đoạn I-II và sau điều trị cao hơn 16,49 lần so với những bệnh nhân giai đoạn I-II. Nồng độ trung bình của các giai đoạn có sự khác nhau và giảm rõ rệt sau điều trị và có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$).

3.2.2.4. *Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với kết quả điều trị*

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với phương pháp điều trị của bệnh nhân

Nồng độ EBV-DNA huyết tương		Phương pháp điều trị			
		Xạ trị đơn thuần	Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin	Hóa chất tân bổ trợ kết hợp với xạ trị	Hóa chất tân bổ trợ kết hợp
Trước điều trị	< 300 copies/ml	22	4	1	4
	≥ 300 copies/ml	32	35	9	12
OR		1	6,02 (1,73 – 20,93)	6,19 (0,68 – 56,61)	1,29 (0,58 – 7,39)
P		-	0,001	0,065	0,256
Sau điều trị	< 300 copies/ml	46	31	7	15
	≥ 300 copies/ml	8	8	3	1
OR		1	1,48 (0,50 – 4,41)	2,46 (0,51 – 11,92)	0,38 (0,04 – 3,42)
P		-	0,475	0,246	0,372

**Nhận xét:*

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với phương pháp điều trị của bệnh nhân UTMH, những bệnh nhân điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời với cisplatin có

nồng độ EBV-DNA huyết tương cao gấp 6,02 những bệnh nhân xạ trị đơn thuần. Điều này có thể lý giải bởi việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Các bệnh nhân ở giai đoạn sớm thường được điều trị bằng phương pháp xạ trị đơn thuần, ngược lại các bệnh nhân ở giai đoạn muộn hơn được điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời. Nồng độ EBV-DNA đã được chứng minh có liên quan đến giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng muộn, nồng độ EBV-DNA huyết tương càng cao.

Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị với phương pháp điều trị của bệnh nhân UTMH.

Bảng 3.35. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với thời gian điều trị của bệnh nhân

Nồng độ EBV-DNA huyết tương		Thời gian điều trị	
		2 tháng (bệnh nhân xạ trị đơn thuần)	4 tháng (3 nhóm còn lại)
Trước điều trị	< 300 copies/ml	22	9
	≥ 300 copies/ml	32	56
OR		1	4,28 (1,68 – 10,92)
p		-	0,0009
Sau điều trị	< 300 copies/ml	46	53
	≥ 300 copies/ml	8	12
OR		1	1,30 (0,49 – 3,48)
p		-	0,598

**Nhận xét:*

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với thời gian điều trị của bệnh nhân UTMH, những bệnh nhân điều trị 4 tháng có nồng độ EBV-DNA huyết tương cao gấp 4,28 những bệnh nhân điều trị 2 tháng.

Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị với thời gian điều trị của bệnh nhân UTMH.

Bảng 3.36. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với kết quả điều trị của bệnh nhân

Mức độ đáp ứng	Trước điều trị			Sau điều trị		
	Mean \pm SD	OR (95%CI)	p	Mean \pm SD	OR (95%CI)	p
Đáp ứng hoàn toàn	132098 \pm 316897	1	-	78882 \pm 102232	1	-
Đáp ứng một phần	133119 \pm 230724	6,39 (1,34 – 30,45)	0,007	13700 \pm 10708	2,33 (0,79-6,87)	0,113
Không đáp ứng	445500 \pm 404513	-	-	34000	14,0 (1,04- 187,95)	0,009

**Nhận xét:*

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương ở cả trước và sau điều trị với mức độ đáp ứng điều trị của bệnh nhân

UTVMH. Trước điều trị, những bệnh nhân đáp ứng một phần có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml cao gấp 6,39 lần những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 100% bệnh nhân không đáp ứng với điều trị thuộc nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml. Sau điều trị, những bệnh nhân không đáp ứng điều trị có nguy thuộc nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml cao gấp 14,0 lần những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn.

Nồng độ trung bình EBV-DNA huyết tương thay đổi theo sự đáp ứng của điều trị, không đáp ứng điều trị có nồng độ EBV-DNA huyết tương cao hơn các nhóm còn lại trước điều trị.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu thu thập được bao gồm tuổi, giới tính, nghề nghiệp và dân tộc của các bệnh nhân UTVMH.

Tuổi

Về phân bố bệnh nhân theo độ tuổi, kết quả cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTVMH tham gia vào nghiên cứu này là 47,7 tuổi với hơn một nửa bệnh nhân trong nhóm 40-59 tuổi. Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đây ở cả trong nước và nước ngoài.

Bảng 4.1. Độ tuổi của bệnh nhân trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Đặc điểm tuổi
Nguyễn Đình Phúc (2006) [26]		200 bệnh nhân	10-29 tuổi: 8,5% 30-39 tuổi: 9,0% 40-49 tuổi: 28,0% 50-59 tuổi: 33,0% ≥ 60 tuổi: 21,5% \bar{X} : 49,9 tuổi
Wang (2013) [7]	Đài Loan	210 bệnh nhân	\bar{X} : 45,6 tuổi
Ahmed (2015) [76]	Cộng hòa Xu-đăng	150 bệnh nhân	<30 tuổi: 20% 31-45 tuổi: 22% 46-60 tuổi: 24,7% >61 tuổi: 33,3% \bar{X} : 51 tuổi
Saikia (2016) [77]	Ấn Độ	51 bệnh nhân	20-40 tuổi: 37,2% 41-60 tuổi: 51,0% 61-70 tuổi: 11,8% \bar{X} : 44,6 tuổi
Lee VH (2017) [78]	Hồng Kông	260 bệnh nhân	\bar{X} : 53 tuổi
Nghiên cứu này (2017)		119 bệnh nhân	<30 tuổi: 7,6% 30-39 tuổi: 18,5% 40-49 tuổi: 24,4% 50-59 tuổi: 34,5% ≥60 tuổi: 15,3% \bar{X} : 47,7 tuổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Wang (2013) tại Đài Loan với độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 45,6 tuổi [7] và tương đồng với nghiên cứu của Saikia (2016) tại Ấn Độ với 51,0% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 41-60 tuổi [77]. Tuy nhiên, khi so sánh với một vài nghiên cứu khác thì độ tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lại có phần thấp hơn như trong nghiên cứu của Ahmed (2015) nghiên cứu trên 150 bệnh nhân tại Cộng hòa Xu-đăng cho độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 51 tuổi [76] hay trong nghiên cứu của Lee VH (2017) tại Hồng Kông cho kết quả là 53 tuổi [78]. Như vậy, trong các nghiên cứu tại các vùng địa lý khác nhau, độ tuổi của các bệnh nhân ung thư vòm mũi họng có đôi chút khác biệt tuy nhiên các đối tượng chủ yếu tập trung ở nhóm tuổi 40-60 tuổi.

Giới tính

Trong 119 bệnh nhân UTMH tham gia vào nghiên cứu có 68,1% bệnh nhân là nam giới và 31,9% bệnh nhân là nữ giới. Tỷ lệ nam/nữ là 2,1. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của những nghiên cứu trước đó.

Bảng 4.2. Phân bố giới tính của bệnh nhân trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Đặc điểm giới	
			Nam	Nữ
Nguyễn Đình Phúc (2006) [26]		200 bệnh nhân	74,0%	26,0%
Zhao (2015) [72]	Trung Quốc	637 bệnh nhân	74,9%	25,1%
Saikia (2016) [77]	Ấn Độ	51 bệnh nhân	70,6%	29,4%
Chen WH (2016) [79]	Trung Quốc	404 bệnh nhân	72,5%	27,5%
Edreis (2016) [80]	Xu-đăng	82 bệnh nhân	67,1%	32,9%
Nghiên cứu này (2017)		119 bệnh nhân	68,1%	31,9%

Có thể thấy, tỷ lệ mắc ung thư vòm mũi họng ở nam giới cao hơn hẳn ở nữ giới trong hầu hết các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Edreis (2016) tại Cộng hòa Xu đăng có 67,1% bệnh nhân là nam giới [80]. Trong nghiên cứu của Saikia (2016) tại Ấn Độ tỷ lệ nam giới đạt 70,5% [75] hay trong nghiên cứu của Chen WH (2016) tại Trung Quốc tỷ lệ này đạt 72,5% [79]; thậm chí trong một vài nghiên cứu tỷ lệ nam giới gấp 3 lần tỷ lệ nữ giới như trong nghiên cứu của Nguyễn Đình Phúc với 74,0% bệnh nhân UTVMH là nam giới hay trong nghiên cứu của Zhao có tới 74,9% bệnh nhân là nam giới [72]. Nguyên nhân dẫn đến sự chênh lệch này được cho rằng các yếu tố môi trường như nghề nghiệp như thường xuyên tiếp xúc với khói, bụi, môi trường kém thông khí, hoá chất (đặc biệt là các hydrocacbon thơm) hay hút thuốc lá, uống rượu là yếu tố nguy cơ gây mắc bệnh ung thư vòm mũi họng mà các yếu tố này phần lớn gặp phải ở nam giới [81], [82], [83].

Dân tộc

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, UTVMH có thể gặp ở các dân tộc ít người là Tày, Nùng, Mường, Dao, Hơ Mông, Sán Diu, Cao Lan với tỷ lệ là 16,0% trong đó hai dân tộc Tày, Nùng gặp nhiều hơn. Kết quả này cao hơn đôi chút so với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Phúc (2006) với khoảng 5% bệnh nhân UTVMH là người dân tộc thiểu số [26]. Nguyên nhân có thể là do càng ngày trình độ dân trí của những người dân tộc thiểu số càng phát triển hơn, khi mắc bệnh một số đồng bào dân tộc đã biết đến bệnh viện để điều trị, tình trạng chữa bệnh bằng thầy mo, thầy cúng cũng giảm đi. Tuy nhiên cả nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Phúc đều thu thập số liệu ở bệnh viện chứ không phải những điều tra về dịch tễ học ở cộng đồng nên số liệu chỉ mang tính chất tham khảo.

4.1.2. Đặc điểm khối u vòm họng qua thăm khám bằng lâm sàng, nội soi, CT Scanner, MRI và mô bệnh học

Các dấu hiệu lâm sàng khi thăm khám lần đầu tiên cho thấy có hơn 50% số bệnh nhân đã biểu hiện rất rõ rệt tới 2-3 hoặc 4 triệu chứng về tai, mũi và thần kinh. Đây cũng chính là một trong các lý do đưa bệnh nhân tới khám bệnh. Phân định hướng chẩn đoán của các thầy thuốc đầu tiên khám cho bệnh nhân cũng phải dựa vào sự biểu hiện và tiến triển của các triệu chứng này. Vòm họng nằm ở đáy sọ liên quan mật thiết tới các lỗ ra, đường đi của các dây thần kinh sọ não, vòm họng thông thương trực tiếp với mũi, tai, vòm họng lại có một mạng lưới bạch huyết rất phong phú nên các triệu chứng lâm sàng có thể cùng nhau xuất hiện và nặng dần lên [84], [85], [86].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng cơ năng thường gặp nhất của bệnh nhân UTVMH là ù tai (55,5%) và đau đầu (56,3%). Sau đó là triệu chứng khịt khạc máu (26,1%), các triệu chứng ở mũi ít gặp hơn với 25,2% bệnh nhân xuất hiện ngạt mũi và 16,8% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng chảy mũi. Bên cạnh các triệu chứng cơ năng khá rõ rệt thì tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng tổn thương dây thần kinh sọ não (lác, nhìn đôi, sụp mi, giảm thị lực, tê mặt, lồi mắt) ít gặp hơn, trong đó triệu chứng giảm thị lực phổ biến nhất cũng chỉ gặp ở 5,9% bệnh nhân UTVMH tham gia vào nghiên cứu.

Bảng 4.3. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTVMH trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Triệu chứng
Hyeong Seok Kim (1998) [87]	Hàn Quốc	65 bệnh nhân	Mất thính giác: 15,4% Ngạt mũi: 12,3% Nhức đầu: 9,2%
Muchiri (2003) [88]	Kenya	125 bệnh nhân	Ngạt mũi: 71,2%
Nguyễn Đình Phúc (2006) [26]		200 bệnh nhân	Đau đầu: 91,0% Ù tai: 84,0% Ngạt mũi: 75,0%
Iseh KR (2009) [89]	Nigeria	30 bệnh nhân	Ngạt mũi: 66,7% Giảm thị lực: 36,7%
Nguyễn Xuân Hùng (2015) [90]	Bệnh viện TW Huế	41 bệnh nhân	Ngạt mũi: 43,9% Ù tai: 63,4% Đau đầu: 53,7%
Nghiên cứu này (2017)		119 bệnh nhân	Ngạt mũi: 25,2% Chảy mũi: 16,8% Ù tai: 55,5% Đau đầu: 56,3% Giảm thị lực: 5,9%

Đau đầu: Thường có biểu hiện đau ở nửa bên đầu cùng bên khối u, nó là sự than phiền chủ yếu của người bệnh; có một số biểu hiện đau hình vành khăn xếp cắt ngang xung quanh đầu. Đau đầu âm ỉ nhẹ khi khởi phát, rồi tăng dần theo sự xâm lấn lên đáy sọ của khối u. Ở giai đoạn muộn của bệnh thường có thêm những cơn đau dữ dội và rất dữ dội phải dùng nhiều thuốc giảm đau, kể cả nhóm giảm đau gây nghiện. Trong nghiên cứu của chúng tôi,

có 56,3% các trường hợp bị đau đầu khi thăm khám lần đầu tiên, nó phù hợp với sự lan rộng và thâm nhiễm của khối u ra xung quanh, lên đáy sọ. Đau đầu làm bệnh nhân bi quan, suy kiệt và nhiều khi dễ bị chẩn đoán nhầm lẫn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 56,3% bệnh nhân gặp phải triệu chứng này, kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hùng (2015) thực hiện trên 41 bệnh nhân tại bệnh viện trung ương Huế với 53,7% bệnh nhân UTMH xuất hiện triệu chứng đau đầu [90].

Các triệu chứng về tai, về mũi cũng gặp ở hơn một nửa số trường hợp. Những dấu hiệu này biểu hiện sinh lý của vòm họng đã bị biến đổi. Sinh lý thở của mũi là có đóng góp của vòm họng. Tai nghe được bình thường là nhờ sự thông thoáng của vòi nhĩ thông qua phản xạ nuốt của họng và sự thông thoáng ở cấu trúc khối rỗng của vòm họng. Chính vậy mà rất nhiều chẩn đoán nhầm lẫn xuất phát chính từ các dấu hiệu của tai, mũi xoang, nhất là khi nó đi rời rạc làm cho định hướng chẩn đoán ban đầu dễ bị nhầm lẫn [91], [92]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 25,2% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ngạt mũi và 16,8% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng chảy mũi trước điều trị. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Michiri (2003) với 71,2% bệnh nhân bị ngạt mũi và nghiên cứu của Iseh KR (2009) với 66,7% bệnh nhân ngạt mũi trước điều trị [88], [89]. Nguyên nhân có thể là do nghiên cứu của Michiri và Iseh KR đều được tiến hành tại các nước châu Phi với trình độ dân trí còn chưa cao, người bệnh phát hiện bệnh muộn và đến các cơ sở y tế khi đã có rất nhiều triệu chứng.

Cảm giác ù tai tiếng trầm: như dế kêu, cối xay lúa xuất hiện chủ yếu với các khối u xuất phát từ thành bên, hố Rosenmuller. Dấu hiệu này cũng là một trong các dấu hiệu cơ bản của các bệnh lý về tai xương chũm bởi vậy

thường bị chẩn đoán nhầm khi không có định hướng sớm về UTVMH. Dấu hiệu ù tai xuất hiện ở 55,5% bệnh nhân UTVMH tham gia vào nghiên cứu. Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hùng (2015) thực hiện trên 41 bệnh nhân tại bệnh viện trung ương Huế với 63,4% bệnh nhân gặp phải triệu chứng ù tai [98]. Không chỉ xuất hiện ù tai, một số trường hợp còn bị mất thính giác, trong nghiên cứu của Hyeong Seok Kim (1998) tại Hàn Quốc, có 15,4% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng mất thính giác trước điều trị [87].

Về tổn thương dây thần kinh sọ, trước điều trị, triệu chứng về tổn thương dây thần kinh sọ hay gặp nhất ở bệnh nhân UTVMH là giảm thị lực (5,9%). Sau điều trị, các triệu chứng về tổn thương dây thần kinh sọ của bệnh nhân đều giảm xuống (tê mắt, giảm thị lực) hoặc không còn (lác, nhìn đôi, sụp mí, lồi mắt). Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Iseh KR (2009) trên 30 bệnh nhân tại Nigeria cho kết quả triệu chứng tổn thương dây thần kinh sọ hay gặp nhất là giảm thị lực. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Iseh KR tỷ lệ bệnh nhân bị giảm thị lực là 36,7% cao hơn đôi chút so với nghiên cứu của chúng tôi. Tổn thương dây thần kinh sọ cũng là một cạm bẫy lâm sàng, làm cho dễ bị chẩn đoán nhầm lẫn với các bệnh lý về mắt, về thần kinh.

Ngoài các đặc điểm khối u vòm được thu thập qua thăm khám lâm sàng, trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm khối u vòm còn được thu thập qua nội soi, CT scanner, MRI và mô bệnh học.

Về vị trí xuất phát điểm của tổn thương u tại vòm, thông qua kết quả nội soi vòm mũi họng cho thấy hố Rosenmuller và thành trên sau là hai vị trí chủ yếu để khối u xuất phát ra với 72,3% bệnh nhân xuất phát tổn thương từ hố Rosenmuller và 50,4% bệnh nhân xuất phát tổn thương từ thành trên sau.

Hố Rosenmuller nằm ở thành bên vòm họng là một vị trí sâu kín khó phát hiện. Còn thành trên sau là vị trí tiếp giáp giữa trần và phần vát xuống của thành sau là nơi thường xuất hiện một nụ sùi hoặc thâm nhiễm dày sần và sẫm màu. Tổn thương ở vị trí này thường biểu hiện sớm bằng đau đầu và khịt máu. Thăm khám với một que tăm bông đặt nhẹ nhàng mà có thâm dịch máu hồng là một trong các dấu hiệu gợi ý quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 bệnh nhân chiếm 1,7% có vị trí xuất phát của tổn thương u vòm là thành dưới. Vị trí này ở ngay phần trên cao tiếp giáp bờ dưới cửa mũi sau của mặt sau màn hầu mềm là nơi được xếp vào thành dưới của vòm họng về mặt giải phẫu lâm sàng. Nơi này thực sự khó phát hiện sớm ngay cả bằng nội soi phóng đại, thường phải nhờ tới ống soi mềm, nhưng rất ít khi có xuất phát điềm từ đây [26], [93].

Về mô tả hình thái tổn thương thực thể u vòm, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 86,5% bệnh nhân tổn thương u vòm thể sùi và 13,5% ở thể hỗn hợp (loét, hoại tử, thâm nhiễm). Tổn thương sùi dễ có chẩn đoán lâm sàng, tuy nhiên thực tế lại cho thấy cũng rất dễ bị nhầm lẫn bởi hai lý do đó là loét và hoại tử phối hợp gây ra chảy máu mũi. Có nhiều trường hợp phải đi cấp cứu được nhét bắc mũi. Chỉ dưới nội soi cầm máu hoặc ở giai đoạn ổn định khi thăm khám kỹ mới được định hướng là UTVMH. Một lý do thứ hai là u sùi thường to nhanh choán thể tích của vòm họng và nhất là khối u phát triển về phía 1/3 sau của hốc mũi. Lúc này u hoại tử nhiều, bội nhiễm và có mũ lẫn máu hồng nên dễ bị nhầm với ung thư mũi xoang. Sinh thiết cũng dễ gặp tổ chức viêm, hoại tử, có nhiều bệnh nhân phải thực hiện tới 5 hoặc 6 lần mới có chẩn đoán mô bệnh học (+) [94]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của một vài nghiên cứu trước đây như nghiên cứu của Nguyễn Đình Phúc (2006)

thực hiện trên 200 bệnh nhân UTVMH với hình thái khối u chủ yếu ở thể sùi (86,0%) [26] hay nghiên cứu của Lê Văn Quảng (2014) tại bệnh viện K với 73,8% bệnh nhân có hình thái khối u thể sùi [95].

Thông qua kết quả nội soi, MRI, chúng tôi đã thu thập được số liệu về tính chất, đặc điểm xâm lấn của khối u vòm. Đối với UTVMH, nhờ đặc điểm đối quang của tổ chức phần mềm rất cao và có thể tạo hình ảnh trên nhiều mặt phẳng khác nhau nên hình ảnh của MRI ưu thế hơn nhiều kỹ thuật khác trong chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh. Chụp MRI có giá trị trong đánh giá tổn thương phần mềm, nó đặc biệt có giá trị khi chẩn đoán sự xâm nhiễm của tế bào ung thư vào hệ thống bạch huyết ở vùng cổ. Chụp MRI cho các hình ảnh giải phẫu chi tiết nhất ở T1, trong khi T2 cho ra ảnh có độ đối quang cao giữa các tổ chức khác nhau, vì vậy cho phép nhận biết rõ giới hạn u và nhất là đánh giá xâm lấn tổ chức phần mềm lân cận. Chụp MRI kết hợp với nội soi giúp đánh giá chính xác kích thước cũng như sự lan tràn của khối u vòm của bệnh nhân [96], [97]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 74,8% bệnh nhân có khối u lan tràn và 25,2% bệnh nhân có khối u khu trú. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trước đây như nghiên cứu của Lê Văn Quảng (2014) thực hiện trên 126 bệnh nhân UTVMH tại bệnh viện K với 27,0% bệnh nhân có khối u khu trú tại vòm và 73,0% bệnh nhân có khối u xâm lấn (cửa mũi sau, họng miệng, khoang Rosenmuller, hạch cận hầu) [95]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có những bệnh nhân có khối u lan ra một hướng hoặc nhiều hướng trong đó vị trí u lan tràn ra ngoài vòm chủ yếu là ở mũi xoang (87,6%). Tổn thương ở đây là một chàm bầy lâm sàng làm cho dễ nhầm lẫn với bệnh lý mũi xoang và khối u mũi xoang. Vị trí lan tràn thứ hai là hố chân bướm hàm (34,8%). Tổn thương này là một trở ngại lớn cho việc thăm

khám và chẩn đoán. Nhiều trường hợp khít hàm rồi mà tổn thương vẫn chỉ là sản thâm nhiễm ở cực trên sau hố Rosenmuller. Sự lan tràn ra hố mắt, đốt sống cổ chiếm tỷ lệ thấp khoảng 1-2%. Kết quả này phù hợp với các tài liệu và các nghiên cứu khác [26].

Về kết quả chẩn đoán mô bệnh học, các dạng mô bệnh học phân loại theo WHO gồm có 3 dạng chính là Ung thư biểu mô dạng biểu bì sừng hóa (type I), Ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hóa (type II) và Ung thư biểu mô không biệt hóa (type III). Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp cả ba loại theo phân nhóm của WHO, trong đó dạng mô bệnh học phổ biến của các bệnh nhân ung thư vòm mũi họng là Ung thư biểu mô không biệt hóa (type III) chiếm tới 95,0%. Kết quả này phù hợp với nhiều tài liệu và nghiên cứu trước đây [26], [65], [98]. Thể Ung thư biểu mô không biệt hóa gặp chủ yếu trong UTVMH ở Việt Nam, các nước vùng Đông Nam Á và vùng Nam Trung Quốc. Khu vực này có tần xuất mắc UTVMH cao nhất. Về nguyên nhân gây ra loại Ung thư biểu mô không biệt hóa này cũng đã có rất nhiều nghiên cứu chỉ ra mối liên quan chặt chẽ của nó với Nitrosamin, với hệ HLA, đặc biệt là với EBV đã chỉ ra được nhiều liên quan về nguyên nhân, tiến triển, tiên lượng. Thể loại Ung thư biểu mô không biệt hóa cũng còn thu hút nhiều nghiên cứu về lâm sàng và điều trị bởi những biểu hiện về hình thái lâm sàng, di căn xa và sự nhạy cảm về tia xạ của nó [26],[99].

Bảng 4.4. Đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân UTVMH trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Đặc điểm mô bệnh học
Nguyễn Đình Phúc (2006) [26]		200 bệnh nhân	Type I: 1,5% Type II: 6,0% Type III: 92,5%
Wang (2013) [7]	Đài Loan	210 bệnh nhân	Type I: 2,4% Type II: 80,9% Type III: 16,7%
Tang (2014) [86]	Trung Quốc	2563 bệnh nhân	Type I: 0,3% Type II: 3,6% Type III: 96,1%
Edreis (2016) [80]	Cộng hòa Xu-đăng	82 bệnh nhân	Type I: 0% Type II: 75,6% Type III: 24,4%
Peng (2016) [98]	Trung Quốc	1106 bệnh nhân	Type I: 0,6% Type II, III: 99,4%
Nghiên cứu này (2017)		119 bệnh nhân	Type I: 0,8% Type II: 4,2% Type III: 95,0%

Kết quả nghiên cứu cho thấy loại mô bệnh học phổ biến của bệnh nhân UTVMH tham gia vào nghiên cứu là ung thư biểu mô không biệt hóa (type III WHO) (95,0%) sau đó là ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hóa (type II WHO) (4,2%). Kết quả này khá tương đồng với kết quả của các nghiên cứu trước đây ở cả trong nước và nước ngoài. Trong nghiên cứu của Nguyễn Đình

Phúc (2006) có 92,5% bệnh nhân ung thư vòm mũi họng thuộc type III; 6,0% bệnh nhân thuộc type II và 1,5% bệnh nhân thuộc type I [26]. Trong nghiên cứu của Tang (2014) có 96,1% bệnh nhân thuộc type III và 3,6% bệnh nhân thuộc type II [77]. Hay trong nghiên cứu của Peng (2016) có 99,4% bệnh nhân thuộc type II và type III [98]. Nghiên cứu của Edreis (2016) tại Cộng hòa Xu-đăng thì cho kết quả đôi chút khác biệt với loại mô bệnh học phổ biến nhất là type II (75,6%) sau đó là type III (24,4%) [90] hay nghiên cứu của Wang (2013) tại Đài Loan cho kết quả 80,9% bệnh nhân thuộc type II và 16,7% bệnh nhân thuộc type III [7]. Có thể thấy, theo từng khu vực địa lý thì phân bố loại mô bệnh học của bệnh nhân UTMH có đôi chút khác biệt tuy nhiên nhìn chung loại mô bệnh học phổ biến nhất là ung thư biểu mô không biệt hóa (type III WHO) và ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hóa (type II WHO), ung thư biểu mô dạng biểu bì sừng hóa (type I WHO) chiếm tỷ lệ rất nhỏ.

4.1.3. Đặc điểm hạch cổ qua thăm khám siêu âm và mô bệnh học

Hạch cổ trong UTMH chiếm một tỉ lệ cao ngay từ lần thăm khám đầu tiên. Nó cùng với chảy máu mũi thường là lý do dẫn người bệnh đến phòng khám bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thông qua quá trình thăm khám bằng siêu âm có 74,8% bệnh nhân có triệu chứng hạch cổ. Trong số các bệnh nhân có hạch cổ, đa số có 1-2 hạch cổ (69,6%) và các hạch cổ nằm cùng bên (56,2%). Kết quả này khá tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây ở cả trong và ngoài nước như nghiên cứu của Muchiri (2003) trên 125 bệnh nhân UTMH tại Kenya cho kết quả có 80,0% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hạch cổ [88] hay tỷ lệ này trong nghiên cứu của Nguyễn Đình Phúc (2006) là 71,0% [26]. Thậm chí, trong nghiên cứu của Iseh KR (2009) tại Nigeria có đến 93,3% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng hạch cổ [89]. Như vậy có thể thấy đây là một triệu chứng rất điển hình của bệnh nhân UTMH.

Bên cạnh thăm khám bằng siêu âm cho thấy về số lượng hạch thì phần lớn bệnh nhân có vị trí hạch là nhóm 2 nhóm cảnh cao chiếm (95,5%). Trong số này có trường hợp phát hiện thấy xuất hiện đồng thời nhiều nhóm hạch cùng lúc.

Về MBH qua xét nghiệm tế bào hạch sau khi cyto hạch cổ chúng tôi thấy tỷ lệ di căn hạch chiếm chủ yếu (58,4%).

4.1.4. Đánh giá giai đoạn TNM

Chẩn đoán giai đoạn bệnh UTMH theo phân loại AJCC7th 2010 gồm có chẩn đoán theo khối u nguyên phát (chẩn đoán T), chẩn đoán theo hạch vùng (chẩn đoán N) và chẩn đoán theo di căn xa (chẩn đoán M).

Bảng 4.5. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn u nguyên phát trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Giai đoạn u nguyên phát			
			T1	T2	T3	T4
Nguyễn Đình Phúc (2006) [26]		200 bệnh nhân	15,0%	16,5%	13,0%	55,5%
Tang (2014) [86]	Trung Quốc	2563 bệnh nhân	7,5%	20,1%	48,6%	23,9%
Zhao (2015) [74]	Trung Quốc	637 bệnh nhân	17,0%	23,7%	30,0%	29,4%
Lee (2017) [78]	Hồng Kông	260 bệnh nhân	29,6%	10,8%	44,2%	15,4%
Nghiên cứu này (2017)		119 bệnh nhân	25,2%	30,3%	13,5%	31,1%

Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo khối u nguyên phát được chia thành 7 giai đoạn gồm có Tx (không thể đánh giá được khối u nguyên phát), T0 (không có bằng chứng của khối u nguyên phát), Tis (ung thư biểu mô tại chỗ), T1 (u giới hạn trong vòm họng và/ hoặc u xâm lấn họng miệng, hốc mũi nhưng chưa xâm lấn khoang cạnh vòm họng), T2 (xâm lấn khoang cạnh hầu), T3 (u xâm lấn các cấu trúc xương và/ hoặc các xoang cạnh mũi), T4 (u xâm lấn nội sọ, các dây thần kinh sọ não, hạ họng, hốc mắt, hố thái dương, khoang cơ nhai). Có thể thấy tất cả các bệnh nhân UTVMH tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi đều có giai đoạn bệnh từ T1 trở đi, không có bệnh nhân nào thuộc giai đoạn Tx, T0, Tis. Kết quả này tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới, khi tham gia vào nghiên cứu các bệnh nhân đều từ giai đoạn T1 u giới hạn trong vòm họng và/ hoặc u xâm lấn họng miệng, hốc mũi nhưng chưa xâm lấn khoang cạnh vòm họng [26], [72], [78], [86]. Ở các giai đoạn sau T1, T2, T3, T4 có thể thấy trong từng nghiên cứu khác nhau bệnh nhân cũng phân bố vào các giai đoạn này tương đối khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T1, T2 cao hơn tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn muộn T3, T4. Kết quả này tốt hơn kết quả của một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của Nguyễn Đình Phúc (2006) với đa số bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu khi đã ở giai đoạn T4 của bệnh (55,5%) [26]. Một số nghiên cứu khác trên thế giới cho kết quả bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu ở giai đoạn khá muộn như nghiên cứu của Zhao (2015) tại Trung Quốc với 59,4% bệnh nhân thuộc giai đoạn T3, T4 [72]; nghiên cứu của Lee VH (2017) tại Hồng Kông có 59,6% bệnh nhân [78] hay nghiên cứu của Tang (2016) có tới 72,5% bệnh nhân thuộc giai đoạn T3, T4 [86]. Như vậy, có thể thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân phát hiện bệnh và đi khám từ khá sớm, đây là một kết quả đáng mừng chứng tỏ việc tầm soát và phát hiện ung thư vòm mũi họng ngày càng tốt lên trong thời gian gần đây.

Bảng 4.6. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn hạch vùng trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Giai đoạn hạch vùng			
			N0	N1	N2	N3
Nguyễn Đình Phúc (2006) [26]		200	29,0%	18,55	4,0%	48,5%
Tang (2014) [84]	Trung Quốc	2563	17,1%	35,1%	38,1%	9,6%
Zhao (2015) [72]	Trung Quốc	637	11,6%	30,0%	42,4%	16,0%
Lee (2017) [76]	Hồng Kông	260	11,5%	28,5%	46,5%	13,5%
Nghiên cứu này (2017)		119	25,2%	41,2%	14,3%	19,3%

Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo hạch vùng gồm 5 giai đoạn gồm có Nx (không thể đánh giá được hạch lympho vùng), N0 (không có di căn hạch lympho vùng), N1 (một hay nhiều hạch cổ cùng bên đường kính ≤ 6 cm phía trên hố thượng đòn, và/hoặc hạch sau vòm họng một bên hoặc hai bên đường kính ≤ 6 cm), N2 (hạch cổ 2 bên đường kính ≤ 6 cm phía trên hố thượng đòn), N3 (N3a hạch có đường kính > 6 cm, N3b hạch trong hố thượng đòn). Có thể thấy trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân ở từ giai đoạn N0 đến N3 trong đó các bệnh nhân ở giai đoạn N1 chiếm tỷ lệ cao nhất 41,2% sau đó là giai đoạn N0 chiếm 25,2%. Khi so sánh với một vài nghiên cứu khác, có thể thấy các bệnh nhân UTVMH trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn sớm hơn. Trong nghiên cứu của Tang (2004) tại Trung Quốc đa số các bệnh nhân thuộc giai đoạn N2 (38,1%) và N1 (35,1%) [86]. Trong nghiên cứu của Zhao (2015) trên 637 bệnh nhân UTVMH có 42,4% bệnh nhân thuộc giai đoạn N2 và

30,0% bệnh nhân thuộc giai đoạn N1 [72]. Còn trong nghiên cứu của Lee (2017) tại Hồng Kông cũng có đa số bệnh nhân thuộc giai đoạn N2 (46,5%) [78]. Đây là kết quả đáng mừng chứng tỏ một số bệnh nhân UTMH trong nghiên cứu của chúng tôi được tầm soát phát hiện bệnh từ sớm.

Bảng 4.7. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn M (di căn xa) trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Giai đoạn M	
			M0	M1
Nguyễn Đình Phúc (2006) [26]		200 bệnh nhân	98,5%	1,5%
Zhao (2015) [72]	Trung Quốc	637 bệnh nhân	95,1%	4,9%
Nghiên cứu này (2017)		119 bệnh nhân	98,3%	1,7%

Di căn là hiện tượng một hay nhiều tế bào ung thư di chuyển từ vị trí nguyên phát sang vị trí mới và tiếp tục quá trình tăng trưởng tại đó và cách vị trí nguyên phát một khoảng cách và cuối cùng gây tử vong. Tế bào ung thư có thể di căn theo các đường sau:

- Theo đường bạch huyết: thường hay gặp trong tế bào ung thư biểu mô, đây là con đường quan trọng nhất mà ung thư biểu mô thường lan theo. Các tế bào ung thư lan tràn vào hệ thống bạch mạch tại chỗ, đôi khi làm tắc chúng và sau đó lan vào các hạch lympho tại vùng. Hạch bạch huyết thường bị di căn từ gần đến xa qua các trạm hạch, nhưng đôi khi có hiện tượng nhảy cóc bỏ qua các hạch gần.

- Theo đường máu: thường hay gặp ung thư tế bào liên kết. Các tế bào ung thư thường phá vỡ các tĩnh mạch vì vách mỏng, từ đó hình thành những

huyết khối trong đó các tế bào ung thư tiếp tục phát triển thành những nhú sùi rồi bị tách rời đi theo dòng máu gây nghẽn mạch và tiếp tục nhân lên.

- Di căn theo đường kế cận: tế bào ung thư di căn dọc theo mạch máu, thần kinh, hoặc theo các khoảng trống tự nhiên. Ví dụ: ung thư vú di căn theo các ống tiết.

- Di căn theo đường đặc biệt: ví dụ ung thư dạ dày lan qua lớp thanh mạc vào ổ bụng gây di căn buồng trứng (u krukenberg).

- Dao mổ, dụng cụ phẫu thuật cũng có thể cấy tế bào ung thư ra nơi khác trong phẫu thuật nếu mổ trực tiếp vào khối u.

Đây là triệu chứng cơ bản của bệnh ung thư, tuy nhiên chỉ xuất hiện ở giai đoạn muộn. Nhưng trong thực tế rất nhiều bệnh nhân đến khám vì triệu chứng di căn nên đây cũng là những triệu chứng giúp chẩn đoán bệnh, đồng thời giúp đánh giá giai đoạn bệnh làm cơ sở xây dựng phác đồ điều trị và đánh giá tiên lượng.

Chẩn đoán bệnh nhân theo di căn xa gồm 2 giai đoạn M0 (chưa có di căn xa) và M1 (có di căn xa). Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 98,3% bệnh nhân không di căn (giai đoạn M0) và chỉ có 1,7% bệnh nhân di căn (giai đoạn M1). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Phúc (2006) với 98,3% bệnh nhân chưa có di căn xa hay nghiên cứu của Zhao (2015) tại Trung Quốc với đa số bệnh nhân không di căn (95,1%) và chỉ có 4,9% bệnh nhân ở giai đoạn di căn M1 [72]. Trong số 2 bệnh nhân có tổn thương di căn ở nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 1 bệnh nhân di căn cả xương và gan phát hiện và xác nhận chẩn đoán dựa vào siêu âm ổ bụng và chụp cộng hưởng từ, có 1 bệnh nhân di căn xương phát hiện nhờ triệu chứng lâm sàng đau xương và xác nhận bằng kết quả chụp xạ hình xương.

Bảng 4.8. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn TNM trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Giai đoạn TNMs			
			Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn III	Giai đoạn IV
Tang (2014) [86]	Trung Quốc	2563	2,7%	11,9%	54,7%	30,7%
Zhao (2015) [72]	Trung Quốc	637	3,3%	15,7%	38,3%	42,7%
Lee (2017) [78]	Hồng Kông	260	6,5%	14,6%	51,9%	27,0%
Nghiên cứu này (2017)		119	6,7%	32,8%	21,0%	39,5%

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 60,5% bệnh nhân thuộc giai đoạn III-IV và 39,5% bệnh nhân thuộc giai đoạn I-II theo chẩn đoán TNMs. Trong các nghiên cứu khác, phần lớn bệnh nhân cũng đều ở giai đoạn III-IV, tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn I-II lại thấp hơn hẳn nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Tang (2014) chỉ có 14,6% bệnh nhân thuộc giai đoạn I-II, trong nghiên cứu của Zhao (2015) và Lee (2017) tỷ lệ này lần lượt là 19,0% và 21,1% [72], [78], [86]. Có thể thấy, do chẩn đoán giai đoạn bệnh theo kích thước khối u cũng như theo kích thước hạch của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn khá sớm nên theo chẩn đoán TNMs, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn sớm trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn trong một số nghiên cứu khác.

4.1.5. Các phương pháp điều trị được áp dụng cho đối tượng nghiên cứu

UTVMH là bệnh đáp ứng tốt với điều trị nhưng điều trị phức tạp đòi hỏi điều trị đặc thù đa mô thức, đối với giai đoạn I (T1N0M0) xạ trị đơn thuần

thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 90%, giai đoạn II (T2N0M0) đáp ứng với xạ trị đơn thuần như giai đoạn I trong khi giai đoạn II (T1,2N1M0) nguy cơ tái phát cao hơn và cần cân nhắc hóa-xạ đồng thời [13], [101]. Ở giai đoạn III, IV thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ giảm xuống 75 và 58%, khi chỉ định điều trị hóa-xạ trị đồng thời đã rõ ràng nên xem xét lựa chọn hóa chất hỗ trợ sau hóa-xạ đồng thời [17].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phương pháp điều trị phổ biến nhất cho bệnh nhân là hóa xạ trị chiếm (54,6%), sau đó là xạ trị đơn thuần (45,4%) trong đó hóa xạ trị đồng thời với cisplatin (32,8%). Sau điều trị, có 74,0% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; 23,5% bệnh nhân đáp ứng một phần và chỉ có 2,5% bệnh nhân không đáp ứng. Kết quả này khá tương đồng với một số nghiên cứu trước đây.

Bảng 4.9. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Đáp ứng điều trị		
			Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Không đáp ứng
Wang (2004) [69]	Trung Quốc	99 bệnh nhân	60%	40%	0%
Hsu (2012) [68]	Đài Loan	73 bệnh nhân	24,7%	28,8%	46,5%
Mu-Yao Chen (2015) [102]	Trung Quốc	2520 bệnh nhân	90,5%		9,5%
Nghiên cứu này (2017)		119 bệnh nhân	74,0%	23,5%	2,5%

Có thể thấy, nghiên cứu của Lin (2004) hay Mu-Yao Chen (2015) đều cho kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với đa số bệnh nhân UTVMH đều đáp ứng với điều trị, chỉ một phần nhỏ bệnh nhân là không đáp ứng [69], [102]. Tuy nhiên, khi so sánh về tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn thì nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tốt hơn với 74,0% bệnh nhân UTVMH đáp ứng hoàn toàn sau điều trị. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Wang (2004) là 60% [69]. Nguyên nhân của sự chênh lệch này là do trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn sớm của bệnh khá cao so với nghiên cứu của Lin. Chính việc phát hiện bệnh từ giai đoạn sớm và tiến hành điều trị sớm sẽ giúp cho bệnh nhân đáp ứng tốt hơn với điều trị. Hay khi so sánh với nghiên cứu của Hsu (2012) tại Đài Loan, có thể thấy mức độ đáp ứng của các bệnh nhân UTVMH thấp hơn hẳn trong các nghiên cứu khác. Nguyên nhân là do nghiên cứu của Hsu thực hiện trên 73 bệnh nhân trong đó chỉ có 19 bệnh nhân mới phát hiện còn lại 54 bệnh nhân là trường hợp tái phát với di căn. Như vậy, có thể thấy đáp ứng của bệnh nhân đối với điều trị trong mỗi nghiên cứu đều khác nhau phụ thuộc rất nhiều vào giai đoạn bệnh của bệnh nhân, phát hiện và điều trị bệnh sớm làm tăng hiệu quả điều trị lên cao.

4.2. Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị, đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư Vòm Mũi Họng

4.2.1. Kết quả định lượng nồng độ EBV-DNA trong huyết tương của đối tượng nghiên cứu

Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị là là một dấu ấn sinh học đáng tin cậy cho việc sàng lọc, chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng của ung thư vòm mũi họng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị có 74,0% bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml. Sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml giảm xuống còn 16,8% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết

quả này tương đồng với nhiều tài liệu và nghiên cứu trước đây ở cả trong và ngoài nước [74], [100].

Việc lựa chọn điểm cut-off là copies/ ml là do phương pháp Kỹ thuật realtime PCR được sử dụng trong nghiên cứu này có ngưỡng phát hiện là 300 copies/mL, nếu nồng độ dưới mức 300 copies/mL thì các mẫu này được xác định là không tìm thấy EBV-DNA trong huyết tương. Một số tác giả khác trên thế giới trong các nghiên cứu của mình đã lựa chọn các điểm cut-off nồng độ EBV-DNA khác nhau. Tác giả Wang W-Y và cộng sự trong nghiên cứu năm 2013 [7] sử dụng điểm cut-off là 1500copies/mL. Trong nghiên cứu mới nhất năm 2016 của tác giả Zhang J [67], điểm cut-off là 4000copies/mL. Việc lựa chọn điểm cut tùy thuộc vào giá trị định lượng nồng độ EBV-DNA của quần thể nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, việc lựa chọn 300 copies/mL là phù hợp để các test thống kê có ý nghĩa.

Bảng 4.10. Tỷ lệ bệnh nhân UTVMH có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml trong một số nghiên cứu

Tác giả	Địa điểm	Cỡ mẫu	Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV –DNA Huyết tương ≥ 300 copies/ ml		
			Trước điều trị	Sau điều trị	P
Fan (2004) [102]	Mỹ	93	69,0%	-	-
Đào Văn Tú (2012) [100]	Bệnh viện K	34	64,7%	14,7%	<0,01
Chen (2015) [104]	Trung Quốc	165	77,0%	-	-
Zhao (2015) [72]	Trung Quốc	637	70,64%	25,99%	<0,001
Peng(2016) [98]	Trung Quốc	1106	77,6%	-	-
Nghiên cứu này (2017)		119	74,0%	16,8%	<0,01

Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh và đánh giá điều trị. Nồng độ EBV-DNA huyết tương cao trước điều trị là yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm khả năng đáp ứng với điều trị và tỉ lệ sống thêm ở bệnh nhân. Ngược lại nồng độ EBV-DNA huyết tương thấp trước điều trị là yếu tố tiên lượng tốt, làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị và cải thiện thời gian sống thêm của bệnh nhân [105], [106]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies / ml trước điều trị là 74,0% với nồng độ trung bình trong nhóm nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml là $(143084,1 \pm 298768,2 \text{copies/ ml})$. Nồng độ dưới 300 copies/ ml, tỷ lệ này trước điều trị là 24,0%. Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chen (2015) tại Trung Quốc với 77,0% bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml trước điều trị [104].

Nồng độ EBV-DNA sau điều trị là yếu tố dự báo khả năng tái phát và nguy cơ di căn xa. Thời điểm xét nghiệm định lượng nồng độ EBV-DNA sau điều trị thường cùng với thời điểm đánh giá kết quả điều trị. Trong nghiên cứu này, phù hợp với thực tiễn lâm sàng, sau khi kết thúc điều trị khoảng 1 tháng, bác sĩ lâm sàng sẽ tiến hành đánh giá đáp ứng của bệnh nhân dựa trên các triệu chứng cơ năng, thực thể, nội soi vòm mũi họng, siêu âm hạch cổ, các kết quả chẩn đoán hình ảnh như CT, MRI, các xét nghiệm chất chỉ điểm u và định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị đa số các bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương < 300 copies/ml) chỉ còn 16,8% bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml. Tuy nhiên nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình của nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml vẫn còn khá cao $(51580 \pm 80806,0 \text{copies/ ml})$. Có thể thấy, nồng độ EBV-DNA huyết tương

trước và sau điều trị đã thay đổi rõ rệt. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị. Trước điều trị có 74,0% có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml. Sau điều trị, tỷ lệ này giảm xuống còn 16,8%. Kết quả này phù hợp với kết quả của Đào Văn Tú (2012) tại bệnh viện K với 64,7% bệnh nhân nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml với nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị và sau điều trị tỷ lệ này giảm xuống còn 14,7% ($p < 0,01$) hay nghiên cứu của Zhao (2015) với 70,64% bệnh nhân nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml với nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị và sau điều trị tỷ lệ này giảm xuống còn 25,99% ($p < 0,001$) [100].

Sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml đã giảm đáng kể ở cả nhóm điều trị xạ trị đơn thuần sau 2 tháng và các nhóm điều trị sau 4 tháng gồm: Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin, hóa chất tân bổ trợ kết hợp với xạ trị, hóa chất tân bổ trợ kết hợp với hóa xạ trị đồng thời và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ EBV-DNA huyết tương của nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml trước điều trị (143084,1 copies/ ml) cao hơn hẳn nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml sau điều trị (51580,0 copies/ ml). Như vậy nồng độ EBV-DNA huyết tương ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giảm đáng kể sau điều trị. Những kết quả này gợi ý về việc nồng độ EBV-DNA huyết tương phản ánh tình trạng khối u, điều này phù hợp với giả thiết EBV-DNA có nguồn gốc từ các tế bào khối u ở bệnh nhân UTMH [107], [108].

4.2.2. *Mối liên quan với nồng độ EBV-DNA huyết tương*

4.2.2.1. *Mối liên quan với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng*

a) *Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm của u vòm*

Nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm khối u của bệnh nhân UTMH nhận thấy rằng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với kích thước khối u của bệnh nhân tức là với giai đoạn T. Những bệnh nhân có giai đoạn T càng lớn thì nồng độ EBV-DNA trong huyết tương càng cao. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng, kích thước khối u càng lớn (giai đoạn T càng lớn) thì nồng độ EBV-DNA huyết tương càng cao [86], [94], [109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra rằng không có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm của u như xâm lấn, hay khú trú, vị trí xuất phát của u ...

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.30 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ trung bình EBV-DNA huyết tương trước điều trị với các giai đoạn của khối u nguyên phát. Những bệnh nhân có khối u giai đoạn T càng lớn thì có nồng độ EBV-DNA huyết tương càng tăng. Sau điều trị nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình của giai đoạn T giảm đáng kể và có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$).

b) *Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đặc điểm hạch cổ*

Kết quả phân tích cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa kích thước hạch cổ với nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân UTMH ở cả trước sau điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml tăng lên theo vị trí nhóm hạch cổ. Qua phân tích, chúng tôi nhận thấy: bệnh nhân có di căn hạch cổ nhóm 2 thì có nồng độ EBV-DNA huyết tương cao sau điều trị. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra

rằng, kích thước hạch cổ càng lớn (giai đoạn N càng lớn) thì nồng độ EBV-DNA huyết tương càng cao, hạch nhóm 2 là nhóm hạch có nhiều nguy cơ di căn nhất như trong nghiên cứu của Zhao (2015) cho kết quả nồng độ EBV-DNA huyết tương tăng dần trong các nhóm bệnh nhân từ N0 (0 copies/ml) đến N1 (832 copies/ml), N2 (2270 copies/ml) và N3 (8900 copies/ml), $p < 0,001$ [72].

Không chỉ vị trí nhóm hạch mà kết quả nghiên cứu còn cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương ở cả trước và sau điều trị với số lượng hạch của bệnh nhân, những bệnh nhân có 1-2 hạch cổ có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml trước điều trị cao gấp 9,33 lần những bệnh nhân không có hạch cổ; những bệnh nhân có từ 5 hạch cổ có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml sau điều trị cao gấp 8,25 lần những bệnh nhân không có hạch cổ. Các tài liệu và nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng nồng độ EBV-DNA huyết tương có mối tương quan chặt chẽ với đặc điểm hạch cổ của bệnh nhân ở những vùng lưu hành ung thư vòm mũi họng (vùng Đông Nam Á, vùng Nam Trung Quốc) lẫn những vùng không lưu hành [110], [111].

c) *Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn bệnh*

Chẩn đoán giai đoạn bệnh UTVMH theo phân loại AJCC7th 2010 gồm có chẩn đoán theo khối u nguyên phát (chẩn đoán T), chẩn đoán theo hạch vùng (chẩn đoán N) và chẩn đoán theo di căn xa (chẩn đoán M). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị với các giai đoạn của bệnh nhân.

Bảng 4.11. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với giai đoạn T khối u nguyên phát trong một số nghiên cứu

Tác giả	Cỡ mẫu	Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị				
		Giai đoạn T1	Giai đoạn T2	Giai đoạn T3	Giai đoạn T4	p
Lin JC (2007) [34]	97 bệnh nhân	-	-	681 copies/ml	1703 copies/ml	<0,001
Zhao (2015) [72]	637 bệnh nhân	630 copies/ml	942 copies/ml	2250 copies/ml	3500 copies/ml	<0,001
Nghiên cứu này (2017)		84476 ± 177218 copies/ml	143104 ± 244392 copies/ml	315925 ± 564000 copies/ml	138319 ± 313524 copies/ml	<0,05

Nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với các giai đoạn bệnh theo kích thước khối u (giai đoạn T) cho kết quả những bệnh nhân có khối u giai đoạn T2, T3, T4 có tỷ lệ nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình cao hơn những bệnh nhân ở giai đoạn T1. Trong đó T3 có nồng độ trung bình cao hơn cả T4 đây cũng là điểm cần nghiên cứu tiếp về sau, tuy nhiên điểm khác biệt trong nghiên cứu về nồng độ EBV-DNA huyết tương ở Việt nam là cao hơn các nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài. Giai đoạn khối u nguyên phát không chỉ có mối liên quan với nồng độ EBV-DNA trước điều trị mà còn ảnh hưởng đến nồng độ EBV-DNA sau điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị với các giai đoạn của khối u nguyên phát, những bệnh nhân thuộc giai đoạn T1 có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml sau điều trị thấp hơn 7,0 lần những bệnh nhân ở giai đoạn T2 và thấp hơn 9,32 lần những bệnh nhân ở giai đoạn T4. Mối tương quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân và

kích thước khối u đã được chỉ ra trong nhiều nghiên cứu trước đây [84], [112], [113]. Zhao (2015) nghiên cứu trên 637 bệnh nhân tại Trung Quốc cho kết quả nhóm bệnh nhân ở giai đoạn T1 có nồng độ EBV-DNA huyết tương là 630 copies/ml, nồng độ này ở nhóm T2 là 942 copies/ml, T3 là 2250 copies/ml và ở nhóm bệnh nhân T4 có đến 3500 copies/ml ($p < 0,001$) [72].

Về mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các giai đoạn của hạch vùng (giai đoạn N), kết quả nghiên cứu ở bảng 3.31 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với các giai đoạn của hạch vùng, những bệnh nhân có giai đoạn hạch vùng N0 có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml (107913 ± 206405 copies/ml) thấp hơn 3,25 lần những bệnh nhân ở giai đoạn N1-N2 (111489 ± 262235 copies/ml) và thấp hơn 5,83 lần những bệnh nhân ở giai đoạn N3 (254090 ± 416844 copies/ml). Nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình giảm một cách rõ rệt sau điều trị theo giai đoạn N.

Mối tương quan giữa kích thước hạch vùng và nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân UTMVH cũng đã từng được Zhao (2015) nghiên cứu và cho kết quả nồng độ EBV-DNA huyết tương tăng dần trong các nhóm bệnh nhân từ N0 (0 copies/ml) đến N1 (832 copies/ml), N2 (2270 copies/ml) và N3 (8900 copies/ml), $p < 0,001$ [72]. Như vậy, kích thước hạch càng lớn thì nồng độ EBV-DNA huyết tương của các bệnh nhân UTMVH càng cao điều này đã được chứng minh rất rõ trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả.

Khi gộp chẩn đoán TNM, kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa giai đoạn bệnh TNMs của bệnh nhân với nồng độ EBV-DNA huyết tương cả trước và sau điều trị. Những bệnh nhân UTMVH giai đoạn III-IV có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml trước điều trị cao hơn 2,35 lần và có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml sau điều trị cao gấp 16,49 lần so với những bệnh nhân giai đoạn I-II ($p = 0,001$). Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương và giai đoạn TNMs đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu trước đây [72], [84], [114], [115].

Bảng 4.12. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị với giai đoạn bệnh TNMs trong một số nghiên cứu

Tác giả	Cỡ mẫu	Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước điều trị				
		Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn III	Giai đoạn IV	P
Fan (2004) Mỹ [113]	93	Dương tính 46,5%		Dương tính 88,0%		<0,05
Ferrari (2012) – Ý [114]	36	-	Iib: 2420 copies/ml	7520 copies/ml		0,007
Zhao (2015) Trung Quốc [72]	637	0 copies/ml	420 copies/ml	982 copies/ml	4620 copies/ml	<0,01
Lee (2017) Hồng Kông [78]	260	13 copies/ml	746 copies/ml	847 copies/ml	IVa: 1400 IVb: 7625	<0,01
Nghiên cứu này (2017)		51920 ± 95904 copies/ml		190238 ± 353473 copies/ml		0,17

Nhiều nghiên cứu trước đây đã cho thấy nồng độ EBV-DNA ở những bệnh nhân UTVMH tăng lên theo giai đoạn TNMs từ giai đoạn I-IV [72], [78], [114], [115]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình ở giai đoạn sớm I-II (51920 ± 95904 copies/ml) thấp hơn tỷ lệ ở nhóm bệnh nhân giai đoạn muộn III-IV (190238 ± 353473 copies/ml) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Fan (2004) tại Trung Quốc [103]. Như vậy, nồng độ EBV-DNA huyết tương và tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml tăng lên theo giai đoạn bệnh TNM, nồng độ EBV-DNA huyết tương là một dấu ấn sinh học đáng tin cậy cho việc sàng lọc, chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân UTVMH [116].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới, tuy nhiên nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình của người Việt

nam khá cao hơn so với các nước trên thế giới đây là điểm khác biệt và là điểm mới của nghiên cứu này và cần nhiều công trình nghiên cứu sâu hơn nữa về lĩnh vực này. Các tác giả đều khẳng định vai trò của nồng độ EBV-DNA trong việc đánh giá giai đoạn bệnh, liên quan với giai đoạn T, N và tổng hợp TNM cũng như có vai trò trong việc xác lập thể tích điều trị.

Tác giả WenYi Wang (2012) tiến hành nghiên cứu trên 210 bệnh nhân ung thư biểu mô vòm mũi họng (99 bệnh nhân hồi cứu, 111 bệnh nhân tiên cứu) được điều trị hóa chất và tia xạ, theo dõi kết quả điều trị trong 6 năm. Ở những bệnh nhân này, nồng độ pEBV DNA được đo trước khi điều trị và 1 tuần sau khi điều trị. Bằng cách sử dụng các giá trị cắt pEBV DNA đã được xác định trước khi nghiên cứu (1500 copies/mL trước điều trị và copies/mL và 0 copies sau điều trị), có sự tương quan đáng kể giữa giá trị pEBV DNA và tỷ lệ sống thêm không bệnh, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ tái phát của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Phân tích Cox kết quả cho toàn bộ nhóm cho thấy tỷ lệ tái phát cao hơn (45,6% so với 21,5% [$P = 0,0037$] hoặc 76,7% so với 26,1% [$P < .0001$]), tỷ lệ sống thêm không bệnh thấp hơn (56.5% vs 79.3% [$P < .0001$] hoặc 23.3% vs 75.6% [$P < .0001$]), sống thêm toàn bộ thấp hơn (59.2% vs 86% [$P = .0003$] or 33.3% vs 79.4% [$P < .0001$]) ở những bệnh nhân trước điều trị có nồng độ pEBV DNA cao hoặc nồng độ pEBV DNA tiếp tục cao sau khi điều trị [48].

Tác giả Zang L (2016) tiến hành nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ EBV DNA và sự phân loại TNM có vai trò bổ sung quan trọng trong việc xác định thể tích xạ trị ung thư vòm mũi họng. Với các kỹ thuật xạ trị hiện đại ngày nay như IMRT hay VMAT, việc phối hợp nhiều phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CT, MRI, PETCT trong chụp mô phỏng lập kế hoạch điều trị là vô cùng quan trọng. Mục tiêu của xạ trị là tập trung liều tối đa vào thể tích u và hạch, tuy nhiên phải đảm bảo an toàn, tránh làm tổn hại đến các cơ quan

nguy cấp xung quanh. Ở những trung tâm xạ trị không có nhiều điều kiện để phối hợp các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại trong việc lập kế hoạch xạ trị, thông tin định lượng EBV-DNA của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng có ý nghĩa gợi ý giai đoạn bệnh quan trọng, góp phần xác định thể tích xạ trị chính xác hơn cho bệnh nhân[115].

Tác giả Zang L đã nghiên cứu trên 1467 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng ở giai đoạn I-IVa-b (M0) được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị IMRT từ năm 2007 đến 2010, sử dụng nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình để đánh giá giai đoạn và so sánh. Kết quả phân tích các giai đoạn khác nhau và mức độ DNA EBV cho thấy bệnh nhân ở giai đoạn II-III có nồng độ DNA EBV thấp cũng có tỷ lệ sống còn tương tự như bệnh nhân ở giai đoạn IVa-b với DNA EBV thấp (sống thêm 5 năm: 94,7% , 92,9% (P = 0,141), tỷ lệ sống thêm không tiến triển (PFS), 87,2% so với 89,0% (P = 0,685), tỷ lệ sống thêm không di căn xa (DMFS), 93,5% so với 92,4% (P = 0,394) và tỷ lệ sống thêm không tái phát tại vùng (LRFS), 93,8% so với 96,3% (P = 0,523)). Ngược lại, bệnh nhân trong các giai đoạn II-III với DNA EBV cao có tỷ lệ sống còn tốt hơn so với bệnh nhân trong giai đoạn IVa-b với DNA EBV cao (sống thêm 5 năm: 82,7% so với 71,7% (P = 0,001), PFS, 70,7% so với 66,2% (P = 0,047), DMFS, 79,6% so với 74,8% (P = 0,066) và LRFS, 89,3% so với 87,6% (P = 0,425)) nhưng tỷ lệ sống còn thấp hơn bệnh nhân trong giai đoạn IVa-b với DNA EBV thấp (sống thêm 5 năm: 82,7% so với 92,9% (P = 0,025), PFS, 70,7% so với 89,0, (P <0,001), DMFS 79,6% , 92,4%, (P = 0,001), LRFS, 89,3% so với 96,3%, (P = 0,022)).

Tác giả kết luận rằng nồng độ DNA pEBV là một nhân tố tiên đoán mạnh mẽ cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng khi bổ sung với giai đoạn TNM trong kỹ nguyên ứng dụng kỹ thuật xạ trị IMRT [115].

Tác giả Lan M (2016) cũng tiến hành nghiên cứu xác định vai trò của nồng độ EBV-DNA trong việc chẩn đoán giai đoạn TNM và xác định thể tích xạ trị khi sử dụng các kỹ thuật xạ trị mới. Nghiên cứu được tiến hành trên 755 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IVA-B, điều trị bằng kỹ thuật xạ trị IMRT, được định lượng nồng độ EBV-DNA trước và sau điều trị, sử dụng điểm cắt 1500 copies/mL. Tác giả cũng đưa ra kết luận khẳng định vai trò của nồng độ EBV-DNA trong chẩn đoán giai đoạn và xác lập thể tích xạ trị ở các bệnh nhân nghiên cứu [109].

4.2.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với kết quả điều trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương cả trước và sau điều trị với mức độ đáp ứng điều trị của bệnh nhân UTVMH. Những bệnh nhân đáp ứng một phần có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml trước điều trị cao gấp 6,39 lần những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn ($p = 0,007$) và 100% bệnh nhân không đáp ứng với điều trị đều có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml. Nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị cũng ảnh hưởng lớn đến việc đáp ứng điều trị của bệnh nhân thể hiện qua kết quả những bệnh nhân không đáp ứng điều trị có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml sau điều trị cao gấp 14,0 lần những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn ($p = 0,009$). Ảnh hưởng của nồng độ EBV-DNA huyết tương đến việc đáp ứng điều trị đã được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu trước đây [117], [118], [119], [120]. Hsu (2012) nghiên cứu trên 73 bệnh nhân UTVMH tại Đài Loan cho kết quả nồng độ EBV-DNA huyết tương càng thấp thì mức độ đáp ứng điều trị càng cao. Trong nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≤ 1000 copies/ ml, tỷ lệ đáp ứng điều trị là 69,0% (20/29) trong khi tỷ lệ đáp ứng với điều trị trong nhóm có nồng độ > 1000 copies/ ml là 43,2% (19/44)

($p=0,035$). Khi phân chia bệnh nhân thành hai nhóm với điểm cut-off là 5000 copies/ ml, Hsu nhận thấy rằng nhóm bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≤ 5000 copies/ ml thì có tỷ lệ đáp ứng với điều trị là 66,7% (30/45) trong khi tỷ lệ đáp ứng điều trị trong nhóm > 5000 copies/ ml chỉ đạt 32,1% (9/28) ($p=0,007$) [68]. Hay trong nghiên cứu của Đào Văn Tú (2012) tại bệnh viện K cũng cho kết quả tương tự như vậy với nồng độ EBV-DNA sau điều trị có mối liên quan mật thiết với đáp ứng điều trị của bệnh nhân UTVMH. Trong nghiên cứu của Đào Văn Tú, nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn có tỷ lệ nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml thấp (3,6%) trong khi đó nhóm bệnh nhân đáp ứng một phần có tỷ lệ nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml khá cao (66,7%) [100]. Như vậy, nồng độ EBV-DNA huyết tương là một yếu tố dự báo quan trọng về khả năng đáp ứng với điều trị của bệnh nhân UTVMH [119], [122], [123].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng; Định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị, đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của 119 bệnh nhân ung thư Vòm Mũi Họng chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư vòm mũi họng

- Ba triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là: đau đầu (56,3%); ù tai (55,5%) và hạch cổ (70,6%).
- Vị trí xuất phát của tổn thương u tại vòm đa số tại hố Rosenmuller (72,3%).
- Hình thái u sùi qua nội soi là chủ yếu chiếm 86,5%, thể hỗn hợp (loét, hoại tử, thâm nhiễm) chiếm 13,5%.
- Đa số u vòm lan rộng, xâm lấn nền sọ và tổ chức lân cận (74,8%).
- Trong số các bệnh nhân có hạch cổ, phần lớn ở vị trí nhóm 2 và đa số có tế bào di căn (58,3%).
- Mô bệnh học type III WHO chiếm tỉ lệ cao nhất: 95,0%.
- Hầu hết các bệnh nhân đều gặp ở giai đoạn II-IV (Giai đoạn I: 6,7%; II: 32,8%; III: 21,0%; IV: 39,5%).

2. Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước, sau điều trị và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị

* Nồng độ EBV-DNA huyết tương trước và sau điều trị: Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ ml trước điều trị (74,0%) cao hơn hẳn sau điều trị (16,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

* Nồng độ EBV-DNA huyết tương trung bình trước điều trị: $143084,1 \pm 298768,2$ copies/ml và sau điều trị : $51580 \pm 80806,0$ copies/ ml.

* Chưa thấy có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với một số đặc điểm như triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, hình thái u vòm, đặc điểm khu trú và lan tràn, mô bệnh học.

* Có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với các đặc điểm:

+ Số lượng hạch cổ di căn: Hạch di căn càng nhiều thì nồng độ EBV-DNA huyết tương càng lớn.

+ Giai đoạn T: Những bệnh nhân có khối u giai đoạn T3, T4 có tỷ lệ nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml cao hơn so với giai đoạn T1, T2.

+ Giai đoạn N: Những bệnh nhân có giai đoạn hạch vùng N0 có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml thấp hơn so với giai đoạn hạch N1, N2, N3.

+ Giai đoạn TNM: Những bệnh nhân giai đoạn III-IV có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 300 copies/ml cao hơn so với những bệnh nhân giai đoạn I-II.

+ Kết quả điều trị: Những bệnh nhân không đáp ứng điều trị có nồng độ EBV-DNA huyết tương cao hơn so với những bệnh nhân có đáp ứng.

KHUYẾN NGHỊ

Nồng độ EBV-DNA huyết tương là dấu ấn sinh học đáng tin cậy cho việc sàng lọc, chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng của ung thư vòm mũi họng vì vậy cần được thường xuyên, định kỳ theo dõi nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, trước, trong và sau khi điều trị tại các bệnh viện.

Đối với các cơ sở y tế từ tuyến cơ sở đến tuyến trung ương cần khuyến cáo và đưa xét nghiệm định lượng EBV-DNA huyết tương vào khám sức khỏe định kỳ hàng năm cho cộng đồng.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Nghiên cứu xác định được nồng độ EBV-DNA trung bình của bệnh nhân UTVMH tại Việt Nam.
2. Nghiên cứu tiến hành theo dõi nồng độ EBV-DNA của bệnh nhân UTVMH ở cả trước và sau điều trị để tìm ra sự thay đổi nồng độ EBV-DNA ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng.
3. Nghiên cứu đã chứng minh được mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với giai đoạn bệnh theo T, N và tổng hợp giai đoạn theo TNM, nồng độ EBV-DNA cũng là yếu tố đóng vai trò quan trọng trong việc xác lập thể tích điều trị xạ trị.
4. Nghiên cứu đã chứng minh được mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với đáp ứng điều trị và tiên lượng của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tại Việt Nam.
5. Việc xác định nồng độ EBV-DNA huyết tương đã đóng góp vào hệ thống phân loại chẩn đoán TNM mới nhất hiện nay.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Huy Tần, Trần Huy Thịnh, Trần Thị Thúy Hằng, Nguyễn Đình Phúc, Trần Văn Khánh (2015). Nồng độ EBV - DNA huyết tương của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng và mối tương quan với chẩn đoán giai đoạn TNM (tumor nodes metastasis). *Tạp chí nghiên cứu y học*, 95(3), 24-31.
2. Phạm Huy Tần, Trần Huy Thịnh, Trịnh Lê Huy, Phạm Thị Bích Đào, Nguyễn Đình Phúc, Trần Văn Khánh (2017). Khảo sát nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng và mối liên quan với mức độ đáp ứng. *Tạp chí y học thực hành*, 1044(6), 26-29.
3. Phạm Huy Tần, Trần Huy Thịnh, Nguyễn Thị Thu Hiền, Phạm Thị Bích Đào, Hồ Thị Kim Thanh, Trần Văn Khánh (2017). Sự thay đổi nồng độ EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng trước và sau điều trị. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 108(3), 104-110.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., et al. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61(2), 69–90.
2. Altun M., Fandi A., Dupuis O., et al. (1995). Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32(3), 859–877.
3. Đỗ Hòa Bình (1993). Nghiên cứu tình trạng suy giảm đáp ứng miễn dịch tế bào ở bệnh nhân NPC trước điều trị. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 9, 5–9.
4. Đỗ Hòa Bình (1994). Phát hiện tế bào diệt tự nhiên với kháng thể HNK-1 ở bệnh nhân ung thư vòm họng ở giai đoạn toàn phát. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 9, 1–5.
5. Ho H.C., Ng M.H., and Kwan H.C. (1978). Factors affecting serum IgA antibody to Epstein-Barr viral capsid antigens in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*, 37(3), 356–362.
6. Leung S., Zee B., Ma B.B., et al. (2006). Plasma Epstein-Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements tumor-node-metastasis staging prognostication in nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 24(34), 5414–5418.
7. Wang W.-Y., Twu C.-W., Chen H.-H., et al. (2013). Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels. *Cancer*, 119(5), 963–970.
8. Nghiêm Đức Thuận (2002), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hoạt tính gien virus EBV trong UTVMH*, Luận án tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
9. Tsang C.M. and Tsao S.W. (2015). The role of Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Virol Sin*, 30(2), 107–121.

10. Devita Hellman, Rosenberg (2015). Principles & Practice of Oncology. *Head and Neck cancer*. Lippincott Williams & Wilkins, 800–830.
11. Mazzoni E., Martini F., Corallini A., et al. (2016). Serologic investigation of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma and simian virus 40 infection. *Head Neck*, 38(2), 232–236.
12. Wei W.I. and Sham J.S.T. (2005). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Lond Engl*, 365(9476), 2041–2054.
13. Lê Chính Đại (2007), *Nghiên cứu điều trị phối hợp hóa-xạ trị và xạ trị đơn thuần bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III,IV(M0)*, Đại học Y Hà Nội.
14. Nguyễn Bá Đức (2007). Ung thư biểu mô mũi họng. *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*. NXB Y học, 100–110.
15. Frank H. Netter (2002). Head and neck. *Atlas of Human Anatomy edition 2e*. 32.
16. Ngô Thanh Tùng (2001), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng mô bệnh học và kết quả xạ trị ung thư biểu mô vòm họng tại Bệnh viện K giai đoạn 1993-1995*, Đại học Y Hà Nội.
17. Đỗ Anh Tú (2003), *Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ điều trị tân bổ trợ Cisplatin và 5Fluorouracil trong bệnh ung thư vòm họng giai đoạn III-IV(M0) tại bệnh viện K (2001-2003)*, Đại học Y Hà Nội.
18. Devita, Hellman, Rosenberg (2008). Head and Neck cancer. *Principles & Practice of Oncology, 8th Edition*. 800–830.
19. Perez CA, Brady LW (1997). Nasopharyngeal cancer. *Principles and Practice of radiation oncology third Edition*. Lippincott-Raven, 897–939.
20. Trần Hữu Tuân (1984). Những hình thái lâm sàng ung thư vòm họng thường gặp ở Việt Nam. *Tạp chí Y học thực hành*, 4, 4–12.

21. Phạm Thụy Liên (1984). Một vài đặc điểm dịch tễ học của bệnh ung thư vòm họng ở Miền Bắc Việt Nam- Chuyên đề ung thư vòm mũi họng. *Tạp chí Y học thực hành*, 4, 1–5.
22. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., et al. (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55(2), 74–108.
23. Wei W.I. and Sham J.S.T. (2005). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Lond Engl*, 365(9476), 2041–2054.
24. Đỗ Hòa Bình (2007). Nghiên cứu sự biểu lộ các protein P53 và MDM2 ở mô sinh thiết bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 50, 40–48.
25. Tim Crook,a, John M Nicholls,a, Louise Brooks, Jenny O’Nions and Martin J Allday and Space (2000). High level expression of Δ N-p63: a mechanism for the inactivation of p53 in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (NPC)? . *Publ Online 14 July 2000 Doi101038sjonc1203656*, 19(30).
26. Nguyễn Đình Phúc (2006), *Nghiên cứu chẩn đoán lâm sàng và gen virus Epstein-Barr trong ung thư vòm mũi họng*, Luận án tiến sĩ Đại học Y Hà Nội.
27. Stanley RE, Fong KW (1997). Clinical presentation and diagnosis Armuar. Pte Ltd Singapor 1997.
28. Hormann K. and Schmidt H. (1998). Flexible endoscopy in the ENT area. *Hno*, 654–659.
29. Hyare H., Wisco J. J., Alusi G. (2010). The anatomy of nasopharyngeal carcinoma spread through the pharyngobasilar fascia to the trigeminal mandibular nerve on 1.5 T MRI. *Surg Radiol Anat*, 32(10), 937–944.
30. Bùi Vinh Quang (2012). Nghiên cứu điều trị ung thư vòm họng giai đoạn III, IV (M0) bằng phối hợp hóa xạ trị gia tốc 3 chiều theo hình dạng khối u.

31. Nakahara T., Shigematsu N., Fujii M. Value of CT thallium-201 SPECT fusion imaging over SPECT alone for detection and localization of nasopharyngeal and maxillary cancers. *AJR Am J Roentgenol*, 187(3), 825–829.
32. Cho K. S., Kang D. W., Kim H. J. Differential diagnosis of primary nasopharyngeal lymphoma and nasopharyngeal carcinoma focusing on CT, MRI, and PET/CT. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 146(4), 574–578.
33. Coghill A. E. and Hildesheim A. (2014). Epstein-Barr virus antibodies and the risk of associated malignancies: review of the literature. *Am J Epidemiol*, 180(7), 687–695.
34. Lin J.-C., Wang W.-Y., Liang W.-M., et al. (2007). Long-term prognostic effects of plasma Epstein-Barr virus DNA by minor groove binder-probe real-time quantitative PCR on nasopharyngeal carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(5), 1342–1348.
35. Hasselt C Andrew Van Gibb Alan G (1999). Nasopharyngeal Carcinoma.
36. Chen H. C. (1971). *Pathology of nasopharyngeal cancer*. *Nihon Ishikai Zasshi*, 65 (11), 33–44.
37. Edge S.B. and Compton C.C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17(6), 1471–1474.
38. Smith C., Tsang J., Beagley L. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. *Cancer Res*, 72(5), 1116–1125.
39. Chua D. T., Wei W. I., Sham J. S. Stereotactic radiosurgery versus gold grain implantation in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69 (2), 469–474.

40. Chan A.T.C., Leung S.F., Ngan R.K.C., et al. (2005). Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 97(7), 536–539.
41. Lee N. Y., Zhang Q., Pfister D. G. (2012). Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol*, 13 (2), 172–180.
42. Hu L.F. (1996). Nasopharyngeal carcinoma and EBV.
43. Trần Thị Chính (2007). Định type Epstein - Barr Virus trong mô sinh thiết bệnh nhân ung thư vòm mũi họng bằng kỹ thuật PCR. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 4, 12–16.
44. Liebowitz D (1994). Nasopharyngeal carcinoma: The Epstein-Barr virus association. *Semin Oncol*, 1994, 21.
45. Chan A.T.C., Lo Y.M.D., Zee B., et al. (2002). Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 94(21), 1614–1619.
46. Nguyễn Thị Bích Hà (1993). Tế bào diệt tự nhiên của Ung thư vòm họng. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 9, 46–49.
47. Muroso S., Yoshizaki T., Park C.S., et al. (1999). Association of Epstein-Barr virus infection with p53 protein accumulation but not bcl-2 protein in nasopharyngeal carcinoma. *Histopathology*, 34(5), 432–438.
48. Wei W., Huang Z., Li S., et al. (2014). Pretreatment Epstein-Barr virus DNA load and cumulative cisplatin dose intensity affect long-term outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemotherapy: experience of an institute in an endemic area. *Oncol Res Treat*, 37(3), 88–95.

49. Reusch J.A., Nawandar D.M., Wright K.L., et al. (2015). Cellular differentiation regulator BLIMP1 induces Epstein-Barr virus lytic reactivation in epithelial and B cells by activating transcription from both the R and Z promoters. *J Virol*, 89(3), 1731–1743.
50. Đào Văn Tú (2012), *Đánh giá nồng độ EBV-DNA trong huyết tương bệnh nhân UTVMH giai đoạn II-III trước và sau điều trị*, Luận văn Bác sỹ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
51. Tang L.-Q., Li C.-F., Chen Q.-Y., et al. (2015). High-sensitivity C-reactive protein complements plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid prognostication in nasopharyngeal carcinoma: a large-scale retrospective and prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91(2), 325–336.
52. Bayliss G.J. and Wolf H. (1981). The regulated expression of Epstein-Barr virus. III. Proteins specified by EBV during the lytic cycle. *J Gen Virol*, 56(Pt 1), 105–118.
53. Baujat B., Audry H., Bourhis J., et al. (2006). Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64(1), 47–56.
54. Ng R.H.W., Ngan R., Wei W.I., et al. (2014). Trans-oral brush biopsies and quantitative PCR for EBV DNA detection and screening of nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*, 150(4), 602–609.
55. Nawandar D.M., Wang A., Makielski K., et al. (2015). Differentiation-Dependent KLF4 Expression Promotes Lytic Epstein-Barr Virus Infection in Epithelial Cells. *PLoS Pathog*, 11(10), e1005195.

56. Zheng X.-H., Lu L.-X., Li X.-Z., et al. (2015). Quantification of Epstein-Barr virus DNA load in nasopharyngeal brushing samples in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in southern China. *Cancer Sci*, 106(9), 1196–1201.
57. Wasil L. R., Wei L., Chang C. (2015). Regulation of DNA Damage Signaling and Cell Death Responses by Epstein-Barr virus Latent Membrane Proteins (LMP) 1 and LMP2A in Nasopharyngeal Carcinoma Cells. *J Virol*.
58. Villegas E., Santiago O., Carrillo J. A. (2011). Low intrathecal immune response of anti-EBNA-1 antibodies and EBV DNA from multiple sclerosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 70 (1), 85–90.
59. Charles H. and Kenneth Norris (1992). Absent of P53 gene mutations in primary nasopharyngeal carcinoma. *Cancer research*, 52.
60. Tung Y. C., Lin K. H., Chu P. Y. (1999). Detection of human papilloma virus and Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma by polymerase chain reaction. *Kaohsiung J Med Sci*, 15 (5), 256–262.
61. Chia-Ching L., Subramaniam S., Sivasubramanian S., et al. (2016). MWCNT-Fe₃O₄-based immuno-PCR for the early screening of nasopharyngeal carcinoma. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 61, 422–428.
62. Luderer R., Kok M., Niesters H.G.M., et al. (2005). Real-time Epstein-Barr virus PCR for the diagnosis of primary EBV infections and EBV reactivation. *Mol Diagn J Devoted Underst Hum Dis Clin Appl Mol Biol*, 9(4), 195–200.
63. Phạm Thụy Liên and Phan Thị Phi Phi (1983). Tình hình tái phát sau điều trị của ung thư vòm họng-Chuyên đề miễn dịch học ung thư. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 9.

64. Chen Q.-Y., Tang Q.-N., Tang L.-Q., et al. (2017). Pretreatment Serum Amyloid A and C - Reactive Protein Comparing with Epstein-Barr Virus DNA as Prognostic Indicators in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Prospective Study. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.*
65. Tang L.-Q., Chen Q.-Y., Guo S.-S., et al. (2014). The impact of plasma epstein–barr virus DNA and fibrinogen on nasopharyngeal carcinoma prognosis: an observational study. *Br J Cancer*, 111(6), 1102–1111.
66. Kermani W., Belcadhi M., Sriha B., et al. (2015). Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelial carcinoma of the larynx. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 132(4), 231–233.
67. Zhang J., Shu C., Song Y., et al. (2016). Epstein-Barr virus DNA level as a novel prognostic factor in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(40), e5130.
68. Hsu C.-L., Chang K.-P., Lin C.-Y., et al. (2012). Plasma Epstein-Barr virus DNA concentration and clearance rate as novel prognostic factors for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 34(8), 1064–1070. Lin J. C.
69. Wang W.-Y., Chen K.Y., et al. (2004). Quantification of Plasma Epstein–Barr Virus DNA in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*, 350(24), 2461–2470.
70. An X., Wang F.-H., Ding P.-R., et al. (2011). Plasma Epstein-Barr virus DNA level strongly predicts survival in metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy. *Cancer*, 117(16), 3750–3757.
71. Chan J.Y.W. and Wong S.T.-S. (2014). The role of plasma Epstein-Barr virus DNA in the management of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *The Laryngoscope*, 124(1), 126–130.

72. Zhao F.-P., Liu X., Chen X.-M., et al. (2015). Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Lett*, 10(5), 2888–2894.
73. Julie L. Ryan, Hongxin Fan, Sally L. Glaser, Steven A. Schichman, Nancy Raab-Traub and Margaret L. Gulley (2004). Epstein-Barr Virus Quantitation by Real-Time PCR Targeting Multiple Gene Segments. *Journal of Molecular Diagnostics*, 6(4) 378-385.
74. María Dolores Fellnera, Karina Duranda, Marcelo Rodriguezb, Lucía Irazub, Virginia Alonioa, María Alejandra Picconi (2014). Duplex realtime PCR method for Epstein–Barr virus and human DNA quantification: its application for post-transplant lymphoproliferative disorders detection. *Braz j infectious disease*, 18(3):271–280.
75. Duffaud F. and Therasse P. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Bull Cancer (Paris)*, 87(12), 881–886.
76. Ahmed H.G., Suliman R.S.A.G., El Aziz M.S.A., et al. (2015). Molecular screening for Epstein Barr virus (EBV) among Sudanese patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Infect Agent Cancer*, 10, 6.
77. Saikia A., Raphael V., Shunyu N.-B., et al. (2016). Analysis of Epstein Barr Virus Encoded RNA Expression in Nasopharyngeal Carcinoma in North-Eastern India: A Chromogenic in Situ Hybridization Based Study. *Iran J Otorhinolaryngol*, 28(87), 267–274.
78. Lee V.H.-F., Kwong D.L.-W., Leung T.-W., et al. (2017). Prognostication of serial post-intensity-modulated radiation therapy undetectable plasma EBV DNA for nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 8(3), 5292–5308.
79. Chen W.-H., Tang L.-Q., Guo S.-S., et al. (2016). Prognostic Value of Plasma Epstein-Barr Virus DNA for Local and Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *Medicine (Baltimore)*, 95(5), e2642.

80. Edreis A., Mohamed M.A., Mohamed N.S., et al. (2016). Molecular Detection of Epstein - Barr virus in Nasopharyngeal Carcinoma among Sudanese population. *Infect Agent Cancer*, 11, 55.
81. Nguyễn Đình Phúc (2008). Đối chiếu chẩn đoán lâm sàng, mô bệnh học và Virus Epstein-Barr trong ung thư vòm mũi họng. *Tạp chí y học Việt Nam*, 1, 38–42.
82. Shahani T., Makvandi M., Samarbafzadeh A., et al. (2017). Frequency of Epstein Barr Virus Type 1 Among Nasopharyngeal Carcinomas in Iranian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*, 18(2), 327–331.
83. Coghill A.E., Hsu W.-L., Pfeiffer R.M., et al. (2014). Epstein-Barr virus serology as a potential screening marker for nasopharyngeal carcinoma among high-risk individuals from multiplex families in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*, 23(7), 1213–1219.
84. Wei W., Huang Z., Li S., et al. (2014). Pretreatment Epstein-Barr virus DNA load and cumulative cisplatin dose intensity affect long-term outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemotherapy: experience of an institute in an endemic area. *Oncol Res Treat*, 37(3), 88–95.
85. Binesh F., Shajari A., Abdollahi S., et al. (2016). Ten years of experience in clinicopathologic characteristics, treatment and outcome of patients with nasopharyngeal pathologies in Yazd, Iran. *Electron Physician*, 8(10), 3081–3087.
86. Tang M., Ou N., Li C., et al. (2015). Expression and Prognostic Significance of Macrophage Inflammatory Protein-3 Alpha and Cystatin A in Nasopharyngeal Carcinoma. *BioMed Res Int*, 2015, 617143.

87. Kim H.S., Lee B.J., and Kim S.Y. (1998). Clinical Characteristics and Treatment Results of Nasopharyngeal Cancer. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*, 41(2), 251–256.
88. Muchiri M. (2003), *Demographic pattern and clinical characteristics of nasopharyngeal carcinoma seen in Kenyatta national hospital*, Thesis, University of Nairobi.
89. Iseh K.R., Abdullahi A., and Malami S.A. (2009). Clinical and histological characteristics of nasopharyngeal cancer in Sokoto, north-western, Nigeria. *West Afr J Med*, 28(3), 151–155.
90. Nguyễn Xuân Hùng, Phạm Nguyên Tường, and Đặng Thanh (2015). Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng bằng hóa xạ trị đồng thời tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam*, 60–25, 37–43.
91. Tyagi R.K., Parmar R., and Patel N. (2016). A generic RNA pulsed DC based approach for developing therapeutic intervention against nasopharyngeal carcinoma. *Hum Vaccines Immunother*, 1–13.
92. Leung S.F., Chan K.C.A., Ma B.B., et al. (2014). Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 25(6), 1204–1208.
93. Yuan H., Ai Q.-Y., Kwong D.L.-W., et al. (2017). Cervical nodal volume for prognostication and risk stratification of patients with nasopharyngeal carcinoma, and implications on the TNM-staging system. *Sci Rep*, 7(1), 10387.
94. Lyu J.Y., Liang F.Y., Han P., et al. (2017). Value of the endoscopic diagnosis on the lesions of the skull base in postradiotherapeutic patients with nasopharyngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 39(5), 384–388.

95. Lê Văn Quảng and Nguyễn Văn Tuyên (2014). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn I-II. *Y học thực hành*, 924 (7), 71–74.
96. Jung H.N., Kim H.J., Kim Y.K., et al. (2017). Discrepant lesion size estimated on T1- and fat-suppressed T2-weighted MRI: diagnostic value for differentiation between inflammatory pseudotumor and carcinoma of the nasopharynx. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*, 23(3), 199–205.
97. Zhang B., Tian J., Dong D., et al. (2017). Radiomics Features of Multiparametric MRI as Novel Prognostic Factors in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 23(15), 4259–4269.
98. Peng H., Chen L., Zhang Y., et al. (2016). Survival analysis of patients with advanced-stage nasopharyngeal carcinoma according to the Epstein-Barr virus status. *Oncotarget*, 7(17), 24208–24216.
99. Li C. and Wang Y. (2017). Factors associated with early diagnosis in pediatric vs adult nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1–4.
100. Đào Văn Tú and Nguyễn Tuyết Mai (2012). Mối tương quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với kết quả điều trị trong ung thư vòm họng giai đoạn II, III tại bệnh viện K. *Y học Việt Nam*, Số 1/2012, 43–46.
101. Ying X., Zhang R., Wang H., et al. (2014). Lentivirus-mediated RNAi knockdown of LMP2A inhibits the growth of nasopharyngeal carcinoma cell line C666-1 in vitro. *Gene*, 542(1), 77–82.
102. Chen M.-Y., Chen Y.-S., Hu L.-J., et al. (2015). The end-of-treatment telephone response and prognosis of post-radiotherapy nasopharyngeal carcinoma patients in southern China. *Int J Clin Exp Med*, 8(9), 16564–16570.

103. Fan H., Nicholls J., Chua D., et al. (2004). Laboratory markers of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of viral load and serologic tests for Epstein-Barr virus. *Int J Cancer*, 112(6), 1036–1041.
104. Chen M., Yin L., Wu J., et al. (2015). Impact of plasma Epstein-Barr virus-DNA and tumor volume on prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *BioMed Res Int*, 2015, 617949.
105. Nakanishi Y., Wakisaka N., Kondo S., et al. (2017). Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*.
106. Chan K.C.A., Woo J.K.S., King A., et al. (2017). Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med*, 377(6), 513–522.
107. Zhang H., Wang J., Yu D., et al. (2017). Role of Epstein-Barr Virus in the Development of Nasopharyngeal Carcinoma. *Open Med Wars Pol*, 12, 171–176.
108. Kim K.Y., Le Q.-T., Yom S.S., et al. (2017). Clinical Utility of Epstein-Barr Virus DNA Testing in the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 98(5), 996–1001.
109. Lan M., Chen C., Huang Y., et al. (2016). Elevated plasma fibrinogen level shows superior prognostic value than Epstein-Barr virus DNA load for stage IVA/B nasopharyngeal carcinoma patients in the intensity-modulated radiotherapy era. *Oncotarget*, 7(29), 46242–46252.
110. Gurtsevitch V.E., Senyuta N.B., Ignatova A.V., et al. (2017). Epstein-Barr virus biomarkers for nasopharyngeal carcinoma in non-endemic regions. *J Gen Virol*, 98(8), 2118–2127.

111. Liu T.-B., Zheng Z.-H., Pan J., et al. (2017). Prognostic role of plasma Epstein-Barr virus DNA load for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Clin Investig Med Med Clin Exp*, 40(1), E1–E12.
112. Lee V.H.F., Kwong D.L.W., Leung T.W., et al. (2016). Post-radiation Plasma Epstein-Barr Virus DNA and Local Clinical Remission After Radical Intensity-modulated Radiation Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*, 28(1), 42–49.
113. Raab-Traub N. (2015). Nasopharyngeal Carcinoma: An Evolving Role for the Epstein-Barr Virus. *Curr Top Microbiol Immunol*, 390(Pt 1), 339–363.
114. Ferrari D., Codecà C., Bertuzzi C., et al. (2012). Role of plasma EBV DNA levels in predicting recurrence of nasopharyngeal carcinoma in a western population. *BMC Cancer*, 12, 208.
115. Zhang L., Tang L.-Q., Chen Q.-Y., et al. (2016). Plasma Epstein-Barr viral DNA complements TNM classification of nasopharyngeal carcinoma in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Oncotarget*, 7(5), 6221–6230.
116. Yao J.-J., Lin L., Jin Y.-N., et al. (2017). Prognostic value of serum Epstein-Barr virus antibodies in patients with nasopharyngeal carcinoma and undetectable pretreatment Epstein-Barr virus DNA. *Cancer Sci*, 108(8), 1640–1647.
117. Zhang Y., Li W.-F., Mao Y.-P., et al. (2016). Risk stratification based on change in plasma Epstein-Barr virus DNA load after treatment in nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 7(8), 9576–9585.
118. Coghill A.E., Hsu W.-L., Pfeiffer R.M., et al. (2014). Epstein-Barr virus serology as a potential screening marker for nasopharyngeal carcinoma among high-risk individuals from multiplex families in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*, 23(7), 1213–1219.

119. Yu KJ, Hsu WL, Pfeiffer RM, et al (2011). Prognostic utility of anti-EBV antibody testing for defining NPC risk among individuals from high-risk NPC families. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr 1;17(7):1906-14
120. Lin J.-C., Wang W.-Y., Chen K.Y., et al. (2004). Quantification of Plasma Epstein–Barr Virus DNA in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*, 350(24), 2461–2470.
121. Mousavi S.M., Sundquist J., and Hemminki K. (2010). Nasopharyngeal and hypopharyngeal carcinoma risk among immigrants in Sweden. *Int J Cancer*, 127(12), 2888–2892.
122. Xia C, Zhu K, Zheng G (2015) Expression of EBV antibody EA-IgA, Rta-IgG and VCA-IgA and SA in serum and the implication of combined assay in nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Dec 1;8(12):16104-10.
123. Song C, Yang S (2013). A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Pak J Med Sci.* 2013 May;29(3):885-90.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UNG THƯ VÒM HỌNG

1. Hành chính:

Họ và tên: Tuổi..... Giới.....(1:nam,0:nữ)

Mã BN:.....MS nghiên cứu.....

Nghề nghiệp:

Dân Tộc:.....

Địa chỉ: liên hệ:

Ngày vào viện.../.../....Ngày bắt đầu điều trị.../.../.... Ngày kết thúc điều trị.../.../ ...

2. Chuyên môn

2.1 Lý do vào viện

2.2.Thời gian phát hiện bệnh.....tháng

2.3 Triệu chứng lâm sàng

	Trước ĐT	Sau ĐT
Ngạt mũi		
Chảy mũi		
Khịt khạc máu		
Đau đầu		
Hạch cổ		
Viêm tai		
Lác		
Nhìn đôi		
Sụp mí		
Giảm thị lực		
Tê mặt		
Lồi mắt		
Điếc		
Liệt mặt		
Khô miệng		

2.4 Đặc điểm hạch cổ

Hạch cổ trước điều trị:

Hạch Kuttner[], Số lượng hạch..., 1 bên [], 2 bên [], KT hạch.....cm

Hạch cổ sau điều trị:

Hạch Kuttner[], Số lượng hạch..., 1 bên [], 2 bên [], KT hạch.....cm

2.5 Xét nghiệm

Huyết học		Sinh hóa		Sinh hóa	
BC		Ure		Protein	
ĐNTT		Cre		Alb	
LP		Glucose		a.Uric	
HC		AST		LDH	
HST		ALT		Khác	
HCT		Bil TP		Protein	
TC		Bil TT		Alb	

2.6 Xét nghiệm nồng độ EBV/DNA

2.6.1 Định lượng trong huyết tương

- Lần 1 (Trước khi điều trị)
- Lần 2(Kết thúc điều trị)
- Lần n (Nếu có)

2.6.2 Định lượng trong mô vòm(nếu có)

2.7 Giải phẫu bệnh

- Loại mô học
- Độ mô học
- Cyto hạch cổ
- Hóa mô miễn dịch

2.8 Cận lâm sàng

	Trước ĐT	Sau ĐT
CLVT		
MRI		
PET CT		
Siêu âm Vùng cổ		
Siêu âm ổ bụng		
Nội soi TMH		
XQ phổi		
Cyto Hạch cổ		
Xạ Hình xương		

2.9 Chẩn đoán.....T....N....M.....Giai đoạn.....

2.10. Điều trị

BSA.....m² Da, cao.....m, nặng.....kg

2.10.1 Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin: có/không

Phác đồ cisplatin: + mỗi 3 tuần [] số chu kỳ....., Liều.....%

+ hàng tuần [] số chu kỳ....., Liều.....%

2.10.2 Tia xạ: Máy gia tốc [], máy Cobalt []

Tổng liềuphân liều...../ngày Số trường chiếu.....

2.10.3 Hóa chất hỗ trợ:[], Phác đồ..... Liều.....số chu kỳ.....

2.10.4 Đánh giá đáp ứng

Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST của tác giả Therasse và cộng sự năm (2000): đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không đáp ứng và bệnh tiến triển:

Độ đáp ứng	RECIST
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Tổn thương tan hoàn toàn kéo dài ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới
Đáp ứng một phần (PR)	Tổn thương giảm > 30% kích thước và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần
Không đáp ứng (SD)	Kích thước tổn thương giảm < 30% hoặc tăng lên < 20%
Bệnh tiến triển (PD)	Kích thước tổn thương tăng > 20% hoặc xuất hiện tổn thương mới

Đáp ứng toàn bộ (ĐUTB) = đáp ứng hoàn toàn + đáp ứng một phần

Đáp ứng hoàn toàn [], Đáp ứng 1 phần [], Bệnh ổn định [], Bệnh tiến triển []

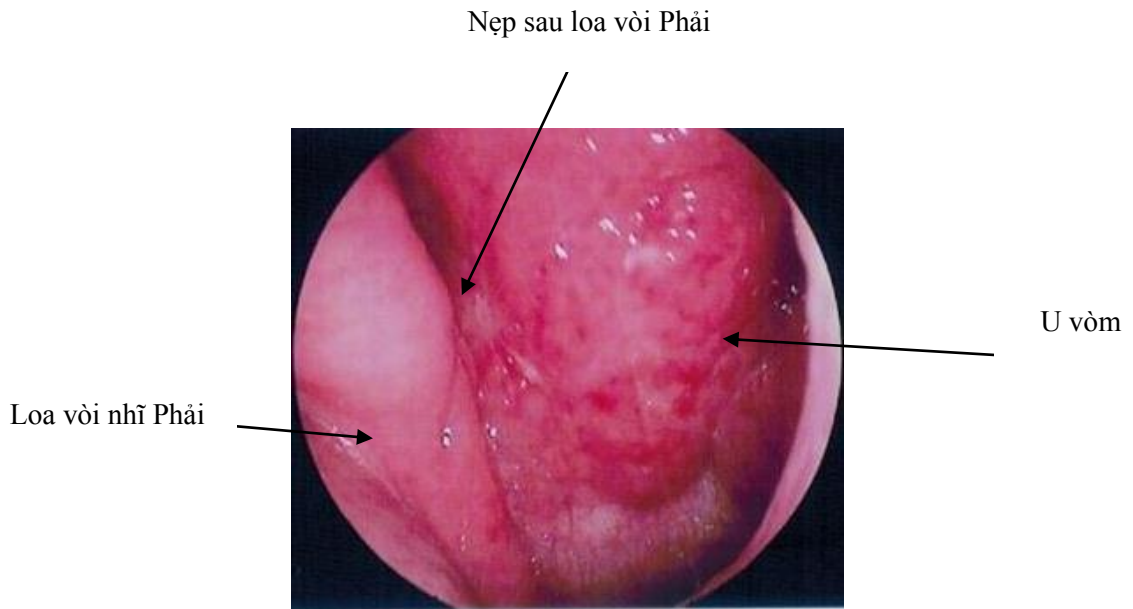
2.10.5 Tác dụng không mong muốn

Do HC		Do TX	
Nôn		Da	
Ỉa chảy		Niêm mạc	
Hạ bạch cầu		Tuyến nước bọt	
Hemoglobin		Hầu và thực quản	
Tiểu cầu		Thanh quản	
Creatinin		Xương hàm dưới	
Mengan		Tai	
Bilirubin			

Hà Nội, ngày.....thángnăm.....

Người làm bệnh án

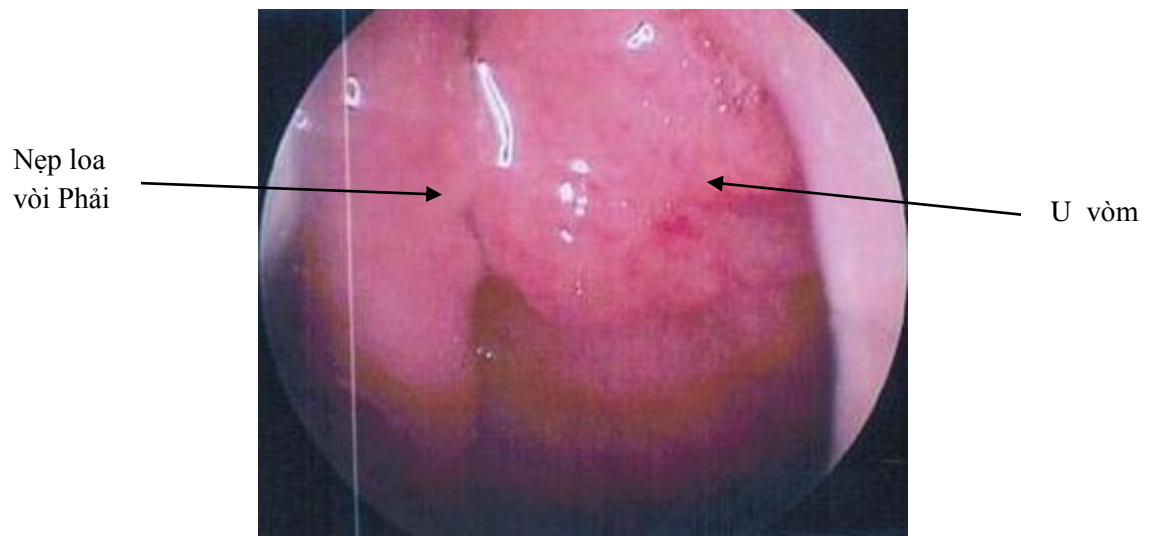
MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



*Hình ảnh u sùi nóc và thành vòm trái của bệnh nhân
MS 14105608*

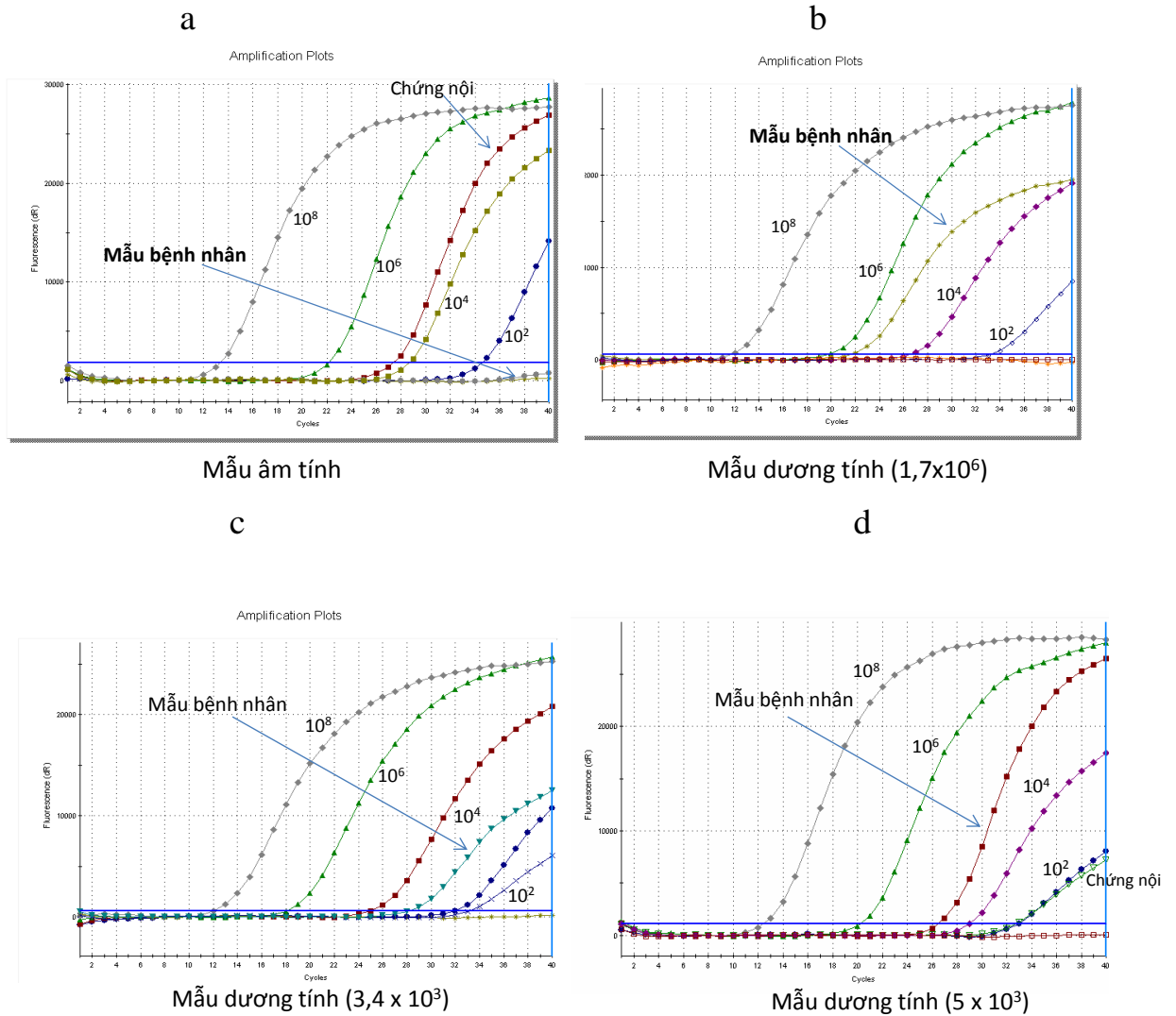


*Hình ảnh u sùi nóc vòm, xâm lấn cửa mũi sau P
của bệnh nhân 14106100*



*Hình ảnh u sau gờ lao vòi phải lan lên trần vòm
của bệnh nhân 14107978*

Hình ảnh minh họa kết quả định lượng EBV-DNA huyết tương của một số bệnh nhân:

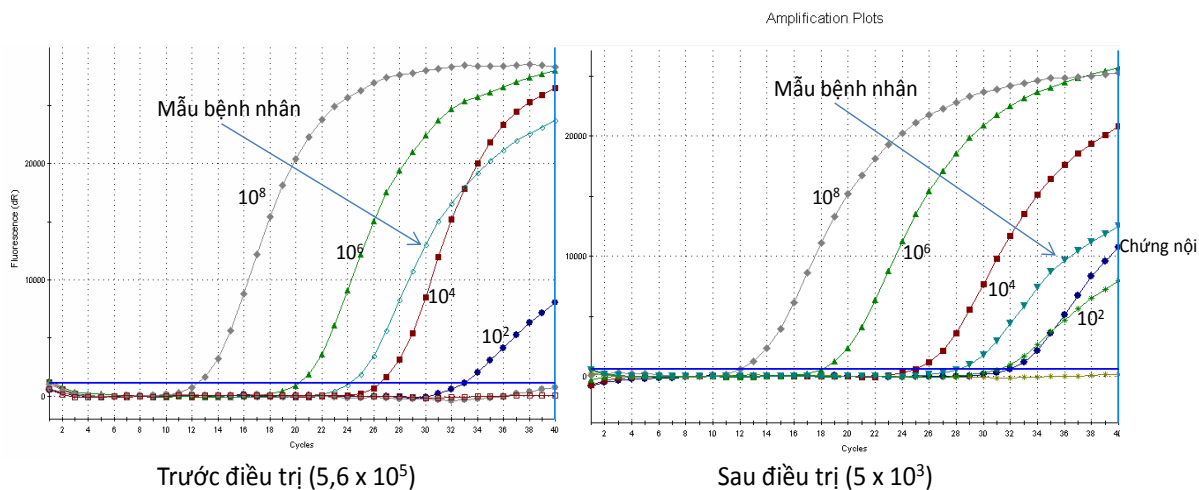


Kết quả realtime PCR định lượng nồng độ EBV - DNA huyết tương của bệnh nhân.

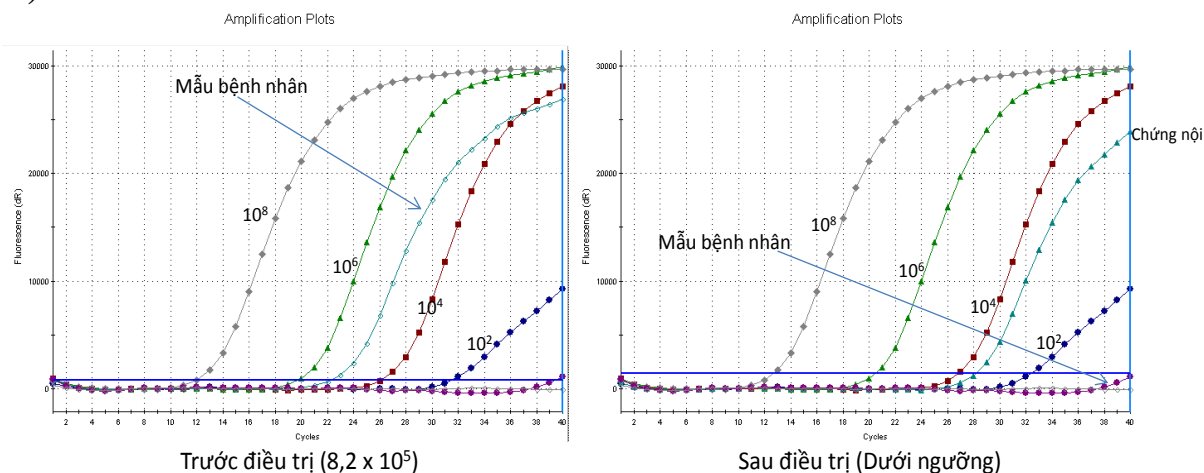
- a: Bệnh nhân MS 14104866 có kết quả ở nồng độ < 300 copies/ ml
- b: Bệnh nhân MS 14104652 có kết quả ở nồng độ $1,7 \times 10^6$ copies/ml
- c: Bệnh nhân MS 14106056 có kết quả ở nồng độ $3,4 \times 10^3$ copies/ml
- d: Bệnh nhân MS 14105634 có kết quả ở nồng độ 5×10^3 copies/ml (độ pha loãng 50 lần).

Hình ảnh định lượng EBV-DNA huyết tương của bệnh nhân trước và sau điều trị:

A)



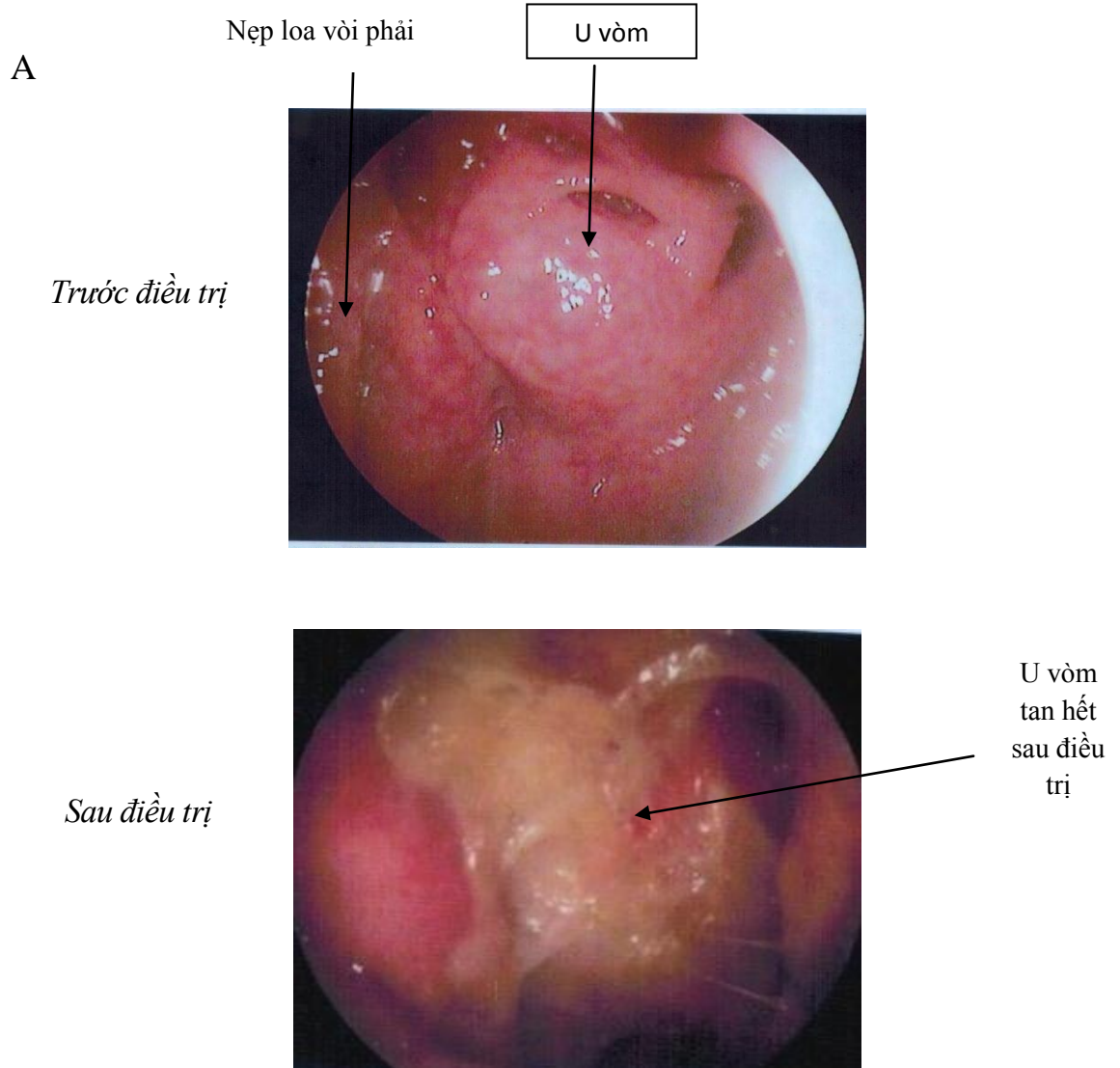
B)

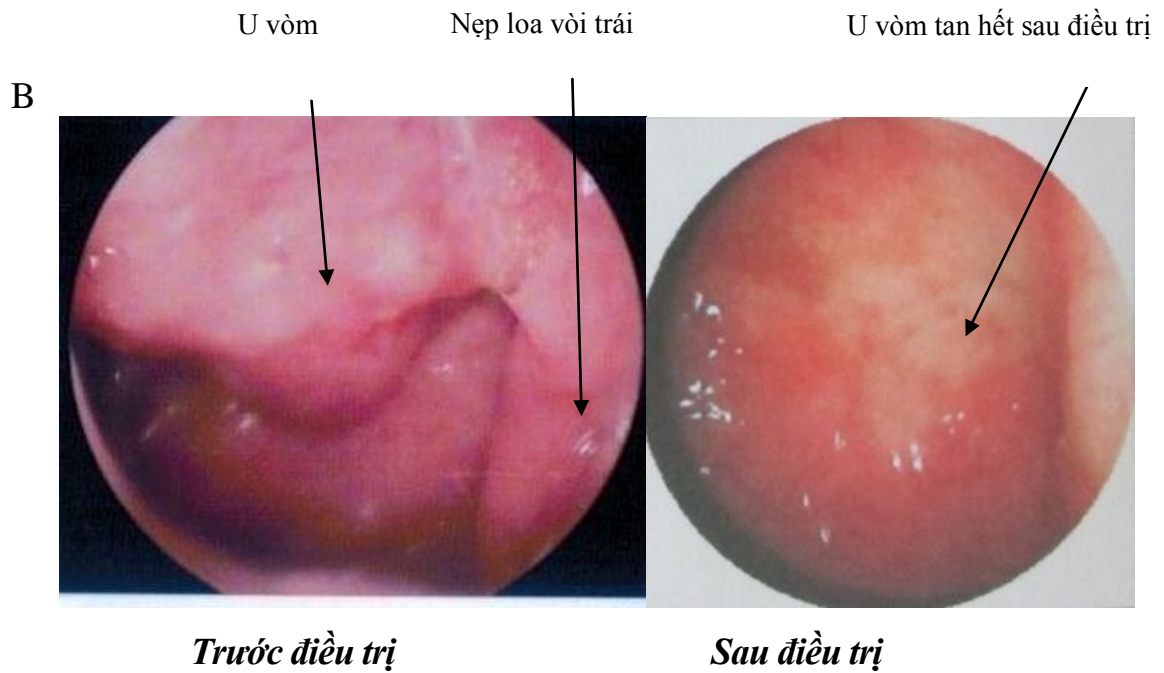


Kết quả realtime PCR định lượng nồng độ EBV - DNA huyết tương của bệnh nhân trước và sau điều trị.

- A) Bệnh nhân MS 16101044 trước điều trị có nồng độ EBV-DNA huyết tương $5,6 \times 10^5$, sau điều trị nồng độ EBV-DNA huyết tương giảm xuống còn 5×10^3 . Phương pháp điều trị: Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin.
- B) Bệnh nhân MS 14105162 trước điều trị có nồng độ EBV-DNA huyết tương $8,2 \times 10^5$, sau điều trị nồng độ EBV-DNA huyết tương dưới ngưỡng phát hiện (độ pha loãng 50 lần). Phương pháp điều trị: Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin.

Hình ảnh nội soi vòm của bệnh nhân trước và sau điều trị:





Kết quả nội soi vòm mũi họng trước và sau điều trị

- A. Hình ảnh nội soi vòm bệnh nhân nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị giảm, SBA 16101044. Phương pháp điều trị: Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin.
- B. Hình ảnh nội soi vòm bệnh nhân nhóm có nồng độ EBV-DNA huyết tương sau điều trị dưới ngưỡng, SBA 14105162. Phương pháp điều trị: Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin.