

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THẾ ĐẠT

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR Ở
BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VỎY MŨI XOANG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THẾ ĐẠT

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR Ở
BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VỎY MŨI XOANG**

Chuyên ngành : Tai Mũi Họng

Mã số : 9720155

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

GS.TS. NGUYỄN ĐÌNH PHÚC

HÀ NỘI - 2022

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến tất cả những người đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu này. Tôi đặc biệt cảm ơn sự giúp đỡ và tạo điều kiện về mọi mặt của:

- Đảng uỷ, Ban giám hiệu, Phòng đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội.
- Đảng uỷ, Ban giám đốc Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương.
- Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn vô cùng sâu sắc đến Thầy hướng dẫn, GS.TS. Nguyễn Đình Phúc đã luôn theo sát và tận tình hướng dẫn cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến PGS.TS Lê Trung Thọ , PGS.TS Trần Vân Khánh đã giúp đỡ và cho tôi nhiều ý kiến đóng góp quý báu trong quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu.

Tôi trân trọng cảm ơn toàn thể Thầy, Cô của Bộ môn Tai Mũi Họng - Trường Đại học Y Hà Nội, các cán bộ nhân viên Trung tâm U Bướu - Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương, Trung tâm nghiên cứu Gen – Protein - Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương, Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Phổi Trung Ương đã giúp đỡ tôi rất nhiều trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi dành lời cảm ơn đến cơ quan, bạn bè, đồng nghiệp và những người thân trong gia đình luôn đồng hành và động viên giúp tôi thực hiện Luận án.

Xin chân thành cảm ơn!

Hà nội, ngày 02 tháng 08 năm 2022

Tác giả luận án
Nguyễn Thế Đạt

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thế Đạt, nghiên cứu sinh khóa 33, 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 Thầy 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 10 tháng 06 năm 2022

Người viết cam đoan

Nguyễn Thế Đạt

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

BN	: Bệnh nhân
CD	: Chẩn đoán
CEA	: Carcinoma Embryonic Antigen
CLVT	: Cắt lớp vi tính
CS	: Cộng sự
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
GD	: Giai đoạn
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
HPV	: Human Papiloma Virus
MBH	: Mô bệnh học
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NST	: Nhiễm sắc thể
TCYTTG	: Tổ chức y tế thế giới
TMH	: Tai Mũi Họng
UT	: Ung thư
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTBMT	: Ung thư biểu mô tuyến
UTBMV	: Ung thư biểu mô vảy
UTBMVĐC	: Ung thư biểu mô vảy đầu cổ
UTBMVMX	: Ung thư biểu mô vảy mũi xoang
UTMX	: Ung thư mũi xoang
XQ	: X quang

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. SƠ LƯỢC DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA UNG THƯ MŨI XOANG	3
1.1.1. Dịch tễ ung thư mũi xoang.....	3
1.1.2. Một số yếu tố nguy cơ của ung thư mũi xoang.....	6
1.2. SƠ LƯỢC VỀ GIẢI PHẪU VÀ CHỨC NĂNG MŨI XOANG.....	8
1.2.1. Giải phẫu mũi xoang	8
1.2.2. Chức năng mũi xoang	11
1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ VẢY MŨI XOANG.....	13
1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng	14
1.3.2. Chẩn đoán hình ảnh.....	16
1.3.3. Chẩn đoán mô bệnh học.....	20
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng	21
1.4. MỘT SỐ DẤU ẤN SINH HỌC LIÊN QUAN TIÊN LƯỢNG VÀ ĐIỀU TRỊ.....	24
1.4.1. Gen <i>P53</i>	24
1.4.2. Ki-67.....	25
1.4.3. Thụ thể phát triển biểu bì	26
1.5. ĐỘT BIẾN GEN <i>EGFR</i> TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ VẢY MŨI XOANG	27
1.5.1. Đột biến gen <i>EGFR</i>	27
1.5.2. Một số nghiên cứu về đột biến <i>EGFR</i> trong UTBMV mũi xoang...	28
1.6. HÓA MÔ MIỄN DỊCH VÀ MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN <i>EGFR</i>	31
1.6.1. Hóa mô miễn dịch.....	31
1.6.2. Một số phương pháp phát hiện đột biến gen <i>EGFR</i>	32
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	37
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	37

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	38
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2.2. Phương tiện và vật liệu nghiên cứu.....	38
2.2.3. Biến số nghiên cứu.....	39
2.2.4. Quy trình nghiên cứu	43
2.2.5. Xử lý số liệu	51
2.2.6. Đạo đức nghiên cứu	51
2.2.7. Sơ đồ nghiên cứu.....	52
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	53
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	53
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.....	53
3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới.....	54
3.1.3. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện	54
3.1.4. Tiền sử mắc bệnh về mũi xoang và các yếu tố nguy cơ	55
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG	56
3.2.1. Lý do vào viện.....	56
3.2.2. Triệu chứng mũi xoang	57
3.2.3. Triệu chứng thần kinh	59
3.2.4. Đặc điểm lâm sàng về mắt	59
3.2.5. Triệu chứng biến dạng	60
3.2.6. Các dấu hiệu về răng hàm mặt.....	62
3.3. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG TRÊN PHIM CLVT.....	63
3.3.1. Hình ảnh tổn thương u trên phim CLVT	63
3.3.2. Vị trí phá hủy xương trên phim CLVT	64
3.3.3. Mật độ và độ ngấm thuốc cản quang trên phim CLVT	65
3.4. PHÂN LOẠI GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG	66
3.4.1. Phân loại theo T	66
3.4.2. Phân loại theo N	67
3.4.3. Phân loại giai đoạn.....	67
3.5. TỶ LỆ CÁC TYP MÔ BỆNH HỌC.....	68
3.6. TÌNH TRẠNG BIỂU LỘ CÁC DẤU ẮN <i>EGFR</i>, <i>P53</i> VÀ <i>KI67</i>	70

3.7. TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN <i>EGFR</i>	76
3.8. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN GEN <i>EGFR</i> VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	81
Chương 4: BÀN LUẬN.....	86
4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ DỊCH TỄ LÂM SÀNG.....	86
4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo khoảng tuổi và giới	86
4.1.2. Các yếu tố nguy cơ và tỷ lệ mắc bệnh	88
4.1.3. Thời gian xuất hiện bệnh.....	90
4.1.4. Lý do vào viện.....	92
4.2. VỀ CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG	93
4.2.1. Triệu chứng cơ năng	93
4.2.2. Các triệu chứng thực thể	97
4.2.3. Về giai đoạn bệnh.....	102
4.3. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG	103
4.3.1. Các biểu hiện của ung thư biểu mô vảy mũi xoang trên phim CLVT..	103
4.3.2. Về đặc điểm mô bệnh học.....	107
4.4. SỰ BIỂU LỘ CÁC DẤU ẮN MIỄN DỊCH <i>EGFR</i> , P53 VÀ KI67....	109
4.4.1. Về thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của ung thư biểu mô vảy mũi xoang.....	109
4.4.2. Về biểu lộ dấu ấn p53	110
4.4.3. Về biểu lộ dấu ấn Ki67	111
4.5. TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN <i>EGFR</i> VÀ MỘT SỐ MỐI LIÊN QUAN	112
KẾT LUẬN	119
KIẾN NGHỊ.....	121
DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Phân loại mô bệnh học các ung thư biểu mô mũi xoang của TCYTTG năm 2017.....	20
Bảng 1.2:	Vị trí các đột biến gen <i>EGFR</i>	29
Bảng 2.1.	Thành phần và điều kiện phản ứng PCR	49
Bảng 2.2.	Thành phần và điều kiện phản ứng PCR-sequencing	49
Bảng 3.1:	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.....	53
Bảng 3.2:	Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện	54
Bảng 3.3:	Tỷ lệ bệnh nhân có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ	56
Bảng 3.4:	Phân bố lý do vào viện.....	56
Bảng 3.5:	Phân bố triệu chứng cơ năng ở mũi xoang	57
Bảng 3.6:	Phân bố vị trí khối u khi thăm khám.....	58
Bảng 3.7:	Phân bố triệu chứng thần kinh	59
Bảng 3.8:	Phân bố triệu chứng thực thể của mắt	60
Bảng 3.9:	Phân bố triệu chứng biến dạng vùng mặt	60
Bảng 3.10:	Phân bố các triệu chứng về răng hàm mặt	62
Bảng 3.11:	Phân bố vị trí hình ảnh tổn thương u trên phim CLVT	63
Bảng 3.12.	Phân bố các vị trí xương bị phá hủy trên phim CLVT	64
Bảng 3.13:	Phân bố theo mật độ và độ ngấm thuốc cản quang	65
Bảng 3.14:	Phân bố giai đoạn theo khối u (T)	66
Bảng 3.15:	Phân bố bệnh theo giai đoạn S.....	67
Bảng 3.16:	Tỷ lệ các typ mô bệnh học và biến thể	68
Bảng 3.17:	Phân bố theo mức độ biệt hóa.....	70
Bảng 3.18:	Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn <i>EGFR</i>	70
Bảng 3.19:	Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn P53	72
Bảng 3.20:	Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn Ki67.....	72
Bảng 3.21:	Đối chiếu tỷ lệ biểu lộ <i>EGFR</i> với độ biệt hóa u	74
Bảng 3.22:	Đối chiếu tỷ lệ biểu lộ Ki67 với độ biệt hóa u.....	75
Bảng 3.23:	Đối chiếu tỷ lệ biểu lộ P53 với độ biệt hóa u	76
Bảng 3.24:	Nồng độ và độ tinh sạch của các mẫu DNA.....	77

Bảng 3.25: Tỷ lệ đột biến chung gen <i>EGFR</i>	78
Bảng 3.26: Tỷ lệ đột biến của từng exon gen <i>EGFR</i>	78
Bảng 3.27: Liên quan giữa đột biến gen <i>EGFR</i> với giới tính	81
Bảng 3.28: Liên quan giữa đột biến gen <i>EGFR</i> với khoảng tuổi.....	81
Bảng 3.29: Liên quan giữa đột biến gen <i>EGFR</i> với độ biệt hóa u	82
Bảng 3.30: Liên quan giữa đột biến gen <i>EGFR</i> với sự biểu lộ P53	82
Bảng 3.31: Liên quan giữa đột biến gen <i>EGFR</i> với sự biểu lộ Ki67	83
Bảng 3.32: Liên quan giữa đột biến gen với sự biểu lộ dấu ấn của <i>EGFR</i>	84
Bảng 4.1. Vị trí ung thư mũi xoang liên quan đến thời gian sống thêm theo tổng hợp của Katya Elgart – 2020	106

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới.....	54
Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử bệnh mũi xoang	55
Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ tiền sử các phương pháp điều trị bệnh mũi xoang	55
Biểu đồ 3.4: Đặc điểm khối u khi thăm khám bằng nội soi	57
Biểu đồ 3.5: Phân bố triệu chứng cơ năng về mắt.....	59
Biểu đồ 3.6: Phân bố theo tổn thương hạch vùng	67

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1:	EGFR và con đường khuếch đại tín hiệu tăng sinh tế bào	26
Sơ đồ 1.2:	Cấu trúc gen <i>EGFR</i> và các dạng đột biến gen <i>EGFR</i>	28
Sơ đồ 1.3:	Tần suất đột biến tại các exon 18-21 gen <i>EGFR</i>	30
Sơ đồ 2.1:	Quy trình nghiên cứu	52

DANH MỤC HÌNH, ẢNH

Hình 1.1:	Thành ngoài hốc mũi	9
Hình 1.2:	Các ngách mũi	10
Hình 1.3:	Cấu tạo niêm mạc mũi xoang	11
Hình 1.4:	Khối u sùi loét giả mạc bám	16
Hình 1.5:	Khối u dạng polyp	16
Hình 1.6:	Hình ảnh CLVT của ung thư mũi xoang tư thế Axial	18
Hình 1.7:	Hình ảnh CLVT của ung thư mũi xoang tư thế Coronal	18
Hình 1.8:	Chụp CLVT thấy vùng phá hủy rộng ở xoang hàm phải, lan vào hốc mũi	19
Hình 1.9:	Hình ảnh MRI làm rõ thành phần mô mềm của vùng tổn thương	19
Hình 1.10:	Minh họa các giai đoạn của u.....	23
Hình 1.11:	Bộc lộ Ki67 ở UTBMV hốc mũi x 100.....	25
Hình 1.12:	Bộc lộ P53 ở UTBMV hốc mũi x 100.	25
Hình 1.13:	Cấu tạo EGFR.	26
Hình 1.14:	Ảnh giải trình tự đột biến <i>EGFR</i>	28
Hình 1.15:	Kết quả lai tại chỗ, giải trình tự và HMMD sự bộc lộ <i>EGFR</i>	30
Hình 1.16:	Hình ảnh lai tại chỗ gắn huỳnh quang.....	33
Hình 3.1:	Tổn thương dạng giống polyp	58
Hình 3.2:	Tổn thương dạng sùi.....	58
Hình 3.3:	Ung thư biểu mô vảy sừng hóa	69
Hình 3.4:	Ung thư biểu mô tủy tế bào hình thoi.	69
Hình 3.5:	Ung thư biểu mô vảy không sừng hóa	69
Hình 3.6:	Ung thư biểu mô vảy không sừng hóa.	69
Hình 3.7:	EGFR (+) x 200.....	71
Hình 3.8:	EGFR (++)x200.....	71
Hình 3.9:	EGFR (+++)x400.	71
Hình 3.10:	EGFR (-)x200.....	71
Hình 3.11:	P53 (+)x100.....	73
Hình 3.12:	P53 (++)x100.....	73

Hình 3.13: P53 (+++)x100	73
Hình 3.14: Ki67 (+)x100	73
Hình 3.15: Ki67 (++)x100.....	73
Hình 3.16: Ki67 (+++)x100.	73
Hình 3.17: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến L858R trên exon 21 của gen <i>EGFR</i>	79
Hình 3.18: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến xóa đoạn LREA trên exon 19 của gen <i>EGFR</i>	79
Hình 3.19: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến T790M trên exon 20 của gen <i>EGFR</i>	80
Ảnh 2.1: Máy nội soi TMH.....	39
Ảnh 2.2: Máy chụp CLVT	39
Ảnh 3.1: Hình ảnh đầy góc trong mắt	61
Ảnh 3.2: Hình ảnh má bị đầy phồng	61
Ảnh 3.3: Hình ảnh khối u xoang sàng.....	64
Ảnh 3.4: Hình ảnh u xoang hàm và hốc mũi.....	64
Ảnh 3.5: Hình ảnh ngấm thuốc cản quang	66
Ảnh 3.6: Hình ảnh phá hủy xương.....	66

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô mũi xoang là các u ác tính xuất phát từ biểu mô ở hốc mũi hoặc các xoang cạnh mũi. Ung thư mũi xoang (UTMX) không phải là bệnh thường gặp, chỉ chiếm khoảng 0,2-0,8% toàn bộ ung thư ở người và khoảng 3% tổng số các ung thư vùng đầu cổ.¹ Hầu hết ung thư mũi xoang gặp ở xoang hàm (60-70%), khoảng 20-30% ở hốc mũi và chỉ có 10-15% trong các xoang sàng. Tỷ lệ ung thư mũi xoang thay đổi tùy theo từng khu vực, tần suất bệnh cao ở Nhật Bản và một số vùng của Trung Quốc, Ấn Độ, Nam Phi.² Đỉnh cao của ung thư mũi xoang gặp ở khoảng tuổi 55-65, hiếm gặp ở bệnh nhân <40 tuổi.³ Một số yếu tố nguy cơ của ung thư mũi xoang bao gồm: Tiền sử tiếp xúc với niken, chlorophenols, formaldehyd, bụi xơ, hút thuốc và nhiễm HPV.⁴ Trong các typ mô bệnh học của ung thư mũi xoang thì typ ung thư biểu mô vảy gặp nhiều nhất, tùy theo từng nghiên cứu và khu vực, tỷ lệ này dao động trong khoảng 55-70%.^{5,6} Chẩn đoán ung thư biểu mô vảy mũi xoang (BMVMX) ngoài dựa vào các triệu chứng lâm sàng, các chẩn đoán cận lâm sàng như: chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ và nhất là chẩn đoán mô bệnh học có vai trò hết sức quan trọng.^{7,8} Tuy nhiên, do đặc điểm về cấu trúc và vị trí giải phẫu của hệ thống mũi xoang rất phức tạp, các triệu chứng lâm sàng thường kín đáo, bệnh tiến triển chậm, không có hạch hoặc hạch xuất hiện muộn, ít di căn xa nên việc chẩn đoán sớm và phẫu thuật bị hạn chế vì vậy tiên lượng bệnh thường rất xấu. Những vấn đề trên đặt ra một yêu cầu mới trong chẩn đoán và điều trị nhằm nâng cao thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư BMVMX dù ở giai đoạn không mổ được. Từ những đòi hỏi này, kết hợp với những tiến bộ của kỹ thuật sinh y học và những hiểu biết về sinh bệnh học ung thư ở mức độ phân tử, người ta đã phát hiện ra những oncogen đóng vai trò hết sức quan trọng trong sinh bệnh học ung thư.^{10,11} Trong số các gen đột biến gây ung thư, gen *EGFR*

được coi là quan trọng nhất đối với việc điều trị đích các ung thư biểu mô vảy đầu cổ và tiên lượng bệnh đã được cải thiện rõ rệt.¹² Bên cạnh các nghiên cứu về *EGFR*, những nghiên cứu về các dấu ấn tăng sinh hoặc ức chế u như: Ki67, P53, P21, P27... cũng cho thấy đây là những chỉ điểm u quan trọng giúp đánh giá tiên lượng bệnh được chính xác hơn.^{13,14}

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về UTMX, trong đó có các nghiên cứu về đột biến gen *EGFR* và sự biểu lộ các dấu ấn P53, Ki67, P16, P21... còn ở Việt Nam cũng đã có một số nghiên cứu đề cập đến đặc điểm lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính, mô bệnh học và các phương pháp điều trị bệnh UTMX nói chung.¹⁵⁻²⁶ Tuy nhiên, chưa có đề tài nào nghiên cứu riêng về typ ung thư BMVMX hay sự biểu lộ các dấu ấn tiên lượng u (P53, Ki67) và cũng chưa có đề tài nào tiến hành giải trình tự xác định các đột biến của gen *EGFR* (tiêu chuẩn vàng để điều trị đích). Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, CLVT và mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy mũi xoang.**
- 2. Xác định tỷ lệ biểu lộ các dấu ấn *EGFR*, P53 và Ki67 bằng nhuộm hóa mô miễn dịch, tình trạng đột biến gen *EGFR* và một số yếu tố liên quan của ung thư biểu mô vảy mũi xoang.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SƠ LƯỢC DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA UNG THƯ MŨI XOANG

1.1.1. Dịch tễ ung thư mũi xoang

1.1.1.1. Trên thế giới

Ung thư mũi xoang không phải là bệnh thường gặp, chỉ chiếm khoảng 0,2-0,8% tổng số các ung thư (UT) nói chung và khoảng 3% các ung thư vùng đầu cổ.^{1,27} Theo Acheson (1972), ở Anh, ung thư hốc mũi và các xoang cạnh mũi chiếm 0,4% đến 8% UT đường hô hấp trên.²⁸ Mỗi năm, khoảng 2.000 người được chẩn đoán là ung thư hốc mũi và các xoang cạnh mũi tại Hoa Kỳ và có khoảng 300 trường hợp tử vong vì bệnh này.¹ Bệnh này cũng thấy phổ biến hơn ở Trung Quốc và các nước vùng Tiểu Á so với các nước phương Tây.² Nghiên cứu của Fasunla và CS (2007) cho thấy các u ác tính mũi xoang là nguyên nhân gây tử vong cao nhất trong các bệnh mũi xoang ở Tây Phi.²⁹ Sanghvi và CS (2014) cho thấy về tổng thể tỷ lệ UTMX có xu hướng giảm dần song tỷ lệ sống thêm thay đổi không có ý nghĩa thống kê trong 36 năm qua.³¹ Trong nghiên cứu dịch tễ học UTMX của nhóm tác giả Ansa và CS (2013) cho thấy tần suất bệnh và tỷ lệ tử vong do UTMX cao ở người Mỹ da đen, thấp hơn ở người Mỹ da trắng.³⁵

UTMX thường gặp ở nam nhiều hơn nữ. Nhóm các tác giả Fasunla và CS (2007) cho thấy trong 82 trường hợp UTMX có 56 BN nam (68,29%) và 26 BN nữ (31,71%) trong khoảng tuổi từ 4-69 tuổi.²⁹ Kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Zylka (2008) tại trung tâm ung thư Kielce từ 2001-2007 cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1.³² UTMX thường gặp ở nhóm người >50 tuổi, rất hiếm gặp ở nhóm người <40. Đỉnh cao của khoảng tuổi mắc UTMX từ 55-65

tuổi.³ Thống kê của Zylka và CS (2008) trên 87 trường hợp UTMX cho biết BN tuổi nhỏ nhất là 8 tuổi, lớn nhất là 82 tuổi, tuổi trung bình là 62,3 và đỉnh cao nằm trong khoảng tuổi từ 71-80 (33,3%).³² Nghiên cứu dịch tễ của UTMX tại Nigeria cho thấy BN UTMX ít tuổi nhất là 4 tuổi và nhiều tuổi nhất là 69 tuổi.²⁹ Nghiên cứu của Boussen (2006) tại Tunisia trong tổng số 265 BN UTMX, tuổi trung bình là 60 (từ 3 tháng - 91 tuổi).³³

UTMX có thể xuất phát từ hốc mũi hoặc các xoang cạnh mũi, tuy nhiên tần suất u ở các vị trí này là không giống nhau. Trong một nghiên cứu của Zylka và CS (2008) cho thấy u xuất phát từ xoang hàm chiếm 33,3% và có 37,9% ở giai đoạn muộn.³² Nghiên cứu của Kuijpers và CS (2012) trên 3329 bệnh nhân UTBMVMX giai đoạn 1989-2009 thấy rằng vị trí u chủ yếu ở hốc mũi và xoang hàm.⁶ Kết quả nghiên cứu của Katz và CS (2002) về vị trí UTMX cho thấy hầu hết các khối u xuất phát từ xoang hàm và xoang sàng.⁴⁰ Theo Boussen (2006), ung thư xoang trán là cực hiếm chỉ chiếm 0,7% các ung thư mũi xoang.³³

Về typ mô bệnh học (MBH) cũng đã có một số nghiên cứu được công bố trong thời gian gần đây. Theo Katz và CS (2002), trong 78 BN UTMX thì typ UTBMV chiếm nhiều nhất.⁴⁰ Nghiên cứu của Zylka S (2008) cho biết trong tổng số các UTMX, UTBM chiếm 52,9%, ung thư không biểu mô chiếm 42,5%. Trong số các ung thư biểu mô, typ UTBMV chiếm 56,5% và hầu hết ở giai đoạn muộn tại thời điểm chẩn đoán (T3, T4a và T4b).³² Theo Fasunla và CS (2007), UTBMV chiếm 92% tổng số UTBM và u lympho ác tính và chiếm 57% các khối u không biểu mô, hầu hết ở giai đoạn III (79%).²⁹ Thống kê của Boussen (2006) về typ UTMX cho thấy typ UTBMV chiếm 47%, UTBMT chiếm 16%, ung thư liên kết chiếm 14% còn lại là các typ mô học khác.³³ Nghiên cứu của Kuijpers JH và CS (2012) cho thấy typ UTBMV của mũi xoang là hay gặp nhất (48%), tiếp theo là UTBMT (15%) và u hắc tố

ác tính (8%).⁶ Kết quả nghiên cứu của Thorup và CS (2010) thì trong các typ mô học của UTMX, typ UTBMV gặp nhiều nhất (55%).⁵

Về giai đoạn bệnh và thời gian sống thêm của BN UTMX cũng đã có nhiều nghiên cứu được công bố. Theo thống kê của Acheson ED và CS (1972) cho biết tiên lượng của các ung thư mũi xoang trong vài thập niên qua còn xấu dù đã có nhiều tiến bộ về kỹ thuật trong phẫu thuật và xạ trị. Trong nghiên cứu này cho thấy 82% BN được chẩn đoán ở giai đoạn III hoặc IV và tỷ lệ sống thêm 5 năm là 37%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm theo vị trí nguyên phát của u từ mũi, xoang hàm và xoang sàng tương ứng lần lượt là 45%, 38% và 13%.²⁸ Kết quả nghiên cứu về dịch tế học UTMX của Ansa và CS (2013) trên 2553 BN cho thấy tỷ lệ ung thư giai đoạn muộn đã giảm từ 14,7% giai đoạn 1983-1992 xuống 12,4% giai đoạn 1993-2002 và còn 9,5% trong giai đoạn 2003-2009.³⁵

1.1.1.2. Ở Việt Nam

Những nghiên cứu đầy đủ, toàn diện về dịch tế UTMX tại Việt Nam là chưa có, chủ yếu là thống kê tỷ lệ bệnh nhân UTMX đến khám và điều trị tại bệnh viện theo từng giai đoạn và với số lượng bệnh nhân khá khiêm tốn. Theo nghiên cứu của Phan Thanh Dự (2012), trong một nghiên cứu về lâm sàng và tỷ lệ biểu lộ dấu ấn EGFR bằng nhuộm hóa mô miễn dịch, tác giả cho biết trong 32 BN UTMX, bệnh nhân ít tuổi nhất là 28, nhiều tuổi nhất là 83, tuổi trung bình là $57 \pm 11,2$, tỷ lệ BN nam/nữ là 2,2/1.¹⁸ Theo Lê Văn Bích và Nguyễn Mạnh Cường thì tỷ lệ bệnh nhân nam giới chiếm chủ yếu (55,7%).^{15,42} Còn theo Nguyễn Công Thành, số BN nam chiếm 67% và theo Trần Thị Hợp, tỷ lệ BN nam/nữ là 2/1.^{17,43} Phần lớn các BN UTMX trong các nghiên cứu của các tác giả trong nước là nông dân, ít người làm các công việc có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ (bụi gỗ, hóa chất...). Các kết quả nghiên cứu về tỷ lệ người bệnh là nông dân trong các nghiên cứu của Phùng Quang Tuấn, Nguyễn Công Thành, Trần Thị Hợp, Phan Thanh Dự và lần lượt như sau: 60,5%, 60%, 55,7% và 68,7%.^{22,17,43,18} Về giai đoạn bệnh, kết quả nghiên cứu

của Phan Thanh Dự cho thấy hầu hết các bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV). Theo các tác giả Lê Văn Bích, Phạm Khánh Hoà, số bệnh nhân ung thư mũi xoang ở giai đoạn T3, T4 chiếm >80%.¹⁵ Về tỷ lệ các typ mô bệnh học, hầu hết các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô vảy rất cao (>80%).^{17,18}

1.1.2. Một số yếu tố nguy cơ của ung thư mũi xoang

Các nghiên cứu về yếu tố nguy cơ của UTMX đã được thực hiện từ những năm đầu của thế kỷ 20. Các kết quả nghiên cứu đã cho thấy có rất nhiều yếu tố đóng vai trò quan trọng trong việc phát sinh và phát triển UTMX và nếu một người có nhiều yếu tố nguy cơ phối hợp thì khả năng bị UTMX có thể tăng lên theo cấp số nhân. Một số nguy cơ chính đã được nghiên cứu bao gồm:

a. Bụi gỗ: Một số nghiên cứu ở châu Âu cho biết có mối liên quan giữa ung thư mũi xoang với những người làm nghề tiếp xúc với bụi gỗ đã được ghi nhận từ lâu. Theo TCYTTG, tỷ lệ mắc bệnh cao ở những người tiếp xúc với bụi gỗ, đặc biệt là các loại gỗ cứng như gỗ sồi. Các báo cáo đầu tiên được đề cập vào năm 1980⁴¹ đã cung cấp các ước tính về nguy cơ ở những công nhân thường xuyên tiếp xúc với bụi gỗ mắc UTMX tăng từ 3-11 lần so với những người không có yếu tố nguy cơ này. Nghiên cứu của Wei Zheng và CS (1992) về các yếu tố phơi nhiễm nghề nghiệp cho thấy việc tiếp xúc với bụi gỗ và bụi silica được liên quan với sự gia tăng nguy cơ UTMX lên đến 4 lần.⁴⁶ Kết quả nghiên cứu tại Nhật Bản của Fukuda và CS cũng cho thấy những người thợ mộc, thợ nội thất có nguy cơ UTMX tăng 2,9 lần so với những người không tiếp xúc với gỗ, bụi gỗ.⁴⁷ Theo Richard B Hayes và CS cho biết UTBMX tăng 27 lần nếu có tiền sử tiếp xúc kéo dài với bụi gỗ.⁴⁸ Theo kết quả nghiên cứu của Mensi C và CS (2013), trong 60 BN UTMX, có 50% tiếp xúc với bụi gỗ và 30,7% tiếp xúc với bụi da.⁵⁰ Tuy nhiên theo kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước thì cho đến nay chưa tìm thấy mối liên quan giữa UTBM vảy mũi xoang với nghề làm mộc.^{23,25}

b. Formaldehyd: Việc tiếp xúc với formaldehyde trong một số nghề nghiệp (thợ thuộc da, làm giày...) có nguy cơ dẫn đến UTMX. Theo kết quả nghiên cứu của Battista và CS (1995), cho thấy nguy cơ gia mắc UTMX tăng 1,9-25 lần trong công nhân ngành công nghiệp da.⁴⁹ Theo Comba và CS (1992), nguy cơ UTMX tăng 8,1 đến 47,1 lần với những công nhân thuộc da có sử dụng formaldehyd.⁴⁵ Tuy nhiên, theo báo cáo của Thomas L Vaughan và CS lại không tìm thấy mối liên quan giữa việc tiếp xúc formaldehyd với sự gia tăng nguy cơ ung thư mũi xoang.⁵¹

c. Virus sinh u nhú ở người: Virus sinh u nhú ở người (Human Papilloma Virus- HPV) đã được biết đến từ lâu và được coi là nguyên nhân gây ra 99,7% các ung thư biểu mô vảy cổ tử cung, song trong khoảng một thập niên trở lại đây, người ta còn biết tới nó là nguyên nhân gây ra nhiều loại u vùng đầu cổ và đường hô hấp. Các virus này sinh ra các u nhú, nhất là các u nhú đảo ngược (rất hay gặp ở mũi xoang) và là nguyên nhân gây ra các ung thư biểu mô vảy ở vùng này.⁵³ Nghiên cứu của Yashushi và CS (1991) cho thấy trong 26 BN có u nhú đảo ngược ở mũi có 7 BN bị ung thư biểu mô vảy hốc mũi.⁵⁴ Tỷ lệ ung thư liên quan đến HPV ngày càng tăng được quan sát thấy rõ ràng nhất ở những người không hút thuốc.³⁸ Một số tác giả cho rằng nhóm HPV nguy cơ gây ung thư cao làm tăng các nhiễm sắc thể bất thường và gây lệch bội lẻ trong tế bào, lập mã các gen gây ung thư (E6,E7) phản ứng đặc biệt với các protein tế bào (p53, Rb) tác động lên vai trò chỉnh sửa phát triển tế bào và kích thích u phát triển. Nhiều nghiên cứu đưa ra cơ chế gây ung thư của HPV là do HPV có vai trò chính của việc không kích hoạt P53, Rb và gián đoạn kiểm soát chu kì tế bào.^{55,56} Theo Nguyễn Quang Trung thì U nhú đảo ngược có thể nhiễm týp HPV thuộc nhóm nguy cơ ung thư cao nhiều nhất là týp 16 và có thể tiến triển thành ung thư.³⁶

d. Thuốc lá: Nghiên cứu của Brinton và CS (1984) cho thấy nguy cơ UTMX tăng lên từ 2-3 lần ở những người nghiện rượu và hút thuốc lá nhiều.⁵² Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Dulguerov và CS (2006), các tác giả cho rằng thuốc lá là nguyên nhân quan trọng gây UTMX.⁵⁷ Zhang và CS (2015) cho thấy rượu và thuốc lá làm gia tăng tỷ lệ mắc UTBM đầu cổ, trong đó thuốc lá có nguy cơ mắc ung thư cao hơn so với rượu.³⁷

e. Đột biến gen: Những nghiên cứu về nguy cơ UTMX do gen không nhiều. Một vài nghiên cứu cho thấy khoảng 10-15% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến mũi xoang có đột biến gen K - RAS hoặc H-RAS, khoảng từ 18-44% các trường hợp có sự thay đổi của gen P53. Một số trường hợp có sự chuyển đoạn của gen 17p13 và 9q21.^{58,59}

f. Một số yếu tố khác: Nhiều nghiên cứu cho thấy bên cạnh các yếu tố nguy cơ như tiếp xúc bụi gỗ, bụi da, formaldehyde, rượu, thuốc lá... thì một số yếu tố khác cũng có thể là nguyên nhân gây UTMX. Những BN có tiền sử tiếp xúc với một số tác nhân hóa học (crôm, hợp chất niken, rượu isopropylic, khí mù tạt...), ô nhiễm không khí (khói, bụi), viêm mũi xoang mạn tính, polyp mũi có nguy cơ gia tăng khả năng mắc UTMX.⁴⁴⁻⁴⁸

1.2. SƠ LƯỢC VỀ GIẢI PHẪU VÀ CHỨC NĂNG MŨI XOANG

1.2.1. Giải phẫu mũi xoang

1.2.1.1. Hốc mũi

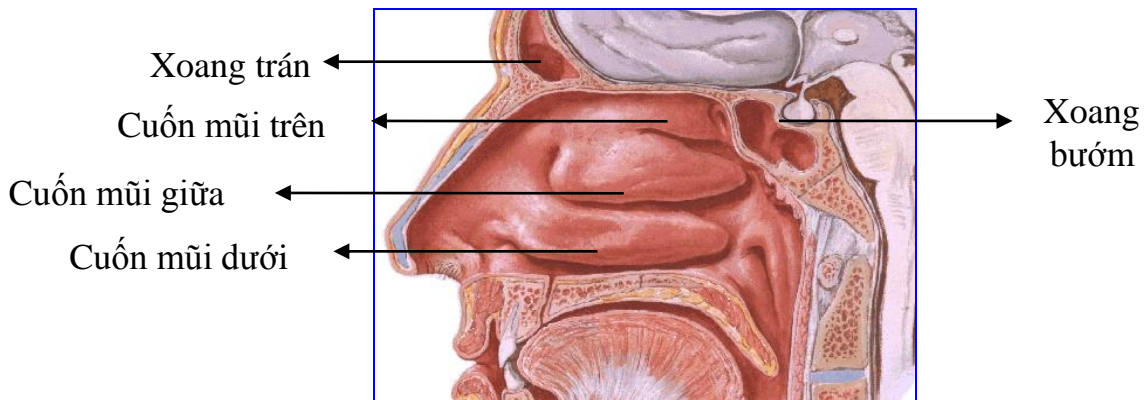
Hốc mũi là một khoang không đều nằm giữa trần của miệng và nền sọ, được phân chia bởi một vách xương-sụn nằm gần đường giữa. Hốc mũi thông với các xoang trán, sàng, hàm và bướm. Hai lỗ mũi sau hình bầu dục được ngăn cách bởi bờ sau của xương lá mía, mỗi lỗ được giới hạn ở dưới bởi mảnh ngang của xương khẩu cái, ở trên bởi xương bướm và ở ngoài bởi mảnh trong mỏm chân bướm. Hốc mũi bao gồm 2 thành, một trần và 1 sàn.^{60,62}

- Trần hốc mũi hay nền sọ cấu tạo bởi mảnh sàng ở phía trong và xương trán ở phía ngoài. Phần xương trán này chính là trần các xoang sàng trước.

- Thành dưới là nền hay sàn hốc mũi, cấu tạo bởi mỏm khẩu cái xương hàm trên ở 2/3 trước và mảnh ngang xương khẩu cái ở 1/3 sau.⁶³

- Thành trong của hốc mũi là vách ngăn chia đôi hốc mũi. Vách nằm giữa trần và sàn và là một lá xương mỏng với một chỗ khuyết rộng ở phía trước được lấp đầy bởi sụn vách mũi.

- Thành ngoài: Là thành quan trọng và có cấu trúc phức tạp nhất. Thành ngoài của hốc mũi có ba cuộn mũi trên, giữa và dưới kích thước không đều nhau.



Hình 1.1: Thành ngoài hốc mũi⁶¹

• **Các xương cuộn:**

- Xương cuộn mũi trên là một phần của xương sàng. Mảnh nền của cuộn mũi trên ngăn cách xoang sàng sau và xoang bướm.

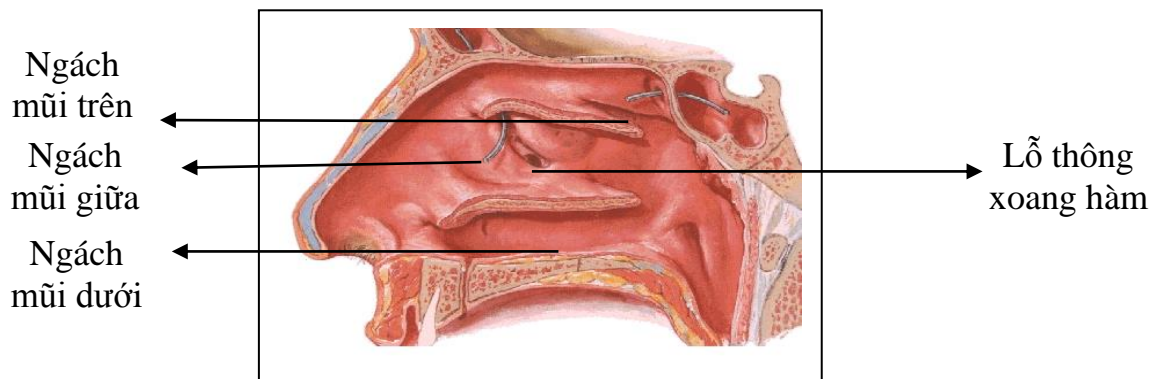
- Xương cuộn mũi giữa: Phía trước cuộn giữa gắn với mái trán sàng ở cao qua rãnh đứng, ngay giữa chỗ tiếp nối giữa mảnh sàng và phần ngang xương trán. Phía sau tiếp liền với khối mê đạo sàng và hố bướm - khẩu cái. Mảnh nền của cuộn giữa bám vào khối bên xương sàng là vách phân cách hai hệ thống xoang sàng trước và sau.

- Xương cuộn mũi dưới là một xương độc lập, dài khoảng 4 cm, nằm dọc theo chiều trước - sau.

Tương ứng với mỗi cuộn mũi là một ngách mũi⁶¹

- **Các ngách mũi:**

- Ngách mũi trên: Có lỗ thông của các xoang sàng sau đổ vào.
- Ngách mũi giữa: Trong ngách này có vùng giải phẫu rất quan trọng là phức hợp lỗ ngách. Nó là con đường chung cuối cùng cho sự dẫn lưu các dịch tiết từ các xoang hàm, xoang trán, các xoang sàng trước vào ngách mũi giữa.⁶¹



Hình 1.2: Các ngách mũi (đã cắt bỏ cuốn mũi)⁶¹

- Ngách mũi dưới: Có ống lệ ty đổ vào.

1.2.1.2. Các xoang cạnh mũi

Các xoang cạnh mũi gồm: Xoang trán, sàng, bướm và hàm, được chứa trong các xương cùng tên. Tất cả các xoang mở vào thành bên của ổ mũi bằng những lỗ nhỏ gọi là lỗ thông xoang.^{64,65}

- **Xoang hàm**

Là xoang lớn nhất và nằm trong thân xương hàm trên. Nó có hình tháp cụt và các thành: trên (trần), trước và sau của nó lần lượt tương ứng với mặt ổ mắt, mặt trước và mặt dưới thái dương của xương hàm trên. Nền của xoang hướng vào trong và tạo nên phần lớn thành ngoài ổ mũi. Lỗ thông xoang mở vào ngách mũi giữa, thường tại phần giữa của khe bán nguyệt.^{64,65}

- **Xoang trán**

Hai xoang trán, ở vị trí sau các cung mày, nằm giữa các bản ngoài và trong của xương trán. ⁶⁵ Lỗ của mỗi xoang trán thường mở vào phần trước của ngách mũi giữa tương ứng tại phếu sàng bởi ống mũi trán. ⁶⁶

- **Xoang sàng** ^{65,67}

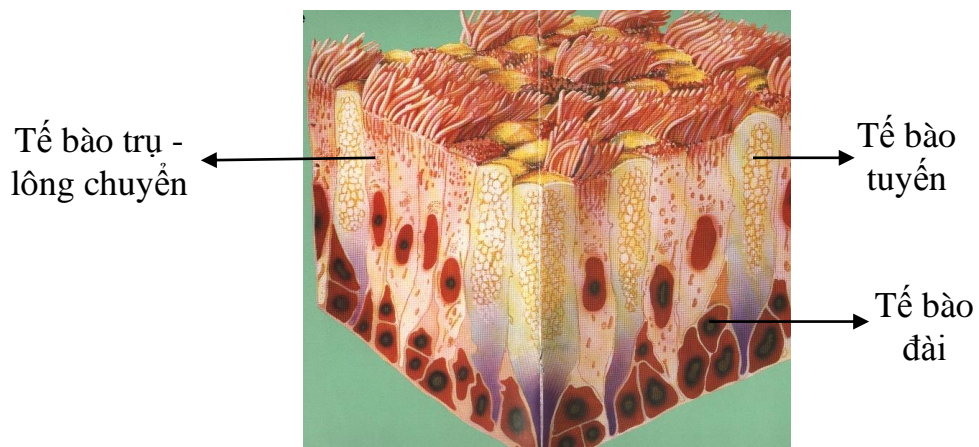
Các xoang sàng là những khoang nhỏ, thành mỏng nằm trong mê đạo sàng, được giới hạn bởi các xương trán, hàm trên, lệ, bướm và khẩu cái. Chúng biến đổi từ 3 xoang lớn đến 18 xoang nhỏ ở mỗi bên và các lỗ đổ vào ổ mũi của chúng cũng rất biến đổi về vị trí. Xoang sàng chia làm 2 nhóm: nhóm sàng trước và nhóm sàng sau:.

- **Xoang bướm**

Hai xoang bướm nằm sau phần trên của ổ mũi, trong thân của xương bướm. Lúc mới sinh, các xoang chỉ là những khoang nhỏ, và sự phát triển của chúng chỉ hoàn chỉnh sau tuổi dậy thì. ^{65,66}

1.2.2. Chức năng mũi xoang

Do giải phẫu đại thể và vi thể bản thân có chứa những chức năng đặc hiệu. Khi phối hợp với nhau có tác dụng gia tăng khả năng bảo vệ đường hô hấp dưới. Điều hoà kích thước đường thở, lọc bụi, làm ẩm, làm ấm không khí và khứu giác. ^{65,68}



Hình 1.3: Cấu tạo niêm mạc mũi xoang ⁶²

1.2.2.1. Chức năng hô hấp

Là chức năng cơ bản của mũi xoang. Ở thì hít vào, không khí tập trung ở đầu cuốn dưới và giữa, tạo thành luồng khí đi dọc hành lang của các vách cuốn, một phần nhỏ không khí lướt qua khe khứu. Ở thì thở ra, đuôi cuốn cũng tạo ra các luồng khí khi chúng đi qua vách cuốn mũi. ^{62,69}

1.2.2.2. Chức năng bảo vệ

Chức năng bảo vệ bao gồm:

- *Chức năng làm sạch*: Mũi có chức năng lọc khí để làm sạch khí thở hít vào tới mức tối đa bảo vệ cho cơ thể, cho đường hô hấp dưới. ^{62,68}

- *Bắt giữ*: Một phần bụi bị lông mũi bắt giữ ngay tại cửa mũi và đẩy ra cửa mũi trước. Các hạt có kích thước nhỏ hơn 5 μm khi luồng khí chạm vào các cuốn mũi thì đổi hướng và chuyển động rối, tiếp xúc với lông nhày phủ trên niêm mạc mũi, 95% các hạt này bị giữ lại trong lớp nhày này. ⁶⁹

- *Trung hòa các hóa chất*: Các hóa chất luôn có trong không khí bị lớp nhày chứa rất nhiều mucin có phân tử lượng lớn bắt giữ. Dưới lớp nhày là lớp dịch, nhờ có sự luân chuyển giữa 2 lớp này nên các hóa chất sẽ được trung hòa trong lớp dịch để trở nên vô hại.

- *Điều hòa pH*: Tùy theo nồng độ kiềm toan của khí hít vào, tạo phản ứng nhạy cảm của lớp dịch nhày: chuyển dạng nhày sang dịch hay ngược lại nên làm thay đổi nhanh chóng độ pH để trở về pH=7.

- *Vô hiệu hóa virus, vi khuẩn*: Nhờ lớp dịch nhày chứa nhiều globulin miễn dịch nên nó có khả năng vô hiệu hóa các virus hay vi khuẩn bị bắt giữ lại và trung hòa các độc tố của chúng. ⁷⁰

- *Chức năng làm ấm*: ^{70,71}

Trong niêm mạc mũi xoang có hệ thống mao mạch rất phong phú và nhạy cảm, do thần kinh giao cảm chi phối. Khi không khí lạnh được hít vào

hốc mũi, các mao mạch này sẽ giãn nở rộng ra làm tăng lượng máu đến mũi để sưởi ấm không khí trước khi vào phổi.

- *Chức năng làm ẩm*: Sự làm ẩm không khí vào phổi đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì hoạt động bình thường của bộ máy hô hấp, đặc biệt là đảm bảo cho hoạt động của hệ thống lông nhày đường hô hấp dưới. ^{62,70}

1.2.2.3. Chức năng dẫn lưu

Sự dẫn lưu của mũi xoang là quan trọng nhất đảm nhận chức năng sinh lý của mũi xoang, sự dẫn lưu này rất phức tạp dựa trên cấu trúc giải phẫu và cấu trúc mô học của niêm mạc mũi xoang, nó chịu nhiều tác động từ các tác nhân dẫn đến thay đổi quá trình dẫn lưu này. ⁶²

Luồng khí thở qua mũi cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc vận chuyển niêm dịch vì áp lực thở cũng tạo ra sức hút do sự hình thành áp lực âm vùng phức hợp lỗ ngách, mà áp lực này giúp cho sự vận chuyển niêm dịch dễ dàng từ trong xoang ra. ^{62,71}

Dẫn lưu dịch của các xoang: Niêm dịch trong các xoang được dẫn lưu theo nhiều cách khác nhau tùy theo xoang tuy nhiên niêm dịch được dẫn đến cùng một đích là các lỗ thông mũi xoang. Nhóm xoang trước niêm dịch đổ vào ngách mũi giữa sau khi đi qua vùng phức hợp lỗ ngách. Nhóm xoang sàng sau đổ vào khe trên và xoang bướm đổ vào ngách sàng bướm. ⁶²

1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ VẢY MŨI XOANG

Ung thư vùng mũi xoang được chia thành 2 nhóm dựa vào nguồn gốc tế bào u: U biểu mô và u không biểu mô. Trong nhóm u biểu mô bao gồm: Ung thư biểu mô vảy và các biến thể của nó, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô dạng tuyến nang, ung thư typ tuyến nước bọt, ung thư dạng biểu mô lympho, u thần kinh nội tiết và ung thư không biệt hóa. Tùy từng thời điểm khác nhau trong quá khứ, các phân loại mô học khác nhau đã được sử dụng.

Tuy nhiên, có một điểm không thay đổi trong các phân loại từ đầu tiên đến nay đó là sự hiện diện của typ UTBMV và UTBMT, trong đó typ UTBMV thường chiếm nhiều nhất và đây cũng chính là một lý do vì sao UTBMV lại được nghiên cứu nhiều hơn tất cả các typ mô học khác của UTMX. Bên cạnh đó vấn đề quan trọng bậc nhất hiện nay đó là typ ung thư chúng ta có thể tiến hành điều trị nhắm trúng đích có hiệu quả nhất.^{41,50,55} Harvey và CS (2013) cho rằng ngoài việc chẩn đoán lâm sàng thì chẩn đoán MBH chính xác là rất quan trọng với các trường hợp UTBMV mũi xoang bên cạnh đó yêu cầu bắt buộc phải chụp CT để xác định tính chất xâm lấn và giúp cho điều trị đa mô thức đạt hiệu quả cao.⁷² Theo Jacob G. Eide và CS thì ngoài MBH còn cần làm thêm các kỹ thuật sinh học phân tử để xác định bệnh một cách chính xác nhất.⁷³

1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng

Thông thường, các bệnh nhân UTMX nói chung và UTBMV nói riêng được phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn vì hầu hết các triệu chứng ở giai đoạn đầu do UTMX gây ra thường không đặc hiệu. Tuy nhiên một vấn đề cần lưu ý là do tỷ lệ UTMX thường gặp nhiều ở nam hơn nữ giới, vì vậy khi đứng trước một bệnh nhân nam giới đặc biệt là có tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ (hút thuốc, tiếp xúc hóa chất) mà có các triệu chứng về mũi xoang kéo dài thì vấn đề chẩn đoán UTMX cần sớm được đặt ra.

1.3.1.1. Triệu chứng cơ năng

* Giai đoạn đầu thường có các biểu hiện của các bệnh lý viêm mũi xoang thông thường như: Ngạt nhẹ một bên mũi, chảy mũi, đôi khi cảm giác đau đầu nhẹ hay đau vùng sọ mặt... về sau các triệu chứng thường rõ rệt hơn.

* Khi khối u phát triển đến một kích thước đáng kể hoặc đã mở rộng qua giới hạn xương của vùng mũi xoang, thâm nhiễm các cấu trúc lân cận, khi đó bệnh có xu hướng biểu hiện ở giai đoạn tiến triển thì ngoài triệu chứng của mũi xoang còn có biểu hiện ở các cơ quan lân cận.⁷⁴

- **Triệu chứng mũi xoang:** Biểu hiện ngạt tắc mũi một bên, ngạt từ từ tăng dần đến ngạt hoàn toàn, chảy mũi nhầy lẫn mủ hay máu, chảy máu mũi, rối loạn ngửi từ giảm ngửi đến mất ngửi hoàn toàn.

- **Triệu chứng mắt:** Chảy nước mắt, song thị, giảm hoặc mất thị lực.

- **Triệu chứng biến dạng:** Sung nề, đẩy phồng vùng má, rãnh mũi bị giãn rộng, mất đối xứng trên khuôn mặt. Mức độ biến dạng tùy thuộc vào độ lan rộng của khối u.

- **Triệu chứng Răng Hàm Mặt:** Tê răng hàm trên, đau nhức răng hàm trên, lung lay răng. Khi khối u mở rộng, xâm lấn cơ chân bướm, hố dưới thái dương gây ra cứng hoặc khít hàm.

- **Triệu chứng thần kinh:** Tê bì vùng da mặt, đau đầu, hay các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ.

- **Triệu chứng về tai:** Khi khối u mở rộng về phía vòm mũi họng gây tắc nghẽn vòi nhĩ làm ù tai, giảm thính lực. Các dấu hiệu này rất quan trọng vì nếu khối u xâm lấn vòm mũi họng sẽ rất khó khăn cho phẫu thuật lấy toàn bộ khối u.

1.3.1.2. Triệu chứng thực thể

* Thăm khám bằng nội soi:

- Giai đoạn đầu có thể thấy: Khối sùi nhỏ hoặc polyp có chân bám ở khe giữa, khe trên hay vách ngăn ...

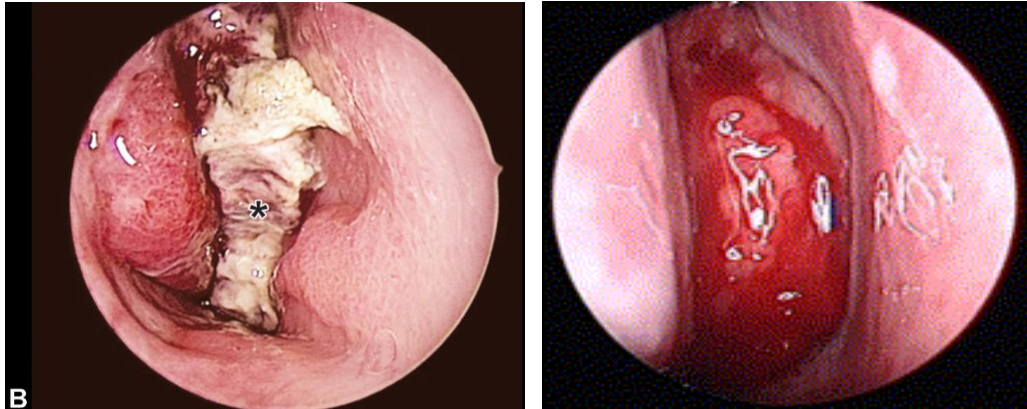
- Giai đoạn sau khi khối u đã lan rộng có thể chiếm toàn bộ hốc mũi. Nếu khối u xoang hàm thường thấy vách mũi xoang bị đẩy dồn vào trong làm hẹp hốc mũi.²¹

+ Đặc điểm khối u thường mủn nát, bề mặt loét hay hoại tử, có giả mạc bám, khi chạm vào dễ chảy máu.

+ Một số trường hợp tổ chức u phát triển ra cửa mũi sau hoặc có thể lan vào vòm họng.

+ Loại hình thái khác có thể gặp là tổn thương có dạng giống polyp, màu hồng, trơn đều bám chặt vào xương giống như một tổ chức viêm mạn tính.

+ Có thể thấy hiện tượng ứ đọng dịch nhầy hoặc mủ trong hốc mũi.



Hình 1.4: Khối u sùi loét giả mạc bám ⁷⁶ **Hình 1.5: Khối u dạng polyp** ⁷⁶

* Ngoài ra còn thấy một số dấu hiệu của các cơ quan lân cận:

- Răng hàm mặt: Mất rãnh mũi má, huyết răng sùi loét, phòng rãnh lợi môi, sùi phòng hàm ếch...

- Mắt: Sưng nề bờ mi, phù nề kết mạc, viêm mủ túi lệ, đầy góc trong hốc mắt, nhãn cầu bị đẩy lùi ...

- Thần kinh: Khi khối u đã lan rộng và xâm lấn có thể gây liệt các dây thần kinh sọ, rò dịch não tủy, đây là biểu hiện bệnh giai đoạn muộn và tiên lượng rất xấu.

* Hạch cổ: Thường xuất hiện ở giai đoạn muộn. ^{16,22}

1.3.2. Chẩn đoán hình ảnh

1.3.2.1. Chụp Xquang

Các phim chụp xquang cổ điển như: Blondeau, Hirtz hiện nay rất ít sử dụng vì ít có giá trị. ^{18,44}

+ **Phim Blondeau:**

- Có đám mờ đậm lan toả trong xoang hàm, khi u xâm lấn vào hốc mũi thấy hình ảnh mờ đặc hốc mũi.

- Các thành xoang bị mờ, mất nét do thâm nhiễm u. Thành xoang bị phá hủy do u xâm lấn, hay gặp nhất là vách mũi xoang, sàn ổ mắt, thành ngoài.

+ **Phim Hirtz**: Có thể thấy sàng trước và sàng sau mờ hoặc giãn rộng sang bên, vùng cánh bướm và các nét xương bên tổn thương mờ không rõ nét như bên kia.

1.3.2.2. Chụp Cắt lớp vi tính

* Cắt lớp vi tính là phương tiện chẩn đoán hình ảnh quan trọng nhằm xác định vị trí, kích thước, mật độ khối u, mức độ phá hủy xương. CLVT có tiêm thuốc cản quang thì dễ đánh giá kích thước, mức độ xâm lấn của khối u hơn.

* Phim CLVT gồm 2 tư thế chính: Axial và Coronal, ngoài ra với phim chụp CLVT bởi các máy chụp đa dãy đầu dò, ta còn có thể nghiên cứu thêm các lát dựng cắt đứng dọc (Sagital).

* CLVT mũi xoang nên lấy hai loại cửa sổ: Cửa sổ xương rất có giá trị đánh giá sự khu trú của tổn thương và phá hủy xương, cửa sổ nhu mô cho phép quan sát tổn thương phần mềm.

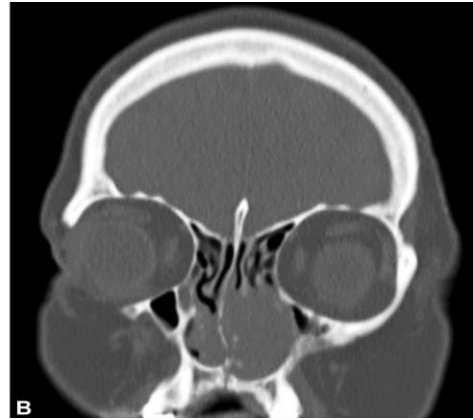
* Hình ảnh chụp CLVT của ung thư mũi xoang.^{44,75}

Tổn thương là khối có tỷ trọng phần mềm vùng mũi xoang ranh giới không rõ, kèm theo có hình ảnh phá huỷ thành xoang. Tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch giúp đánh giá tình trạng mạch máu và tính chất ngấm thuốc, mức độ xâm lấn của u sang các cơ quan lân cận như: hốc mắt, hố chân bướm, lỗ mũi sau, vòm họng, đặc biệt có giá trị trong chẩn đoán u xâm lấn nội sọ, giúp sơ bộ chẩn đoán phân biệt, gợi ý cho làm xét nghiệm giải phẫu bệnh.

- Khối u nhỏ: Trên phim chụp CLVT tại thì tiêm thuốc cản quang có thể thấy sự khác nhau giữa niêm mạc bị thâm nhiễm hay dày niêm mạc xoang khu trú.



Hình 1.6: Hình ảnh CLVT của ung thư mũi xoang tư thế Axial⁷⁶



Hình 1.7: Hình ảnh CLVT của ung thư mũi xoang tư thế Coronal⁷⁶

- Khối u lớn:

+ U thâm nhiễm niêm mạc xoang, phá huỷ cấu trúc xương thành xoang làm biến dạng xoang và u xâm lấn vào các tổ chức lân cận. U xoang hàm phát triển ra phía sau vào lỗ mũi sau - vòm họng, hố chân bướm hàm và hố dưới thái dương, khối u được nhận thấy như là một khối xâm lấn làm lớp mỡ bao bọc giữa các cơ bị mất do sự lan tràn của các tế bào có tỷ trọng cao hơn mỡ trên cửa sổ mỡ, u phá huỷ mảnh chân bướm hàm. U mũi xoang xâm lấn vào nền sọ xuyên qua trần sàng, mảnh sàng lúc đó sẽ có hình ảnh đầy phòng hoặc khuyết xương tại trần sàng, u có thể xâm lấn vào thùy trán, hình ảnh nhu mô não bị xâm lấn ngấm thuốc cản quang mạnh hơn vùng nhu mô não không bị tổn thương ở xung quanh. U mũi xoang xâm lấn phá huỷ xương giấy hoặc rãnh dưới hốc mắt, sàn hốc mắt xâm lấn vào hốc mắt, hình ảnh khối tỷ trọng mô mềm lan vào chiếm chỗ, thâm nhiễm các thành phần trong hốc mắt như: thần kinh thị giác, cơ vận nhãn, đẩy lùi mắt.

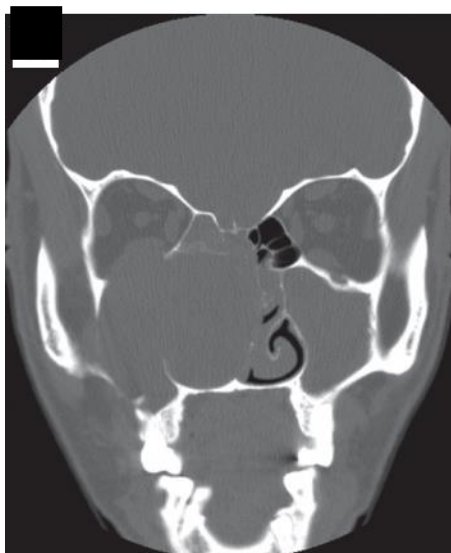
+ Giá trị của chụp CLVT ở giai đoạn này là đánh giá chính xác sự lan tràn của u để phân loại giai đoạn bệnh, giúp các nhà lâm sàng tiên lượng bệnh và đưa ra kế hoạch điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân.

1.3.2.3. Chụp Cộng hưởng từ

- Sự kết hợp giữa CLVT và cộng hưởng từ (CHT) là cần thiết, đặc biệt trong các trường hợp khối u đã lan rộng, khi đó CLVT được sử dụng để đánh giá sự ảnh hưởng của khối u với các xương liền kề còn CHT đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá sự xâm lấn của khối u sang các tổ chức như: Dây thần kinh, nền sọ, hốc mắt và nội sọ.

- 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 CHT chiếm ưu thế hơn nhiều kỹ thuật khác trong chẩn đoán UTMX (Đặc biệt khi ở giai đoạn muộn).

- Một trong những khó khăn trong việc xác định sự lan tràn của u là sự cùng tồn tại của tổn thương viêm, chụp CHT có ưu điểm vượt trội hơn CLVT trong việc phân biệt giữa khối u và tổn thương viêm lân cận. Hàm lượng nước cao hơn do xuất tiết của phản ứng viêm niêm mạc sẽ chuyển đổi thành tăng tín hiệu trên T2W, trong khi các khối u do mật độ tế bào dày đặc và lượng nước nội bào và khoảng gian bào ít nên chúng thường có hình ảnh trung gian trên T2W. ⁹



Hình 1.8: Chụp CLVT thấy vùng phá hủy rộng ở xoang hàm phải, lan vào hốc mũi⁹



Hình 1.9: Hình ảnh MRI làm rõ thành phần mô mềm của vùng tổn thương⁹

1.3.3. Chẩn đoán mô bệnh học

Chẩn đoán MBH không chỉ có ý nghĩa của chẩn đoán xác định mà còn có ý nghĩa tiên lượng thông qua các typ và/hoặc thứ typ hay biến thể của u đồng thời giúp các nhà lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Đặc biệt trong việc điều trị đích cho riêng typ UTBMV. Đã có nhiều phân loại mô bệnh học các ung thư mũi xoang được công bố trên y văn và TCYTTC, trong các bảng phân loại này, phân loại mô học năm 2017 được coi là cập nhật nhất, được ứng dụng rộng rãi trên phạm vi toàn cầu. Theo phân loại này cho thấy typ UTBMV chiếm khoảng 80% tất cả các u ác tính phát sinh trong hốc mũi và các xoang cạnh mũi, trong đó khoảng 70% xuất phát từ xoang hàm, 12% trong hốc mũi, phần còn lại là tiền đình mũi và các xoang còn lại.¹

Bảng 1.1: Phân loại mô bệnh học các ung thư biểu mô mũi xoang của TCYTTC năm 2017.¹

Typ MBH	Tên tiếng Anh	Mã ICD
UTBMV sừng hóa	Keratinizing squamous cell carcinoma	8071/3
UTBMV không sừng hóa	Non-keratinizing squamous cell carcinoma	8072/3
UTBMV tế bào hình thoi	Spindle cell squamous cell carcinoma	8074/3
UTBM dạng biểu mô lympho	Lymphoepithelial carcinoma	8082/3
UTBM mũi xoang không biệt hóa	Sinonasal undifferentiated carcinoma	8020/3
UTBM NUT	NUT carcinoma	8023/3
UTBM thần kinh nội tiết	Neuroendocrine carcinomas	
UTTKNTTB nhỏ	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
UTTKNTTB lớn	Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
UTBM tuyến	Adenocarcinomas	
UTBMT typ ruột	Intestinal-type adenocarcinoma	8144/3
UTBMT không phải typ ruột	Non-intestinal-type adenocarcinoma	8140/3

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng

Phân loại theo uỷ ban ung thư Mỹ (AJCC 2010).⁷⁵

* **Khối u nguyên phát**

- Tx: Khối u nguyên phát không thể đánh giá được.
- T0: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát.
- Tis: Ung thư tại chỗ.

• **Xoang hàm**

- T1: Khối u giới hạn niêm mạc xoang hàm không có ăn mòn hoặc phá hủy xương.

- T2: Khối u gây ra ăn mòn xương hoặc tiêu huỷ kể cả phần mở rộng vào khẩu cái cứng và / hoặc ngách mũi giữa, chưa lan vào thành sau xoang hàm và mảnh chân bướm.

- T3: Khối u xâm lấn bất kỳ thành phần nào sau đây: xương của thành sau xoang hàm, mô dưới da, sàn hoặc thành trong ổ mắt, hố chân bướm, xoang sàng.

- T4a: Khối u tại chỗ tiến triển vừa.

Khối u xâm lấn các thành phần phía trước ổ mắt, da vùng má, mảnh chân bướm, hố dưới thái dương, mảnh sàng, xoang bướm hoặc xoang trán.

- T4b: Khối u tại chỗ rất tiến triển.

Khối u xâm lấn bất kỳ thành phần nào sau đây: đỉnh ổ mắt, màng não cứng, não, hố sọ giữa, dây thần kinh sọ trừ nhánh hàm trên của dây thần kinh sinh ba (V2), vòm họng hoặc nền sọ.

• **Hốc mũi và xoang sàng**

- T1: Khối u giới hạn ở bất kỳ một vùng nào, có hoặc không có phá hủy xương.

- T2: Khối u xâm lấn hai vị trí trong một khu vực duy nhất hoặc mở rộng xâm lấn một khu vực lân cận trong phức hợp mũi sàng, có hoặc không có xâm lấn xương.

- T3: Khối u phát triển đến xâm lấn vào thành trong hoặc sàn ổ mắt, xoang hàm, khẩu cái, hoặc mảnh sàng.

- T4a: Khối u tại chỗ tiến triển vừa.

Khối u xâm lấn các thành phần phía trước ổ mắt, da vùng má, mảnh chân bướm, hố dưới thái dương, mảnh sàng, xoang bướm hoặc xoang trán.

- T4b: Khối u tại chỗ rất tiến triển.

Khối u xâm lấn bất kỳ thành phần nào sau đây: đỉnh ổ mắt, màng não cứng, não, hố sọ giữa, dây thần kinh sọ trừ nhánh hàm trên của dây thần kinh sinh ba (V2), vòm họng hoặc nền sọ.

* Hạch vùng

- Nx: Các hạch bạch huyết tại chỗ không đánh giá được.

- N0: Không có di căn hạch.

- N1: Di căn hạch cùng bên duy nhất, kích thước ≤ 3 cm

- N2: Di căn hạch cùng bên duy nhất, kích thước > 3 cm nhưng ≤ 6 cm, hoặc nhiều hạch bạch huyết cùng bên kích thước ≤ 6 cm, hoặc hạch bạch huyết cả hai bên hoặc đối bên kích thước ≤ 6 cm.

+ N2a: Di căn hạch cùng bên duy nhất, kích thước > 3 cm nhưng ≤ 6 cm.

+ N2b: Di căn nhiều hạch bạch huyết cùng bên, kích thước ≤ 6 cm.

+ N2c: Di căn hạch bạch huyết hai bên hoặc đối bên, kích thước ≤ 6 cm.

- N3: Di căn trong một hạch bạch huyết, kích thước > 6 cm.

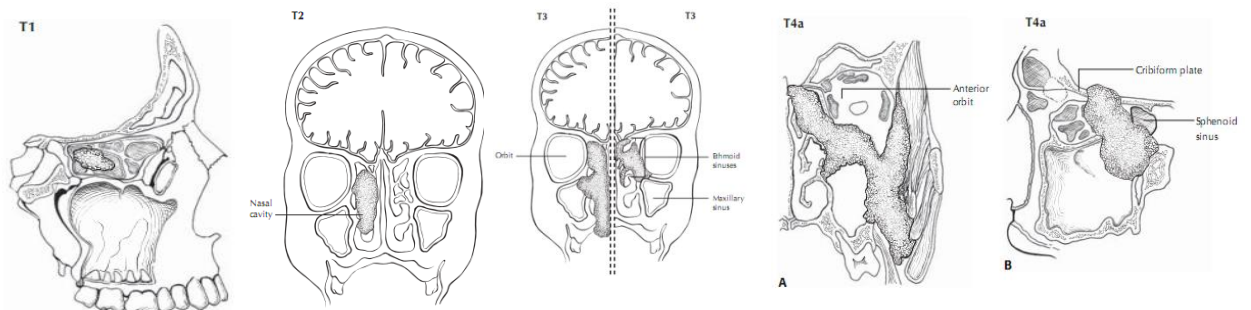
* Di căn xa

- M0: Không có di căn xa.

- M1: Có di căn xa.

❖ *Phân loại giai đoạn ung thư mũi xoang theo AJCC 2010*⁷⁵

Giai đoạn	T	N	M
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn II	T2	N0	M0
Giai đoạn III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Giai đoạn IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Giai đoạn IVB	T4b	N _{Bất kỳ}	M0
	T _{Bất kỳ}	N3	M0
Giai đoạn IVC	T _{Bất kỳ}	N _{Bất kỳ}	M1



Hình 1.10: Minh họa các giai đoạn của u⁷⁷

1.4. MỘT SỐ DẤU ẤN SINH HỌC LIÊN QUAN TIÊN LƯỢNG VÀ ĐIỀU TRỊ

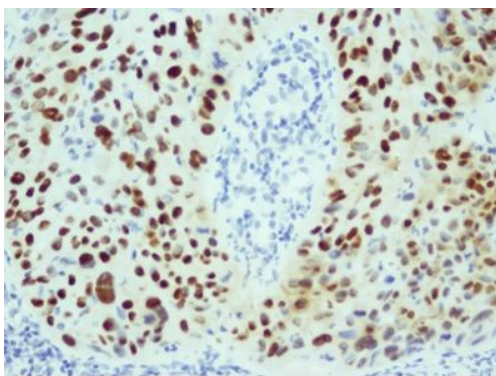
1.4.1. Gen *P53*:

Gen *p53* có trọng lượng 53KDa, nằm ở cánh ngắn NST số 17. Gen này mã hoá tổng hợp protein có trọng lượng phân tử 53KDa, gọi tắt là p53. Protein này có ở trong nhân của mọi tế bào với lượng rất ít (khi không bị đột biến, lượng p53 trong nhân tế bào ít đến mức không thể phát hiện được bằng nhuộm HMMD). Gen *p53* được coi là có vai trò điều hoà gen phân chia tế bào, kiểm tra sự phân chia tế bào và tham gia mở đầu hiện tượng chết tế bào theo chương trình.⁷⁸ Khi DNA của tế bào bị tổn thương, protein P53 sẽ ngăn cản tế bào không phân chia để có thời gian tế bào sửa chữa DNA hoặc khi không sửa chữa được thì thúc đẩy tế bào chết theo chương trình. Những tế bào UT phân chia liên tục và không có hiện tượng chết theo chương trình và người ta cho rằng gen *p53* đã bị đột biến nên protein do gen này sản xuất ra không còn thực hiện được chức năng vốn có của nó, không kiểm tra được sự phân chia tế bào một cách bình thường. Gen *p53* cũng bị ức chế bởi biến dị điểm. Bình thường nó có thể bị ức chế bởi sự hình thành phức hợp với protein tế bào hay bởi proteolysis. P53 có thể liên kết với các protein khác nhau của virus hình thành phức hợp không hoạt động và do vậy virus áp chế p53 và sinh UT (Oncoprotein (E6) được sản xuất bởi HPV khi kết hợp làm thoái hoá p53). Tuy nhiên sự xác định đột biến của gen này không đơn giản vì nó có tới 23.000 nucleotid, mà 90% sự đột biến chỉ xảy ra ở một chuỗi nucleotid.^{79,80} Như vậy phải phân tích toàn bộ gen mới có thể xác định được đột biến, đây là một công việc không hề đơn giản và tốn kém. Trong thực tế, người ta phát hiện protein của gen này bằng cách đơn giản hơn. Khi gen này đột biến thì một protein p53 bất thường được gen này mã hoá tổng hợp. Protein p53 bất thường này có thời gian bán huỷ dài hơn protein p53 bình thường. Vì vậy nó

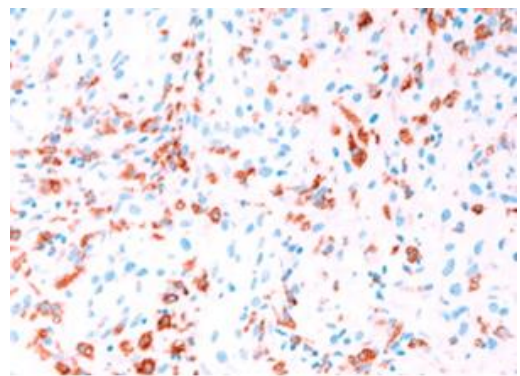
được tích lũy ở trong nhân tế bào với số lượng đủ lớn để có thể phát hiện bằng kỹ thuật hoá mô miễn dịch. Đồng thời khi protein p53 bất thường có hàm lượng cao trong tế bào thì cũng xuất hiện kháng thể chống lại nó và người ta có thể phát hiện bằng huyết thanh kháng protein p53.⁸⁰ Thậm chí kháng thể p53 xuất hiện sớm hơn khi nồng độ CEA còn ở ngưỡng bình thường và khi các phương pháp chẩn đoán hình ảnh chưa phát hiện được khối u, do vậy đây còn được coi là phương pháp phát hiện sớm UT vì sự thay đổi p53 diễn ra ở >50% số UT ở người.

1.4.2. Ki-67 (Kháng nguyên nhân tế bào)

Ki67 là một kháng nguyên nằm trong nhân tế bào, hiện diện ở kỳ hoạt động của các tế bào (G1, S, G2 phân bào). Ki67 liên quan mật thiết với hình thái tăng trưởng tế bào, đặc biệt là chỉ số nhân chia. Sự bộc lộ mạnh của Ki67 cho thấy một tiên lượng tồi, điều trị ít hiệu quả, nhất là khả năng đáp ứng xạ trị.⁸⁰ Nhiều công trình cũng đã nghiên cứu sự bộc lộ của Ki-67 trong các UTBMV đầu cổ và đều nhất trí cho rằng, tiên lượng xấu luôn đi cùng với sự bộc lộ cao của dấu ấn này.^{81,82}



**Hình 1.11: Bộc lộ Ki67 ở UTBMV
hốc mũi x 100.⁸¹**

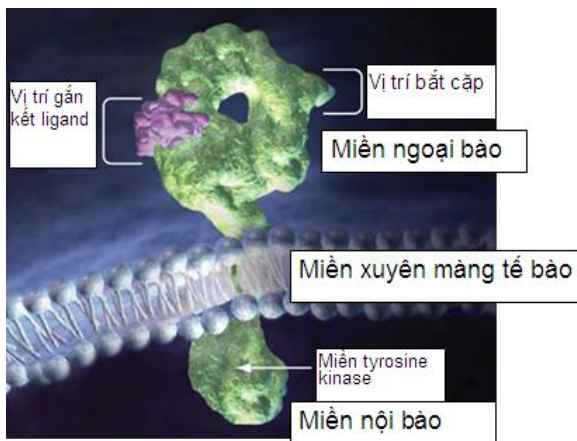


**Hình 1.12: Bộc lộ P53 ở UTBMV hốc
mũi x 100.⁸¹**

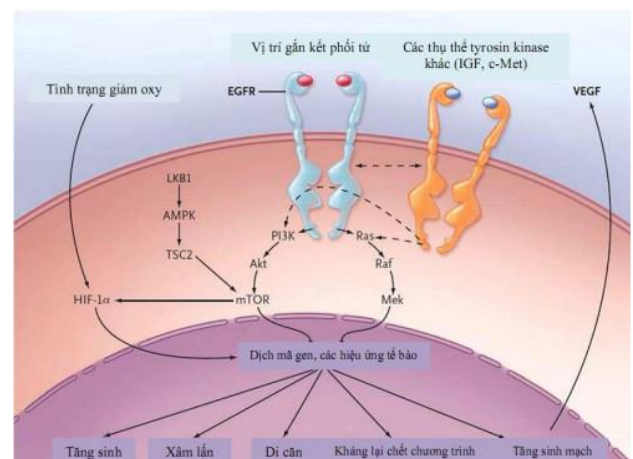
1.4.3. Thụ thể phát triển biểu bì (EGFR)

Thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì gồm bốn thành viên HER-1 (EGFR), HER-2, HER-3 và HER-4. Các protein này có vai trò quan trọng trong việc điều hòa các quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất và sinh lý của tế bào. Thụ thể yếu tố phát triển thượng bì (EGFR: epidermal growth factor receptor) hay HER-1, c-ErbB-1 là thụ thể tyrosin kinase nằm trên bề mặt tế bào, một protein xuyên màng có trọng lượng phân tử 170 kDa, được kích hoạt khi gắn kết với các ligand đặc hiệu như yếu tố tăng trưởng (EGF) hay yếu tố chuyển dạng tăng trưởng alpha (TGF). EGFR có thể bắt cặp với các thành viên khác trong gia đình Her (bắt cặp khác loại) hoặc bắt cặp với chính nó (bắt cặp cùng loại). Sau khi bắt cặp, miền nội bào sẽ được phosphoryl hóa, kích hoạt hàng loạt dòng thác tín hiệu nội bào thông qua hai con đường tín hiệu chính PLC/PKC và RAS/RAF/MEK/ERK.

Phân tử EGFR gồm một vùng gắn kết các phối tử nằm ngoài màng tế bào, một vùng xuyên màng đặc hiệu và một vùng nội bào là protein có hoạt tính kinase (Hình 1.13).



Hình 1.13: Cấu tạo EGFR. ⁸³



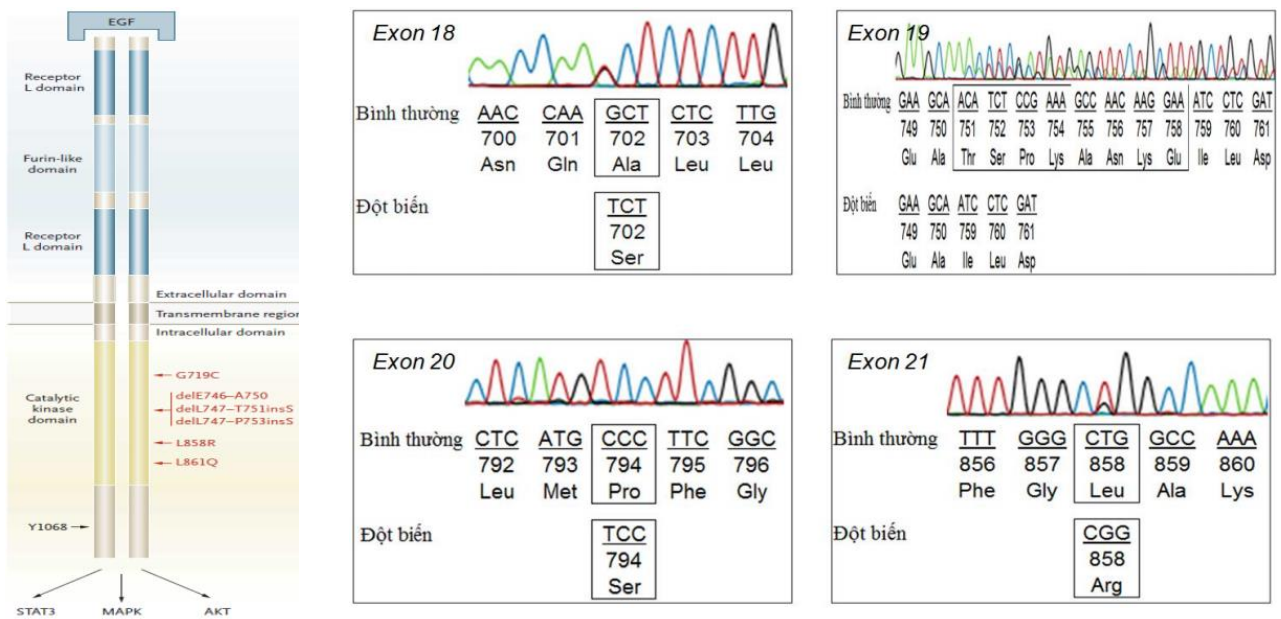
Sơ đồ 1.1: EGFR và con đường khuếch đại tín hiệu tăng sinh tế bào. ⁸³

Ngay sau khi được hoạt hóa, vùng nội bào của EGFR sẽ tự phosphoryl hóa, khởi đầu một dòng thác tín hiệu lan tỏa khắp tế bào gây kích hoạt: con đường PI3K/AKT, sự tăng sinh mạch máu, di căn, ức chế quá trình chết theo chương trình, tín hiệu kích thích phân bào và phiên mã.^{83,84,87} Trong tế bào bình thường, sự hoạt hóa này cần thiết cho quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào. Tất cả các đột biến gây hoạt hóa EGFR đều thuộc vùng bám adenosine triphosphate (ATP) của thụ thể tyrosin kinase, cũng đồng thời là vị trí tương tác của các loại thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase.^{85,86}

1.5. ĐỘT BIẾN GEN EGFR TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ VỎY MŨI XOANG

1.5.1. Đột biến gen *EGFR*

Đột biến gen *EGFR* thuộc bốn exon mã hóa vùng tyrosin kinase (exon 18 ÷ 21) có tác dụng tăng sự nhạy cảm của khối u hoặc giúp kháng lại thuốc ức chế *EGFR* tyrosin kinase. Những đột biến này được chia làm ba nhóm, trong đó các đột biến quyết định tính nhạy cảm của khối u với thuốc ức chế tyrosine kinase chủ yếu thuộc hai nhóm I và II. Nhóm I gồm các đột biến mất đoạn nhỏ ở exon 19, phổ biến nhất là kiểu đột biến mất acid amin vị trí 747-leucin tới acid amin vị trí 749- acid glutamic (đột biến LREA). Nhóm II gồm các đột biến thay thế một nucleotid làm thay đổi acid amin ở exon 18 và 21. Đột biến điển thường gặp nhất là đột biến ở exon 21 thay arginin bằng leucin tại codon 858 (đột biến L858R). Một số đột biến ít gặp khác như đột biến thay thế glycin ở vị trí 719 (G719) thành serin, alanin hoặc cystein và một số đột biến vô nghĩa khác. Nhóm III gồm các đột biến lặp đoạn và thêm đoạn tại exon 20 gen *EGFR*.^{87,89}



Sơ đồ 1.2. Cấu trúc gen EGFR và các dạng đột biến gen EGFR.⁸⁹

Hình 1.14: Ảnh giải trình tự đột biến EGFR.⁸⁹

1.5.2. Một số nghiên cứu về đột biến EGFR trong UTBMV mũi xoang

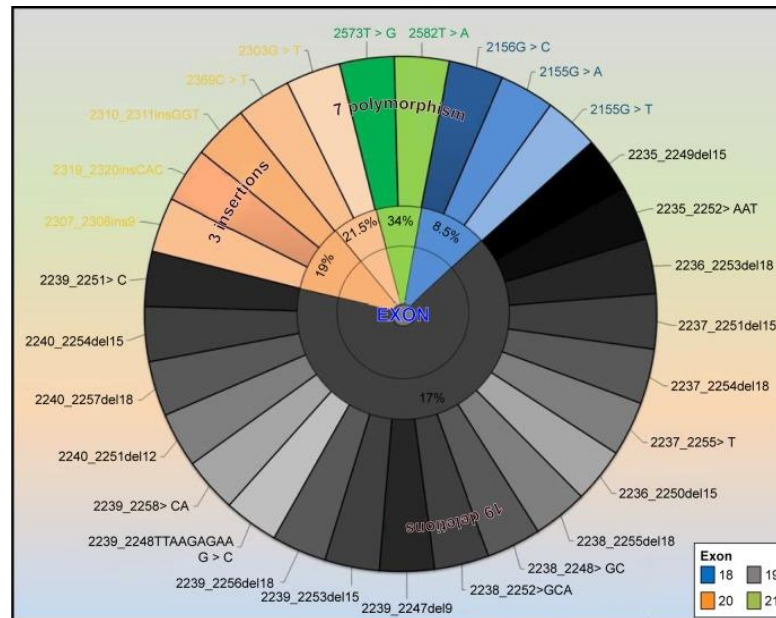
Những nghiên cứu trên thế giới về đột biến gen *EGFR*, vai trò của đột biến với đáp ứng điều trị đích, mối liên quan giữa đột biến gen *EGFR* với tiên lượng bệnh mới chỉ được công bố trong khoảng hơn 10 năm trở lại đây và cũng không nhiều. Nghiên cứu của nhóm tác giả Carlynn Willmore-Payne và CS (2006) đã giải trình tự các đột biến gen *EGFR* của 24 BN UTBMV mũi xoang tìm các đột biến *EGFR* ở các exon 18, 19, 20, 21 và của *HER2* ở các exon 19 và 20. Kết quả cho thấy có 8% các trường hợp có đột biến gen *EGFR* (một trường hợp UTBMV xoang hàm có đột biến ở exon 20, loại N771YinsG) và không có trường hợp nào đột biến gen *HER2*.⁹⁰ Các đột biến được thống kê ở bảng 1.2 dưới đây:

Bảng 1.2: Vị trí các đột biến gen EGFR.⁹⁰

Location	Exon 20	Exon 21	Intron 17
Vị trí nucleotide	2361	2578	-8 bp từ lúc bắt đầu của exon 18
Chuyển đổi	G → A	C → T	C → T
Tỷ lệ % các ca bị ảnh hưởng	17 (71%)	2 (8%)	1 (4%)

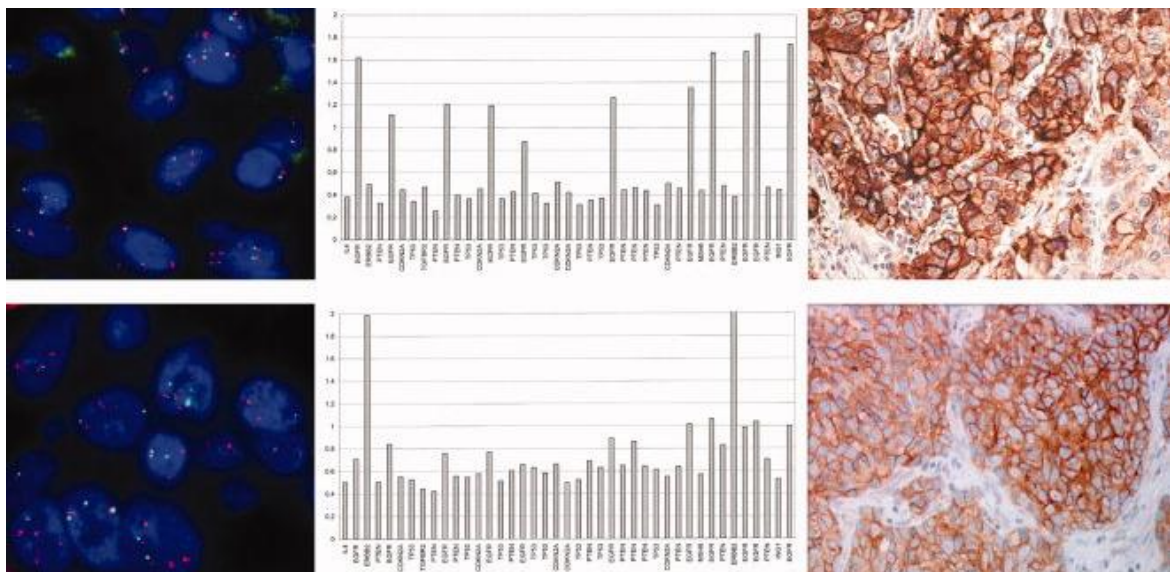
Kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Fernando López và CS (2012) cho biết có ít nghiên cứu về vai trò của *EGFR* trong UTBMV mũi xoang, nghiên cứu này cho thấy sự biểu lộ protein *EGFR* từ 38-50% các trường hợp UTBMV mũi xoang, có khuếch đại của vùng 7q12 của gen *EGFR* và sự đột biến *EGFR* có liên quan đến tiên lượng tồi của bệnh.⁹¹ Nghiên cứu của Nora Sahnane và CS (2019) cho thấy đột biến *EGFR* xảy ra ở 72% các trường hợp u nhú đảo ngược và ở 47% ở các UTBMV mũi xoang.⁹² Trong một nghiên cứu của Udager và CS (2018), các tác giả cho biết 58 trường hợp u nhú mũi xoang đảo ngược hoặc UTBMV mũi xoang đều có nhiễm HPV hoặc có đột biến *EGFR* song các tác giả thấy rằng tình trạng nhiễm HPV và đột biến *EGFR* là loại trừ lẫn nhau.⁹⁴ Nhóm tác giả Takahiro Hongo và cs (2021) cho thấy các đột biến của *EGFR* và *KRAS* thường xuyên được báo cáo trong các UTBMV liên quan đến u nhú ở mũi xoang đảo ngược (ISP-SCC) và u nhú tế bào lớn ưa acid liên quan đến ung thư biểu mô vảy hốc mũi. Các tác giả cho thấy phần lớn các đột biến *EGFR* là sự chèn exon 20, với phần còn lại bao gồm sự mất đoạn và thay thế một nucleotide ở exon 19 và 20. Tất cả các trường hợp ung thư vảy hốc mũi không chứa đột biến *KRAS*. Nói chung, đột biến gen *EGFR* và nhiễm HPV nguy cơ cao (HR-HPV) về cơ bản loại trừ lẫn nhau và mỗi phân nhóm có các đặc điểm bệnh lý lâm sàng riêng biệt.⁹⁵

Trong một nghiên cứu 47 trường hợp ung thư biểu mô vảy đầu cổ của Chittibabu Vatte và CS (2017), các tác giả thấy tần suất đột biến *EGFR* tại 4 exon 18-21 như sơ đồ dưới đây:



Sơ đồ 1.3: Tần suất đột biến tại các exon 18-21 gen *EGFR*.⁹³

Các tác giả cũng so sánh kết quả xác định sự biểu lộ gen *EGFR* bằng 3 phương pháp (nhuộm hóa mô miễn dịch, lai tại chỗ gián tiếp huỳnh quang và giải trình tự gen) thấy có sự tương đồng (Hình 1.15).



Hình 1.15: Kết quả lai tại chỗ, giải trình tự và HMMD sự bộc lộ *EGFR*.⁸⁷

Xiaohua Hong và CS (2022) cho thấy sự biểu hiện quá mức của *EGFR* làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân.⁹⁶ Theo Laura Pacini và CS (2022) cho biết ung thư biểu mô vảy đầu cổ có tỷ lệ sống thêm 5 năm khoảng 40% và phần lớn các đột biến *EGFR* được xác định ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy đầu cổ nguyên phát là chèn exon 20 của gen *EGFR*. Những nghiên cứu này chứng minh rằng đột biến *EGFR* có liên quan đến việc thúc đẩy cơ chế sinh bệnh ung thư biểu mô vảy đầu cổ.⁹⁷

1.6. HÓA MÔ MIỄN DỊCH VÀ MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN EGFR

1.6.1. Hóa mô miễn dịch

Hoá mô miễn dịch (Immuno-histo-chemistry) là sự ứng dụng các nguyên lý và kỹ thuật của miễn dịch học vào việc nghiên cứu tế bào và mô. Đây là một phương pháp nhuộm đặc biệt, trong đó các kháng thể được sử dụng nhằm xác định sự hiện diện của các kháng nguyên đặc hiệu trong và/hoặc trên bề mặt tế bào. Dựa trên nguyên tắc này và với các kháng thể đơn dòng, đặc hiệu cho từng dấu ấn sinh học của tế bào, người ta đã có bằng chứng về sự tăng sinh tế bào và sự biểu lộ các đột biến bất thường của tế bào u. Trong số các dấu ấn có ý nghĩa tiên lượng thì P53 và Ki67 được quan tâm nhiều nhất và chúng cũng có ý nghĩa nhất trong việc đánh giá tiên lượng bệnh ung thư nói chung và ung thư biểu mô vảy mũi xoang nói riêng. Ngoài ra nhuộm hóa mô miễn dịch còn gián tiếp phát hiện được sự biểu lộ quá mức của protein EGFR trên màng tế bào. Kết quả nhuộm được chia thành các mức: Âm tính, dương tính nhẹ (+), dương tính vừa (++) và dương tính mạnh (+++) dựa trên sự bắt màu của màng tế bào và bào tương tế bào. Ưu điểm của phương pháp này là nhanh, rẻ tiền nhưng độ chính xác không cao (không phân biệt được đâu là sự bộc lộ quá mức, đâu là đa bội nhiễm sắc thể vì cả hai trường hợp này chúng đều bắt màu mạnh như nhau) và nhận định còn mang tính chủ quan. Vì vậy, hiện nay

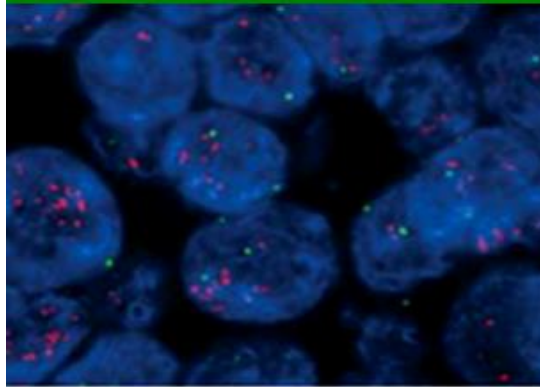
kỹ thuật này được sử dụng như một xét nghiệm sàng lọc trước khi tiến hành giải trình tự gen để tiết kiệm tiền bạc và thời gian. Với những trường hợp có dương tính mới tiến hành giải trình tự.

1.6.2. Một số phương pháp phát hiện đột biến gen *EGFR*

1.6.2.1. Phương pháp lai tại chỗ gắn huỳnh quang

Đây là phương pháp xác định chính xác một phân đoạn đặc hiệu của chuỗi acid nucleic trên hình ảnh mô học. Xét nghiệm này dựa trên nguyên tắc chuỗi đôi DNA có thể tách thành 2 chuỗi đơn khi được đun lên trên “nhiệt độ nóng chảy” T_m do sự phá vỡ liên kết hydro nối 2 chuỗi. Sau khi hai chuỗi đơn của chuỗi đôi DNA tách rời nhau dưới tác động của T_m , sự bắt cặp sẽ không xảy ra nếu nhiệt độ hạ đột ngột, lúc đó các chuỗi DNA sẽ tồn tại dưới dạng chuỗi đơn. Ngược lại, nếu nhiệt độ hạ xuống từ từ trong môi trường thích hợp, hai chuỗi đơn sẽ bắt cặp trở lại gọi là lai phân tử. Sự bắt cặp giữa hai chuỗi đơn DNA là đặc hiệu tuyệt đối. Nếu số lượng chuỗi DNA bổ sung càng nhiều thì khả năng bắt cặp càng cao, thời gian lai càng dài, xác suất bắt cặp càng lớn, số lượng phân tử lai tăng dần cho đến khi các chuỗi DNA bổ sung đều bắt cặp được với chuỗi DNA đích. Chuỗi DNA bổ sung tương ứng đặc hiệu với trình tự acid nucleic của đoạn gen đích, chuỗi bổ sung này được gọi là đoạn dò. Các đoạn dò đã được gắn kết với một chất đánh dấu để chúng ta có thể nhận diện được. Tùy theo chất đánh dấu mà chúng ta có lai tại chỗ gắn huỳnh quang, gắn bạc hay gắn màu. Với đoạn dò gắn huỳnh quang, các tín hiệu sẽ được phát hiện dưới kính hiển vi huỳnh quang. Đếm số lượng tín hiệu huỳnh quang trong nhân tế bào ung thư xâm lấn chúng ta sẽ xác định được số lượng bản sao của gen chuyên biệt. Với việc xác định bản sao của *EGFR*, gen nằm trên nhiễm sắc thể số 7, trong bộ kit có 2 đoạn dò, đoạn dò gen *EGFR* và đoạn dò nhiễm sắc thể số 7, mỗi đoạn dò sẽ được gắn với

những bước sóng huỳnh quang khác nhau nên có thể đếm được các tín hiệu với kính lọc thích hợp.⁹⁰



Hình 1.16: Hình ảnh lai tại chỗ gắn huỳnh quang.⁹⁰

1.6.2.2. Kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp

PCR là phản ứng khuếch đại sự tổng hợp acid nucleic bằng enzym polymerase, hiện được sử dụng rộng rãi tại các phòng nghiên cứu về sinh học phân tử trên thế giới. Phản ứng PCR dựa trên nguyên tắc phân chia tế bào nghĩa là khi tế bào phân chia để tạo ra hai tế bào con thì DNA trong nhân tế bào được nhân đôi lên để phân phối cho hai tế bào con. Để tổng hợp được hai sợi bổ sung cho hai sợi DNA mẹ thì phân tử DNA mẹ cần phải được tháo xoắn thành hai sợi đơn, sau đó cần phải được mỗi nhờ đoạn oligonucleotid mỗi (primers) và sự tổng hợp những sợi DNA bằng enzym polymerase. Phản ứng này sẽ làm tăng số lượng một đoạn DNA đặc hiệu có những nucleotid mang thứ tự đã biết trước. Phản ứng xảy ra qua ba giai đoạn:

- Giai đoạn biến tính: Phân tử DNA sợi đôi được tách rời thành hai sợi đơn dưới tác dụng của nhiệt độ cao (92-96⁰C), các sợi đơn duỗi ra bộc lộ đoạn DNA đặc hiệu, gọi là chuỗi đích, và đoạn này sẽ được nhân lên trong quá trình xảy ra phản ứng.

- Giai đoạn bắt cặp: Là giai đoạn liên kết giữa những đoạn mỗi với chuỗi đích ở nhiệt độ 45-55⁰C, sự liên kết này xảy ra theo nguyên lý bổ sung đôi base.

- Giai đoạn kéo dài: Là sự tổng hợp sợi DNA bổ sung ở nhiệt độ 70-72⁰C: Các đoạn mới sẽ được kéo dài dưới tác dụng của enzym DNA Polymerase để tạo ra những sợi bổ sung với sợi đích.

Sau ba giai đoạn biến tính, bắt cặp và kéo dài (được gọi là một chu kỳ), về mặt lý thuyết thì lượng DNA được tăng lên gấp đôi. Chu kỳ này sẽ được lặp đi lặp lại nhiều lần, sản phẩm của chu kỳ này sẽ được dùng làm mẫu cho chu kỳ kế tiếp, do đó mỗi chu kỳ kế tiếp sẽ nhân đôi lượng sản phẩm DNA của chu kỳ trước lên. Kết quả là sản phẩm sẽ tăng lên một cách lũy tiến. Như vậy sau n chu kỳ thì lượng DNA sẽ là 2ⁿ.

- Các thành phần trong phản ứng PCR:

+ Mồi (primers): Các đoạn mồi xuôi và ngược là các đoạn oligonucleotide có chiều dài khoảng 20-30 nucleotide có trình tự bổ sung một cách đặc hiệu với trình tự của hai đầu đoạn DNA sẽ được nhân bản. Mồi là những đoạn oligonucleotides dài khoảng 20-30 bases có trình tự bổ sung với hai đầu của đoạn DNA mà người làm thí nghiệm muốn nhân bản. Mồi giữ vai trò quyết định để polymerase tổng hợp được sợi bổ sung vì để có thể trượt được trên sợi khuôn tổng hợp bổ sung, polymerase phải nhận diện được nucleotide ở đầu 3' của mồi bắt cặp với một nucleotide ở sợi khuôn. Nếu không có mồi hay nucleotide ở đầu 3' của mồi không bắt cặp được với một nucleotide trên sợi khuôn thì polymerase không nhận diện được đầu 3' của mồi thì không thể trượt trên sợi khuôn để tổng hợp sợi bổ sung. Do vậy, có thể nói, mồi đóng vai trò quyết định tính đặc hiệu của PCR để nhân bản một đoạn DNA nào đó. Để cho mồi có thể bắt cặp một cách hoàn toàn đặc hiệu trên sợi khuôn thì phải duy trì giai đoạn bắt cặp của chu kỳ nhiệt độ tối ưu cho sự bắt cặp của mồi (gọi là nhiệt độ bắt cặp - Ta). Nhiệt độ này thường thấp hơn nhiệt độ chảy của mồi khoảng 10°. Để thiết kế được mồi, người làm thí nghiệm có thể sử dụng các phần mềm chuyên dụng cho thiết kế mồi. Phần

mềm này sẽ dò trên trình tự DNA đích được đưa vào để tự động lựa chọn các cặp mồi tối ưu theo các thông số mà người làm thí nghiệm mong muốn. Trình tự DNA đích được đưa vào có thể là trình tự của gene đích hay đoạn DNA đích tải từ ngân hàng dữ liệu gene hay từ kết quả nghiên cứu giải trình tự của đoạn gene mà người làm thí nghiệm quan tâm.

+ Dung dịch đệm: Dung dịch đệm chuẩn dùng cho phản ứng PCR gồm: KCL 50mM; Tris 10mM (pH 8.3); MgCL₂ 1.5mM.

+ Taq DNA Polymerase: Phương pháp PCR ngày nay đã được thực hiện dễ dàng nhờ sự phát hiện một loại DNA Polymerase chịu nhiệt được ly trích từ vi khuẩn *Trermus aquaticus* sống ở suối nước nóng. Enzym này được gọi là Taq Polymerase, không bị hủy ở nhiệt độ biến tính và xúc tác sự tổng hợp DNA từ đầu đến cuối phản ứng. Enzym được dùng ngày nay thường là loại enzym được tổng hợp theo phương pháp tái tổ hợp từ enzym ở *E.coli*.

+ Deoxyribo nucleosid triphosphat (dNTPS): Gồm có dATP, dGTP, dTTP, dCTP, được dùng ở nồng độ 20-200μM cho mỗi loại dNTP. Nồng độ cao hơn dễ tạo ra những băng không đặc hiệu.

+ DNA mẫu: DNA mẫu có chuỗi đích thường ngắn (vài trăm đôi base). Ưu điểm lớn của phương pháp PCR là có thể khuếch đại được cả những mẫu DNA không được bảo quản tốt, đã bị phân hủy từng phần trong các vết máu lâu ngày, tinh dịch đã khô, hóa thạch, tóc, móng tay của người chết, trong các bệnh phẩm đã cố định formol.

1.6.2.3. Kỹ thuật PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism)

Phát hiện đột biến dựa trên nguyên lý: Exon 21 gen EGFR có vùng trình tự đặc hiệu cho enzym MscI, đột biến tại exon 21 làm mất vị trí cắt của enzym, do đó sản phẩm PCR không bị cắt bởi MscI. Sản phẩm sau phân cắt sẽ được điện di trên gel, giúp xác định có hay không có đột biến. Đây là phương pháp đơn giản, rẻ tiền nhưng hiệu quả, độ tin cậy cao, hứa hẹn khả

năng áp dụng rộng rãi trong việc sàng lọc nhanh các đột biến điểm hình tại exon 21 gen *EGFR*.

1.6.2.4. Kỹ thuật SMAP (Smart Amplification Process)

Là công nghệ mới nhất giúp phát hiện đột biến gen. Trong kỹ thuật SMAP, các cặp mồi phát hiện đột biến được thiết kế bất đối xứng nhằm giảm thiểu khả năng mồi ghép cặp sai với sợi khuôn, đồng thời hệ thống có thêm một protein nhận biết và bám đặc hiệu tại vị trí ghép cặp không tương đồng giữa mồi và khuôn (TaqMutS), không cho phức hợp này được khuếch đại. Những ưu điểm này giúp kỹ thuật có độ chính xác rất cao và thời gian trả kết quả rất ngắn (khoảng 30 phút).

1.6.2.5. Kỹ thuật Scorpion- ARMS (Scorpion Amplification Refractory Mutation System)

Là một trong số ít các kỹ thuật được các cơ quan quản lý Y Dược Châu Âu và Hoa Kỳ cấp giấy phép đạt tiêu chuẩn ứng dụng trong chẩn đoán lâm sàng. Scorpion- ARMS là sự kết hợp của kỹ thuật khuếch đại đặc hiệu alen đột biến (ARMS) và công nghệ Scorpion trong phản ứng Realtime – PCR, cho phép xác định đột biến ngay cả khi alen đột biến chiếm tỷ lệ rất nhỏ trong tổng số sợi khuôn DNA.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

* **Số lượng bệnh nhân:** Bao gồm 54 BN có chẩn đoán lâm sàng và mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy mũi xoang, có hồ sơ bệnh án lưu trữ và điều trị tại Bệnh viện TMH TỰ.

* **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 01/2015 đến tháng 01/2020.

* **Địa điểm nghiên cứu**

- Trung tâm U bướu - Bệnh viện TMH TỰ.
- Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện TMH TỰ.
- Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện TMH TỰ.
- Khoa GPB - Bệnh viện Phổi TỰ.
- Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Phòng lưu trữ hồ sơ - Bệnh viện TMH TỰ.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTBMV mũi xoang bằng xét nghiệm mô bệnh học. Không phân biệt tuổi, giới, nghề nghiệp.

- Có ghi chép đầy đủ các triệu chứng lâm sàng, chụp phim CLVT và xét nghiệm MBH.

- Có bệnh án điều trị nội trú tại bệnh viện TMH TỰ.
- Có khối nén chứa bệnh phẩm sinh thiết phục vụ cắt nhuộm lại HE, nhuộm hóa mô miễn dịch và giải trình tự gen.
- Được chẩn đoán MBH bằng nhuộm HE.
- Được nhuộm HMMD xác định sự bộc lộ các dấu ấn: P53, Ki67, EGFR.
- Được làm xét nghiệm giải trình tự xác định đột biến gen *EGFR*.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có hai ung thư.
- Bệnh nhân có ung thư biểu mô vảy vùng mũi xoang nhưng không loại trừ được di căn từ nơi khác đến.
- Bệnh nhân đã điều trị hóa, xạ vào vùng u trước đó.
- Những BN đến khám và điều trị do tái phát u.
- Những trường hợp mảnh bệnh phẩm sinh thiết còn lại quá nhỏ, không đáp ứng yêu cầu nghiên cứu mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và giải trình tự gen.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- * Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- * Cỡ mẫu và chọn mẫu:

Chọn mẫu có chủ đích theo tiêu chuẩn nghiên cứu gồm 54 bệnh nhân, lấy mẫu toàn bộ trong thời gian nghiên cứu.

2.2.2. Phương tiện và vật liệu nghiên cứu

- Máy chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc SIEMENS SOMATOM.
- Máy nội soi Karl - Storz của Đức, nguồn sáng và dây dẫn ánh sáng lạnh Halogen. Dây dẫn ánh sáng được cấu tạo bằng những sợi thủy tinh đặc biệt có khả năng dẫn truyền ánh sáng tốt và có thể uốn cong được.
- Ống nội soi cứng thẳng 0^0 và chệch 30^0 , thông thường sử dụng ống nội soi đường kính 4 mm, trong trường hợp hốc mũi hẹp, hoặc mào, vẹo vách ngăn có thể sử dụng ống 2,7 mm.
- Máy ảnh kỹ thuật số.
- Lọ đựng bệnh phẩm sinh thiết hoặc mô u sau phẫu thuật có chứa dung dịch cố định là formol trung tính 10%.
- Các Kit của hãng DAKO phục vụ nhuộm HMMD các dấu ấn: *EGFR*, *Ki67*, *P53*.

- Các trang thiết bị cần thiết để cắt nhuộm HE, PAS và HMMD.
- Các trang thiết bị, hóa chất cần thiết để giải trình tự gen gồm:
 - + Hóa chất tách chiết DNA tổng số từ mẫu mô.
 - + Hóa chất sử dụng trong PCR, giải trình tự gen.
 - + Các cặp mồi.
 - + Hóa chất sử dụng trong điện di Agarose.
 - + Máy PCR.
 - + Máy giải trình tự gen
 - + Nguồn điện di, bể điện di, máy li tâm lạnh, tủ lạnh, bể ổn nhiệt.
 - + Tủ an toàn sinh học, máy làm khô chân không, máy đo NanoDrop.
 - + Tủ ổn nhiệt, cân phân tích, cân kỹ thuật, máy Vortex, máy minispin, lò vi sóng, kính hiển vi quang học...



Ảnh 2.1: Máy nội soi TMH



Ảnh 2.2: Máy chụp CLVT

2.2.3. Biến số nghiên cứu

* Tuổi: Chia thành các khoảng tuổi: ≤ 40 , 41-60 và > 60 .

* Giới: Chia thành 2 giới: Nam và Nữ

* Tiền sử: Chia làm 2 nhóm:

- + Có tiền sử bệnh lý mũi xoang trước đó gồm: Đã được phẫu thuật và không có tiền sử phẫu thuật mũi xoang.
- + Không có tiền sử bệnh lý mũi xoang.

* Các yếu tố nguy cơ: Bao gồm:

+ Hút thuốc: Chia làm hai nhóm:

- Không bao giờ hút hoặc hút ít hơn 100 điếu/năm.
- Hút thuốc là tình trạng của một người hút thuốc trên 100 điếu thuốc lá và đã hút kéo dài trên 28 ngày.

+ Tiếp xúc với bụi gỗ:

+ Tiếp xúc với hóa chất: formaldehyd.

* Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện vì ung thư được chia thành các khoảng thời gian: < 3 tháng, 3-< 6 tháng, 6-12 tháng và >12 tháng.

* Triệu chứng lâm sàng:

- Các triệu chứng mũi xoang: Ngạt, tắc mũi một bên, ngạt tắc cả hai bên, chảy mũi, chảy máu mũi, đau nhức mũi, giảm hoặc mất ngửi, biến dạng vùng mũi.

- Các triệu chứng về mắt: Đau nhức mắt, giảm thị lực, chảy nước mắt, nhìn đôi, đầy lồi nhãn cầu, đầy góc trong hốc mắt, phù nề, xung huyết kết mạc, sưng nề mi dưới.

- Các triệu chứng về biến dạng mặt: Đầy góc trong hốc mắt, đầy rãnh mũi má, má bị đầy phồng, biến dạng đẹt góc mũi, sưng nề nửa mặt, thâm nhiễm da.

- Các triệu chứng về răng hàm mặt: Phồng rãnh lợi môi, sùi phồng hàm ếch, răng lung lay, cứng/khít hàm.

- Các triệu chứng về tai: Ò tai, chảy tai, nghe kém.

- Các triệu chứng về thần kinh: Đau đầu, đau vùng mũi trán, đau vùng má, đau nhức nửa mặt, tê bì nửa mặt, liệt các dây thần kinh sọ, chảy dịch não tủy.

- Các biểu hiện di căn:

+ Hạch cổ: Một bên, hai bên, vị trí, kích thước hạch.

+ Di căn xa: Có hoặc không có di căn xa.

* Hình ảnh trên nội soi:

- Vị trí u: Toàn bộ hốc mũi/ khu trú ở khe giữa hay khe trên/ u trong xoang hàm đầy đôn vách mũi xoang/ phối hợp/ lan tràn cả hai bên mũi.

- Tính chất u: Sùi, loét, chảy máu/ dạng polyp/ thâm nhiễm, chắc.

- Tình trạng lan rộng và xâm lấn của u: Còn khu trú hay lan rộng.

* Biểu hiện trên phim CLVT:

- Vị trí u: Hốc mũi, xoang hàm, xoang sàng, xoang trán, xoang bướm

- Kích thước u (< 1cm, 1 -3 cm, >3 cm)

- Mật độ.

- Ranh giới: Rõ, không rõ.

- Bờ khối u: Đều, liên tục hay không đều, không liên tục.

- Độ lan rộng của u.

- Cấu trúc khối u: Đồng nhất tỷ trọng tổ chức (35-55HU), đồng nhất tỷ trọng dịch (0-30HU), tỷ trọng không đồng nhất.

- Tình trạng ngấm thuốc: Mạnh, vừa, ít hay không ngấm thuốc.

- Tính chất xâm lấn phá hủy mô kế cận: Não, màng não, hố chân bướm hàm, hố dưới thái dương, ổ mắt, vòm họng.

- Các vị trí phá hủy xương trên phim CLVT: Vách mũi xoang, sàng trước, sàng sau, sàn ổ mắt, vách trong ổ mắt, thành ngoài xoang hàm, thành trên xoang hàm, thành trước xoang hàm, thành sau xoang hàm, vách ngăn mũi, vách sàng bướm, trần sàng, xương khẩu cái.

* Siêu âm vùng cổ: Phát hiện tình trạng hạch cổ di căn:

- Vị trí hạch: Nhóm I, II, III, IV, V hay VI
- Kích thước hạch: < 3 cm, 3 -6 cm và > 6cm
- Tính chất hạch: Tình trạng vỏ bao, hoại tử.

* Giai đoạn lâm sàng:

- Phân loại theo T: T1, T2, T3, T4a, T4b.
- Phân loại theo N: N0, N1, N2, N3.
- Phân loại theo M: M0, M1
- Phân loại theo S: Giai đoạn I, II, III, IVA, IVB, IVC.

* Nghiên cứu MBH:

- Phân loại typ mô bệnh học ung thư biểu mô vảy theo phân loại của

TCYTTG năm 2017, bao gồm các typ sau:

- + Ung thư biểu mô vảy sừng hóa.
- + Ung thư biểu mô vảy không sừng hóa.
- + Ung thư biểu mô vảy tế bào hình thoi.
- Độ biệt hóa: Cao, vừa/ kém biệt hóa.

* Nghiên cứu hóa mô miễn dịch:

- Nhuộm các dấu ấn EGFR, P53 và Ki67.
- Đánh giá tỷ lệ, mức độ biểu lộ của các dấu ấn trên: Chia làm 4 mức độ:

- + Âm tính: (-)
- + Dương tính nhẹ: (+)
- + Dương tính vừa : (++)
- + Dương tính mạnh: (+++)

* Nghiên cứu đột biến gen *EGFR*:

- Có đột biến hoặc không đột biến.
- Vị trí Exon đột biến: 18, 19, 20, 21.
- Loại đột biến: Mất đoạn, lặp đoạn, thay thế.

2.2.4. Quy trình nghiên cứu

2.2.4.1. Nghiên cứu một số yếu tố dịch tễ, tiền sử và nguy cơ

- Tuổi
- Giới
- Lý do vào viện
- Tiền sử bệnh lý mũi xoang
- Tiền sử hút thuốc lá, tiếp xúc với bụi, hóa chất
- Thu thập số liệu dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.2.4.2. Nghiên cứu lâm sàng

Thu thập các triệu chứng lâm sàng qua thăm khám bệnh nhân và điền vào bệnh án nghiên cứu.

- * Thời gian tới viện từ khi có triệu chứng đầu tiên.
- * Khám phát hiện các triệu chứng cơ năng: Về mũi, mắt, tai, răng hàm mặt, thần kinh, hạch cổ.
- * Khám phát hiện các triệu chứng thực thể.
 - Khám tai: Phát hiện triệu chứng ở tai giữa.
 - Khám mũi: Phát hiện các dấu hiệu biến dạng hốc mũi.
 - Khám răng hàm mặt: Phát hiện các triệu chứng về RHM.
 - Khám mắt: Phát hiện các dấu hiệu thực thể tại mắt.
 - Khám hạch cổ: Xác định hạch di căn theo các nhóm.
 - Nội soi tai mũi họng: Quan sát tổn thương.
- * Đối với các bệnh nhân phẫu thuật: Tham gia phẫu thuật để đánh giá bệnh tích lúc phẫu thuật và lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm MBH.

2.2.4.3. Nghiên cứu chụp cắt lớp vi tính

- * Chụp phim được tiến hành tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện TMH TƯ.

* Chụp CLVT ở hai tư thế Axial và Coronal không và có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch.

+ *Tư thế Axial*

Mặt phẳng cắt đường OM (Orbito - Meatal) làm mặt phẳng song song với nền sọ, đi qua ổ mắt và ống tai ngoài từ đỉnh xoang trán đến mào huyết răng, các lớp cắt có độ dày 3mm, WW = 1.700 đv, WL = 370 đv.

Ở các lớp cắt tư thế Axial cho thấy rõ được vách mũi xoang, xoang hàm, xương hàm trên, sàn ổ mắt.

+ *Tư thế Coronal*

Bệnh nhân nằm ngửa cổ tối đa, mặt cắt đi từ sau ra trước, song song với đường bờ lỗ tai - xương hàm dưới và vuông góc với đường OM, lát cắt đi từ bờ trước xoang trán đến bờ sau xoang bướm, độ dày 3mm.

Ở các lớp cắt này cho thấy hình ảnh vách ngăn mũi, xương giấy, thành xoang hàm, xoang sàng sau, mảnh sàng, xoang bướm.

Đánh giá mức độ di căn của u sang các vùng lân cận như: hốc mũi, ổ mắt, nhất là lan vào não.

Khi dùng cửa sổ xương đánh giá sự phá huỷ xương thành xoang và các xương lân cận.

* Các tiêu chí đánh giá tổn thương trên CLVT chủ yếu trên phim chụp hai tư thế Axial và Coronal:

- Đánh giá khối U: Vị trí, kích thước, mật độ, ranh giới và độ lan rộng của u.

- Đánh giá tình trạng ngấm thuốc: Dựa vào sự thay đổi tỷ trọng của u tại cùng một vị trí trước và sau khi tiêm thuốc cản quang với các mức độ:

- + Không ngấm thuốc (tăng < 5HU)
- + Ngấm ít (tăng 5-10HU)
- + Ngấm vừa (tăng 10-20HU)
- + Ngấm mạnh (tăng >20HU).

- Đánh giá tình trạng xâm lấn:

- + Xâm lấn thành xoang, phá hủy tổ chức xung quanh.
- + Xâm lấn nền sọ: Xuyên qua trần sàng, mảnh sàng (hình ảnh đẩy phòng hoặc khuyết trần sàng).
- + Xâm lấn vào hố chân bướm hàm.
- + Xâm lấn màng cứng và nhu mô não: Qua trần sàng xâm lấn nhu mô não thùy trán (hình ảnh màng cứng và nhu mô não ngấm thuốc cản quang mạnh hơn vùng nhu mô não không bị tổn thương ở xung quanh).
- + Xâm lấn ổ mắt: UTMX xâm lấn, phá hủy xương giấy, rãnh dưới ổ mắt hoặc sàn ổ mắt xâm lấn vào ổ mắt (hình ảnh khối tỷ trọng nhu mô lan vào chiếm chỗ, thâm nhiễm các thành phần trong hốc mắt: cơ vận nhãn, thần kinh thị, gây lồi mắt).
- + Xâm lấn hạch: Hạch tăng kích thước > 10 mm, hoại tử, xâm lấn phá vỡ vỏ, ngấm thuốc chậm và kém, thải thuốc lâu.

2.2.4.4. Nghiên cứu siêu âm vùng cổ:

Siêu âm vùng cổ được tiến hành tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương. Nhằm đánh giá tình trạng hạch cổ di căn hoặc kết hợp chọc tế bào hạch bằng kim nhỏ dưới siêu âm.

2.2.4.5. Xác định giai đoạn bệnh theo phân loại TNM [WHO 2010]

Phân loại giai đoạn theo UICC: chia thành 4 giai đoạn.

- Giai đoạn 0: T_{is} + N₀ + M₀
- Giai đoạn I: T₁ + N₀ + M₀
- Giai đoạn II: T₂ + N₀ + M₀
- Giai đoạn III: T₃ + N₀ + M₀ hoặc mọi T + N₁ + M₀
- Giai đoạn IVA: T₁, T₂, T₃ + N₂ + M₀ hoặc T_{4a} + N₀, N₁, N₂ + M₀
- Giai đoạn IVB: T_{4b} + N_{bất-kỳ} + M₀ hoặc T_{bất kỳ} + N₃ + M₀
- Giai đoạn IVC: T_{bất kỳ} + N_{bất kỳ} + M₁

2.2.4.6. Nghiên cứu mô bệnh học

* Tiến hành sinh thiết u (hoặc phụ BS sinh thiết u) để có bệnh phẩm làm xét nghiệm mô bệnh học. Mô u sinh thiết ít nhất ở 2 vùng: giữa u và rìa u, kích thước mảnh sinh thiết phải đạt theo tiêu chuẩn giải phẫu bệnh.

* Bệnh phẩm sinh thiết hoặc phẫu thuật được cố định ngay trong dung dịch Formol 10% khi vừa lấy ra khỏi cơ thể người bệnh.

* Gửi bệnh phẩm tới Khoa Xét nghiệm - Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương.

* Các bước xử lý bệnh phẩm theo quy trình thông lệ của kỹ thuật vi thể.

* Chẩn đoán MBH trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại 40-400 lần.

* Định typ theo tiêu chuẩn phân loại của Tổ chức Y tế thế giới - 2017.

2.2.4.7. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch

* Nghiên cứu hóa mô miễn dịch: Đánh giá tỷ lệ, mức độ biểu lộ của các dấu ấn EGFR, Ki67, P53.

* Kỹ thuật nhuộm HMMD bằng máy tự động Ventana theo phương pháp ABC, các kit của Ventana, pha chế kháng thể và thực hiện các bước nhuộm theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nhuộm HMMD được thực hiện tại khoa GPB - Bệnh viện Phổi TƯ. Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất. Tất cả các trường hợp nhuộm HMMD đều có chứng dương.

* Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch của P53 và Ki67: Được coi là dương tính khi bắt màu ở nhân tế bào kèm điều kiện chứng dương có dương tính và chứng âm có âm tính.

- Âm tính: Nhân tế bào u không bắt màu nâu.

- Dương tính (+): Khi có nhiều hơn 10% - 30% tế bào u có nhân bắt màu nâu.

- Dương tính (++) : Khi có > 30% tế bào u có nhân bắt màu nâu.

- Dương tính (+++) : Khi có nhiều hơn 30% tế bào u bắt màu nâu đậm.

* Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch của EGFR: Được coi là dương tính khi bắt màu ở bào tương tế bào kèm điều kiện chứng dương có dương tính và chứng âm có âm tính.

- Âm tính: <10% màng bào tương tế bào u bắt màu nâu.

- Dương tính (+): Khi có nhiều hơn 10% - 30% tế bào u có màng bào tương bắt màu nâu.

- Dương tính (++) : Khi > 30% tế bào u có màng bào tương bắt màu nâu.

- Dương tính (+++) : Khi >30% màng bào tương và bào tương tế bào u bắt màu nâu đậm.

2.2.4.8. Nghiên cứu đột biến gen EGFR

- Đánh giá tỷ lệ đột biến chung gen EGFR.

- Xác định đột biến ở các exon: 18, 19, 20 và 21.

*** Quy trình xác định đột biến các exon 18, 19, 20 và 21**

Tách DNA từ mô paraffin

- Quy trình xử lý mẫu mô trong paraffin:

Tiến hành tuần tự theo các bước sau:

- 1) Sau khi xác định vùng tập trung tế bào ung thư của mẫu mô, cắt lát 3-5 lát mô (10 µm) cố định bằng formalin đúc trong paraffin, cho các lát mô vào ống eppendorf.
- 2) Thêm vào ống 1200 µL dung dịch toluen, mix 30 giây.
- 3) Ly tâm hỗn hợp với tốc độ 15 000 vòng/phút trong 5 phút, đổ bỏ phần dung dịch phía trên, giữ lại phần cặn lắng.
- 4) Thêm vào ống 1200 µL ethanol 100%, trộn đều bằng máy và ủ ở nhiệt độ phòng 10 phút.
- 5) Ly tâm hỗn hợp với tốc độ 15 000 vòng/phút trong 5 phút, đổ bỏ phần dung dịch phía trên, giữ lại phần cặn lắng.

- 6) Lặp lại bước 4 và 5.
- 7) Thêm vào ống 600 μL Lysis buffer (50mM Tris pH8, 1mM EDTA, 0,5% Tween20), 25 μL dung dịch SDS 10%, 10 μL dung dịch Proteinase K (nồng độ 1 mg/mL).
- 8) Ủ mẫu ở 56°C qua đêm (máy ủ lắc).
 - *Quy trình tách chiết DNA bằng kit QIAamp DNA FFPE Tissue Kit của QIAGEN (theo hướng dẫn của bộ Kit)*

Thực hiện PCR khuếch đại vùng gen EGFR mang đột biến (exon 18, 19, 20, 21)

DNA sau khi tách chiết từ mẫu mô ung thư sẽ được tiến hành phản ứng PCR khuếch đại exon 18-21 gen EGFR.

Các cặp mồi dùng cho phản ứng PCR:

Exon 18:

F: 5'- CAAATGAGCTGGCAAGTCGTGCCG - 3'

R: 5' - GAGTTTCCCAAACACTCAGTG - 3'

Exon 19:

F: 5'- CCTTAGGTGCGGCTCCACAGC - 3'

R: 5' - CATTAGGATGTGGAGATGAG - 3'

Exon 20:

F: 5'- CCATGAGTACGTATTTTGAA - 3'

R: 5' - CAATTCCCCATGGCAAACACTCT - 3'

Exon 21:

F: 5'- CAGCCATAAGTCCTCGACGTG - 3'

R: 5' - CATCTCCCCTGCATGTGTTA - 3'

Thành phần và điều kiện phản ứng trình bày trên bảng 2.1.

Bảng 2.1. Thành phần và điều kiện phản ứng PCR

STT	Thành phần	Thể tích (μ l)	Điều kiện phản ứng
1	DNA tổng số	2 (~50ng)	<i>Biến tính:</i> 94 °C trong 3 phút Lặp lại 35 chu kỳ gồm các bước sau: <i>Biến tính:</i> 94 °C trong 30 giây <i>Gắn môi:</i> 55 °C trong 30 giây <i>Tổng hợp:</i> 72 °C trong 30 giây Sau 35 chu kỳ, tổng hợp lần cuối ở 72 °C trong 5 phút.
2	Master mix PCR 2X	10	
3	Môi xuôi	0,5	
4	Môi ngược	0,5	
5	Nước PCR	7,0	
	Tổng thể tích	20	

Phản ứng PCR - sequencing

Sau khi có kết quả PCR gen EGFR, sản phẩm PCR này được dùng để làm DNA khuôn cho phản ứng PCR-sequencing.

Thành phần và điều kiện phản ứng trình bày trên bảng 2.2.

Bảng 2.2. Thành phần và điều kiện phản ứng PCR-sequencing

STT	Thành phần	Thể tích (μ l)	Điều kiện phản ứng
1	Nước cất PCR	14,5	<i>Biến tính:</i> 96 °C trong 1 phút Lặp lại 25 chu kỳ gồm các bước sau: <i>Biến tính:</i> 96 °C trong 10 giây <i>Gắn môi:</i> 50 °C trong 5 giây <i>Tổng hợp:</i> 60 °C trong 4 phút Sau 25 chu kỳ, giữ ở 4-15°C
2	10x buffer	2,0	
3	Big Dye V3.1	2,0	
4	Môi (5pmol/ μ l)	1,0	
5	Sản phẩm PCR	0,5 (~100ng)	
	Tổng thể tích	20	

- *Quy trình giải trình tự xác định đột biến gen*

- 1) Cho vào mỗi giếng 20 μ L dung dịch Hi-Di (formamide).
 - 2) Ủ ở 95°C trong 3-5 phút để gắn Hi-Di vào các sợi đơn DNA.
 - 3) Lấy mẫu ra khỏi block nhiệt để ở -20°C trong 5 phút, trộn đều hỗn hợp
 - 4) Đặt các giếng chứa mẫu vào máy đọc trình tự và khởi động chương trình.
 - 5) Phân tích trình tự gen bằng hệ thống ABI Prism 310 (Applied Biosystems).
 - 6) So sánh kết quả giải trình tự gen với với trình tự tương ứng của GeneBank (gen EGFR: NG_007726, National Center for Biotechnology Information) và phân tích theo phần mềm Seqscape (Applied Biosystems).
- Nồng độ Mg⁺⁺ thường cần tối ưu để tối đa hóa hiệu suất PCR , nồng độ này nằm trong khoảng 1-4 mM với mức tăng 0,5mM cho mỗi nấc.

Quy trình xác định đột biến gen EGFR được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein - Trường Đại học Y Hà Nội và Khoa GPB - Bệnh viện Phổi TU.

2.2.4.9. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan

- * Mọi liên quan giữa tình trạng biểu lộ các dấu ấn với mức độ biệt hóa u:
 - Liên quan giữa tình trạng biểu lộ dấu ấn P53 với mức độ biệt hóa u.
 - Liên quan giữa tình trạng biểu lộ dấu ấn Ki67 với mức độ biệt hóa u.
 - Liên quan giữa tình trạng biểu lộ dấu ấn EGFR với mức độ biệt hóa u.
- * Mọi liên quan giữa tình trạng đột biến gen *EGFR* với sự biểu lộ các dấu ấn:
 - Liên quan giữa tình trạng đột biến gen *EGFR* với sự biểu lộ P53.
 - Liên quan giữa tình trạng đột biến gen *EGFR* với sự biểu lộ Ki67.
 - Liên quan giữa tình trạng đột biến gen với sự biểu lộ EGFR.
- * Mọi liên quan giữa tình trạng đột biến gen *EGFR* với một số đặc điểm người bệnh.
 - Liên quan giữa tình trạng đột biến gen *EGFR* với khoảng tuổi.
 - Liên quan giữa tình trạng đột biến gen *EGFR* với giới tính.

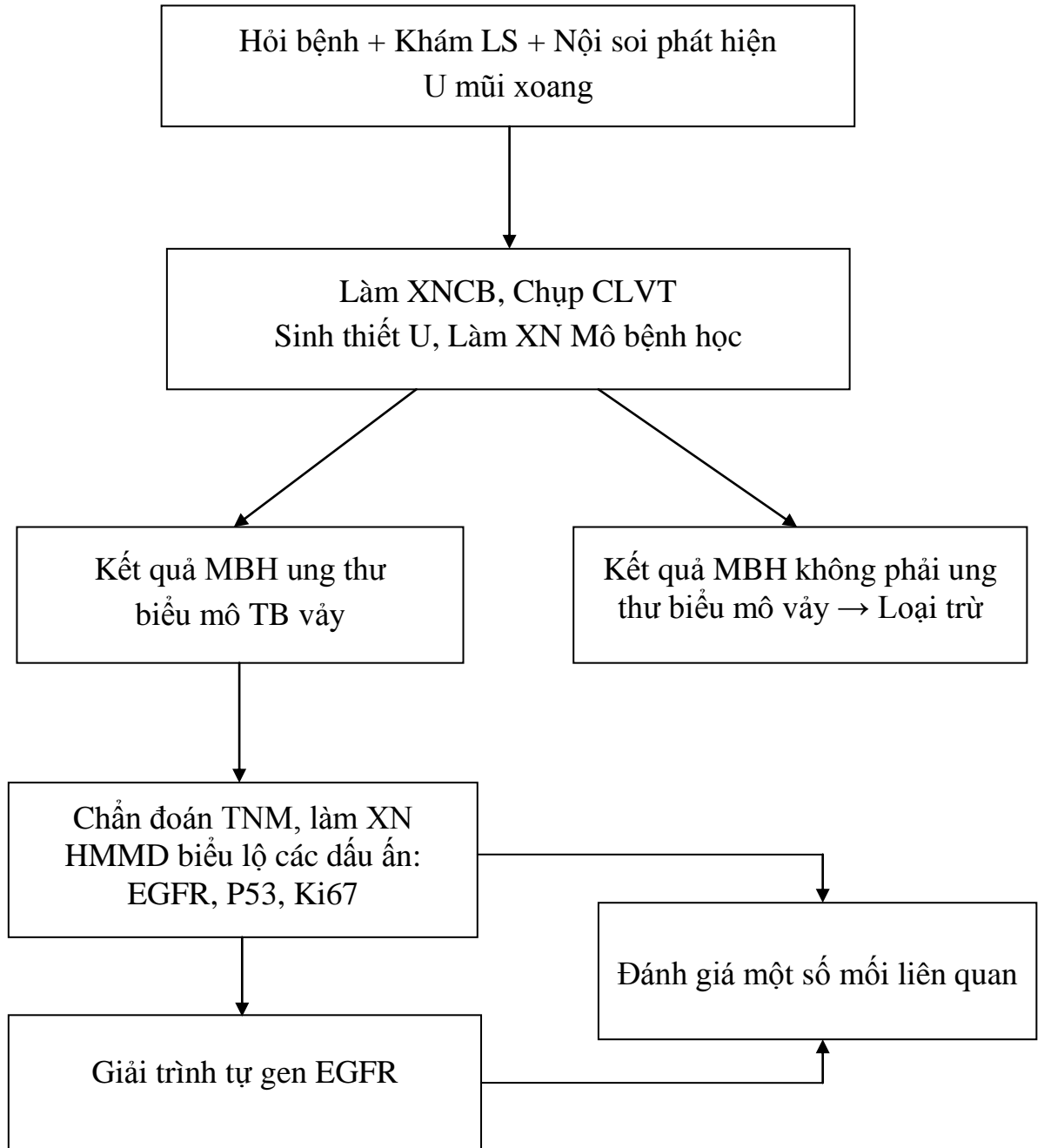
2.2.5. Xử lý số liệu

- Tất cả các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học.
- So sánh trung bình thực nghiệm áp dụng các thuật toán y học.
- Nhập số liệu bằng máy vi tính và xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 22.0.
- So sánh kết quả nghiên cứu với một số tác giả trong và ngoài nước.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu được sự đồng ý của Khoa Sau Đại học - Trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Tai Mũi Họng và Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương.
- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh ngày càng tốt hơn.
- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giải thích rõ về tình trạng bệnh của mình và đều chấp nhận hợp tác, những trường hợp không đồng ý tham gia nghiên cứu không bị phân biệt về điều trị.
- Các thông tin về người bệnh được giữ bí mật.

2.2.7. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1: Quy trình nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
≤ 40	7	13,0
41-60	25	46,3
> 60	22	40,7
Tổng số	54	100,0

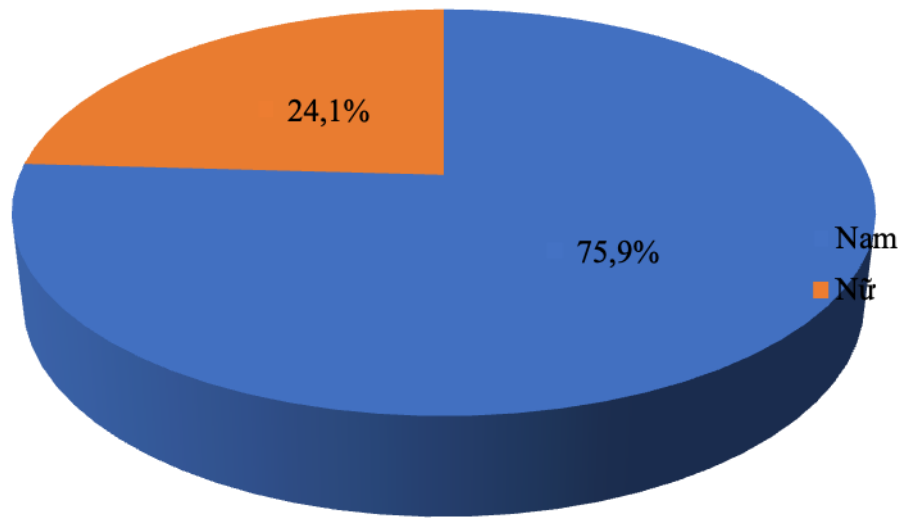
Nhận xét:

- Nhóm tuổi 41- 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%), nhóm ≤ 40 tuổi chiếm ít nhất (13,0%).

- Bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 24 tuổi, lớn tuổi nhất là 84 tuổi. Tuổi trung bình là 56,2.

- Có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh giữa nhóm ≤ 40 tuổi với nhóm > 40 tuổi.

3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới



Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét:

Bệnh nhân nam gặp 41 trường hợp (75,9%), nữ gặp 13 trường hợp (24,1%), tỷ lệ nam/nữ là 3,1/1. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

3.1.3. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

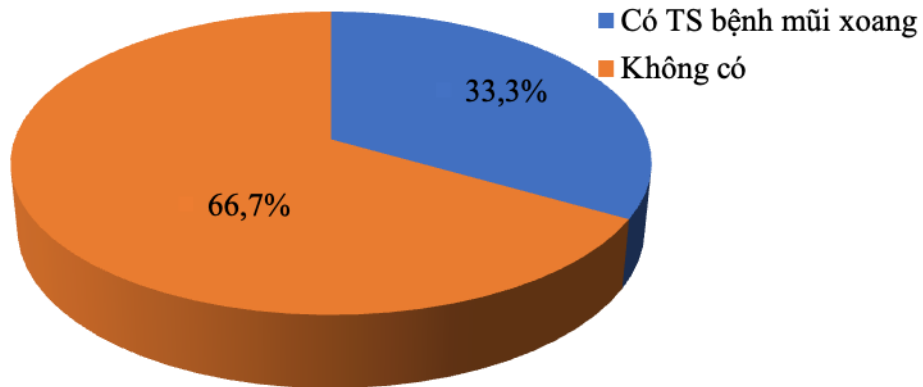
Bảng 3.2: Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

Thời gian	Số lượng	Tỷ lệ (%)
< 3 tháng	11	20,4
3-6 tháng	31	57,4
6-12 tháng	8	14,8
>12 tháng	4	7,4
Tổng số	54	100,0

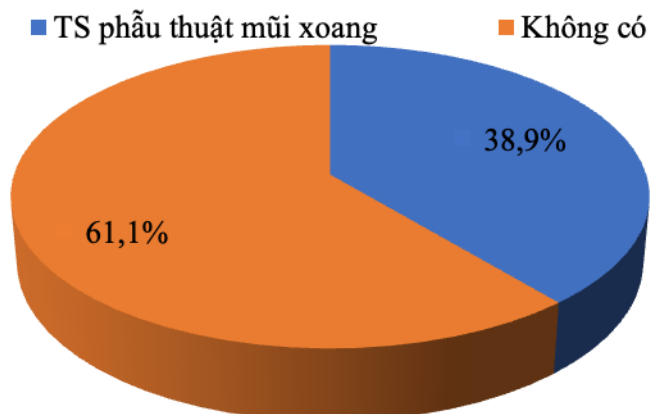
Nhận xét:

- Số bệnh nhân đến khám bệnh trong khoảng thời gian từ 3 đến 6 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên chiếm tỷ lệ cao nhất (57,4%).
- Số bệnh nhân đến khám trước 3 tháng chiếm 20,4%.
- Số bệnh nhân đến khám trong khoảng 6-12 tháng chiếm 14,8%.
- Bệnh nhân đến khám muộn sau 12 tháng chiếm tỷ lệ ít nhất (7,4%).

3.1.4. Tiền sử mắc bệnh về mũi xoang và các yếu tố nguy cơ



Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử bệnh mũi xoang



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ tiền sử các phương pháp điều trị bệnh mũi xoang

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, chỉ có 18 trường hợp (33,3%) có tiền sử bệnh lý mũi xoang trước đó và trong số này có 38,9% bệnh nhân có tiền sử điều trị bệnh bằng phẫu thuật.

Bảng 3.3: Tỷ lệ bệnh nhân có tiếp xúc với yếu tố nguy cơ (N=54)

Yếu tố nguy cơ	Số lượng	Tỷ lệ(%)
Hút thuốc	29	53,7
Bụi gỗ	6	11,1
Hóa chất	4	7,4
Không có yếu tố nguy cơ	19	35,2

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi có 35 trường hợp có yếu tố nguy cơ với UTBMVMX (64,8%).

- Số người hút thuốc chiếm nhiều nhất với 53,7%. Tiếp xúc với bụi gỗ gặp 11,1%, hóa chất ít gặp 7,4% và trong đó có 4 bệnh nhân (7,4%) có hai yếu tố nguy cơ và 35,2% không có yếu tố nguy cơ.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG**3.2.1. Lý do vào viện****Bảng 3.4: Phân bố lý do vào viện**

Lý do	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ngạt mũi + Chảy dịch mũi	17	31,5
Ngạt mũi + Đau nhức vùng mắt	10	18,5
Chảy máu mũi + Chảy dịch mũi	15	27,8
Sung, đau vùng má	3	5,6
Sung, đau góc trong mắt	6	11,1
Nhìn mờ + Đau đầu	2	3,7
Đau đầu	1	1,8
Tổng	54	100,0

Nhận xét:

- Vào viện với lý do Ngạt mũi + Chảy dịch mũi gặp nhiều nhất (31,5%).

- Chảy máu mũi + Chảy dịch mũi chiếm 27,8%. Ngạt mũi + Đau nhức vùng mắt gặp 18,5%.

- Sung, đau vùng góc trong hốc mắt gặp 11,1%. Sung, đau vùng má chiếm 5,6%. Nhìn mờ + Đau đầu ít gặp (3,7%). Chỉ gặp chỉ có 1 trường hợp vào viện vì đau đầu đơn thuần (1,8%).

3.2.2. Triệu chứng mũi xoang

3.2.2.1. Triệu chứng cơ năng

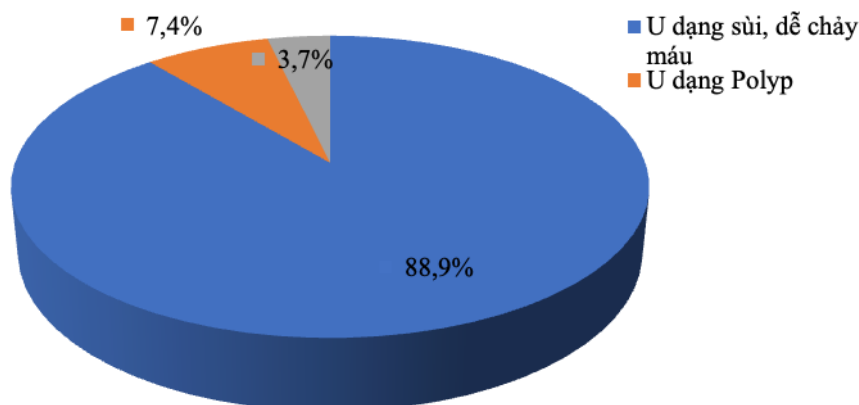
Bảng 3.5: Phân bố triệu chứng cơ năng ở mũi xoang(N=54)

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ngạt, tắc mũi một bên	46	85,2
Ngạt, tắc mũi 2 bên	3	5,6
Chảy máu mũi	31	57,4
Chảy dịch mũi	48	88,9
Giảm, mất ngủi	21	38,9
Đau nhức vùng mũi xoang	22	40,7

Nhận xét:

- Chảy dịch mũi gặp nhiều nhất (88,9%).
- Ngạt, tắc mũi một bên chiếm 85,2%. Tắc cả 2 bên mũi chỉ chiếm 5,6%.
- Chảy máu mũi khá phổ biến (57,4%). Giảm hoặc mất ngủi chiếm 38,9%.
- Đau nhức vùng mũi xoang gặp 40,7%.

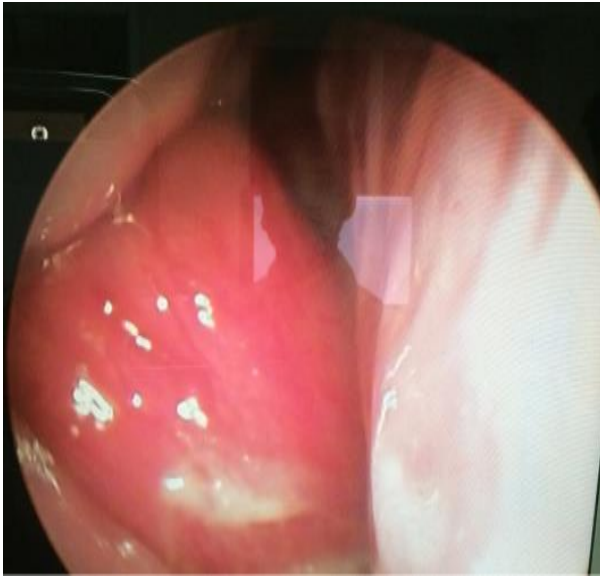
3.2.2.2. Hình thái khối u



Biểu đồ 3.4: Đặc điểm khối u khi thăm khám bằng nội soi

Nhận xét:

- U dạng sùi, dễ chảy máu gặp gặp nhiều nhất (88,9%).
- U dạng giống polyp gặp 7,4%.
- Hiếm gặp U dạng chắc (3,7%).



Hình 3.1: Tổng thương dạng giống polyp

SBA:15002904



Hình 3.2: Tổng thương dạng sùi

SBA: 15004902

3.2.2.3. Vị trí khối u

Bảng 3.6: Phân bố vị trí khối u khi thăm khám

Vị trí khối u	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Chiếm toàn bộ hốc mũi	30	55,6
Xoang hàm	11	20,4
Khe giữa	8	14,8
Cả hai bên mũi	4	7,4
Khe trên	1	1,8
Tổng	54	100,0

Nhận xét:

- Khối U chiếm toàn bộ một bên hốc mũi gặp nhiều nhất (55,6%).
- U xoang hàm đẩy dồn vách mũi xoang gặp 20,4%. U ở khe giữa gặp 14,8%. Khối u lan tràn cả hai bên mũi gặp 7,4%.
- Chỉ có 1 trường hợp khối u còn khu trú ở khe trên (1,8%).

3.2.3. Triệu chứng thần kinh

Bảng 3.7: Phân bố triệu chứng thần kinh (n=54)

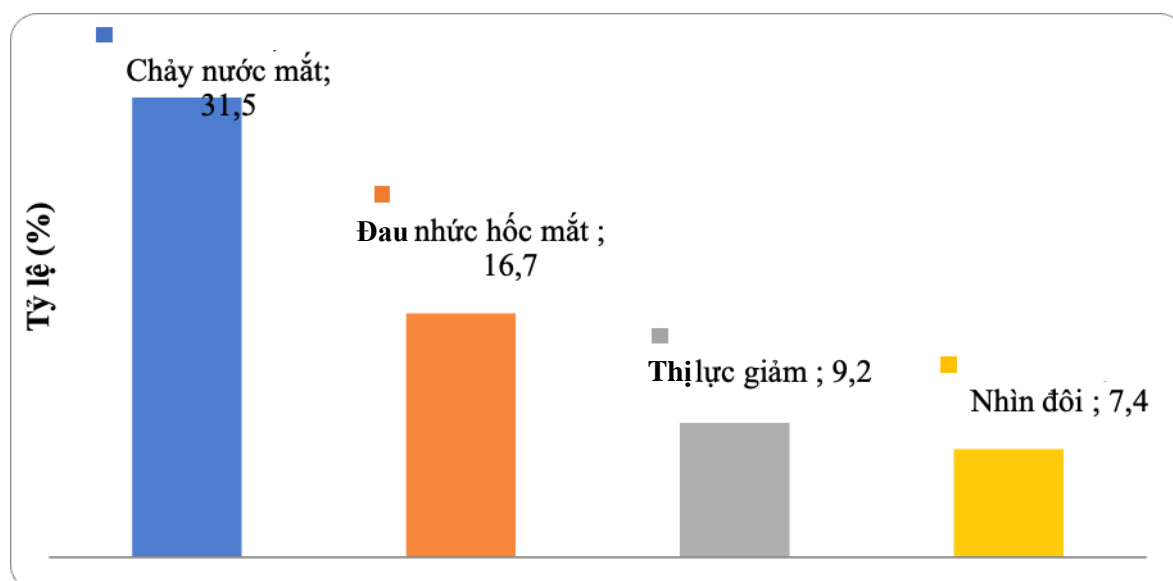
Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đau đầu	44	81,5
Đau, nhức vùng mặt	17	31,5
Đau vùng má	16	29,6
Đau vùng mũi, trán	6	11,1
Tê bì vùng mặt	5	9,2
Liệt dây thần kinh sọ	4	7,4

Nhận xét:

- Đau đầu là triệu chứng gặp nhiều nhất (81,5%).
- Đau nhức vùng mặt gặp 31,5%, đau vùng má gặp 29,6%, đau vùng mũi, trán gặp 11,1%.
- Tê bì vùng mặt gặp 9,3%.
- Liệt dây thần kinh sọ gặp 7,4%.
- Có 8 trường hợp không có dấu hiệu thần kinh (14,8%).

3.2.4. Đặc điểm lâm sàng về mắt

3.2.4.1. Triệu chứng cơ năng về mắt



Biểu đồ 3.5: Phân bố triệu chứng cơ năng về mắt

Nhận xét:

- Chảy nước mắt gặp 17 trường hợp (31,5%).
- Đau nhức hốc mắt gặp 9 trường hợp (16,7%).
- Gặp 5 trường hợp giảm thị lực (9,2%) và 4 trường hợp có nhìn đôi (7,4%).
- 36 trường hợp không có triệu chứng cơ năng ở mắt (66,7%).

3.2.4.2. Triệu chứng thực thể của mắt**Bảng 3.8: Phân bố triệu chứng thực thể của mắt (N=54)**

Biểu hiện	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Phù nề, xung huyết kết mạc	9	16,7
Sung nề mi dưới	7	13,0
Đầy lồi nhãn cầu	6	11,1

Nhận xét:

- Phù nề, xung huyết kết mạc gặp 9 trường hợp (16,7%).
- Có 7 trường hợp sung nề mi dưới (13,0%).
- Đầy lồi nhãn cầu gặp 6 trường hợp (11,1%).
- 43 trường hợp không có triệu chứng thực thể ở mắt (79,6%).

3.2.5. Triệu chứng biến dạng**Bảng 3.9: Phân bố triệu chứng biến dạng vùng mắt (N=54)**

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đầy rãnh mũi má	10	18,5
Má bị đầy phồng	9	16,7
Đầy góc trong hốc mắt	5	9,2
Biến dạng dẹt góc mũi	3	5,6
Sung nề nửa mặt, thâm nhiễm da	3	5,6

Nhận xét:

- Đầy rãnh mũi má gặp 10 trường hợp (18,5%).
- Má bị đẩy phồng gặp 9 trường hợp (16,7%).
- Có 5 trường hợp đầy góc trong hốc mắt (9,2%).
- Biến dạng dẹt góc mũi gặp 3 trường hợp (5,6%).
- Sung nề nửa mặt , thâm nhiễm da gặp 3 trường hợp (5,6%).
- 41 trường hợp không có dấu hiệu biến dạng mặt.



Ảnh 3.1: Hình ảnh đầy góc trong mắt

- SBA: 16002931



Ảnh 3.2: Hình ảnh má bị đẩy phồng -

SBA: 17007065

3.2.6. Các dấu hiệu về răng hàm mặt

Bảng 3.10: Phân bố các triệu chứng về răng hàm mặt (N=54)

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Rãnh lợi môi phồng	11	20,4
Đẩy phồng màn hầu	5	9,2
Hàm ếch sùi phồng	4	7,4
Lung lay răng	3	5,6
Cứng, khít hàm	1	1,9

Nhận xét:

- Phồng rãnh lợi môi là nhiều nhất (20,4%).
- Màn hầu bị đẩy phồng gặp 5 trường hợp (9,2%).
- Hàm ếch sùi, phồng có 4 trường hợp (7,4%).
- Có 3 trường hợp răng lung lay (5,6%).
- Gặp 1 trường hợp khít hàm làm hạn chế há miệng (1,9%).
- 42 trường hợp không có triệu chứng ở RHM (77,8%).

3.3. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG TRÊN PHIM CLVT

3.3.1. Hình ảnh tổn thương u trên phim CLVT

Bảng 3.11: Phân bố vị trí hình ảnh tổn thương u trên phim CLVT (N=54)

Tổn thương	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hốc mũi	46	85,2
Xoang sàng	32	59,3
Xoang hàm	24	44,4
Xoang bướm	2	3,7
Khối u lan vào não	2	3,7
Hố chân bướm hàm	1	1,9

Nhận xét: Tần suất các tổn thương theo vị trí như sau:

- Tổn thương ở hốc mũi gặp 46 trường hợp (85,2%) là nhiều nhất.
- Tiếp theo là tổn thương ở xoang sàng gặp 32 trường hợp (59,3%).
- Tổn thương ở xoang hàm gặp 24 trường hợp (44,4%).
- Tổn thương ở xoang bướm gặp 2 trường hợp (3,7%).
- Tổn thương lan vào não gặp 2 trường hợp (3,7%).
- Có 1 trường hợp tổn thương lan vào hố chân bướm hàm (1,9%).



Ảnh 3.3: Hình ảnh khối u xoang sàng - SBA: 17008361



Ảnh 3.4: Hình ảnh u xoang hàm và hốc mũi - SBA: 15002904

3.3.2. Vị trí phá hủy xương trên phim CLVT

Bảng 3.12. Phân bố các vị trí xương bị phá hủy trên phim CLVT (N=54)

Vị trí phá hủy xương	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Vách mũi xoang	41	75,9
Sàng trước	37	68,5
Sàng sau	20	37,0
Sàn ổ mắt	9	16,7
Thành trong ổ mắt	19	35,2
Thành ngoài xoang hàm	5	9,2
Thành trên xoang hàm	9	16,7
Thành trước xoang hàm	13	24,1
Vách ngăn mũi	5	9,2
Vách sàng bướm	3	5,6
Thành sau xoang hàm	11	20,4
Trần sàng	9	16,7
Xương khẩu cái	8	14,8

Nhận xét:

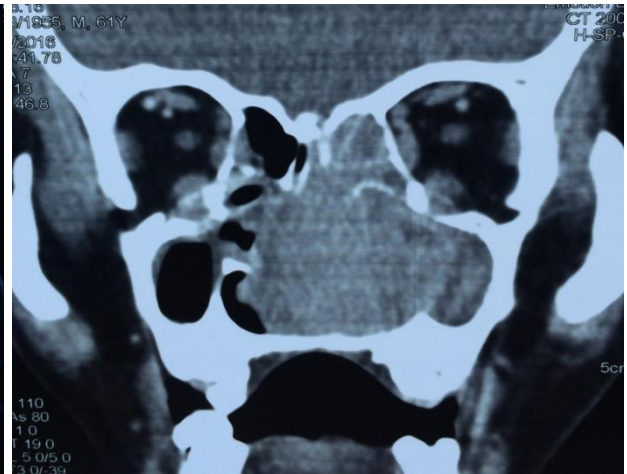
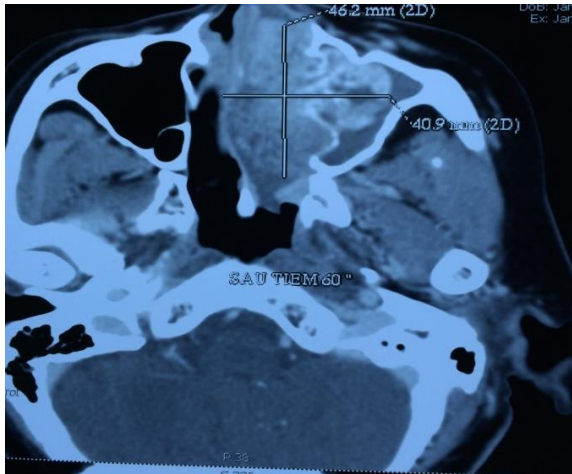
- Vách mũi xoang bị phá hủy gặp nhiều nhất chiếm 75,9%.
- Xoang sàng trước bị phá hủy xương chiếm 68,5%, xoang sàng sau bị phá hủy gặp 37,0%.
- Có 19 trường hợp tổn thương vách trong ổ mắt (35,2%).
- Phá hủy thành trước và thành sau xoang hàm chiếm 24,1% và 20,4%.
- Thành trên xoang hàm và Sàn ổ mắt bị phá hủy chiếm 16,7%.
- Phá hủy xương khẩu cái gặp 14,8%. Tổn thương vách ngăn (9,2%), thành ngoài xoang hàm (9,2%) và vách sàng bướm ít gặp hơn.

3.3.3. Mật độ và độ ngấm thuốc cản quang trên phim CLVT*Bảng 3.13: Phân bố theo mật độ và độ ngấm thuốc cản quang (N=54)*

Đặc điểm trên CLVT		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mật độ (độ mờ)	Đồng nhất	10	18,5
	Không đồng nhất	44	81,5
Độ ngấm thuốc cản quang	Nhiều	21	38,9
	Vừa	23	42,6
	Ít	8	14,8
	Không ngấm	2	3,7

Nhận xét:

- U mật độ không đồng nhất gặp 44 trường hợp chiếm 81,5%. Có 10 trường hợp mật độ đồng nhất (18,5%).
- Có 23 trường hợp ngấm thuốc vừa (42,6%), ngấm thuốc mạnh gặp 21 trường hợp (38,9%). Có 8 trường hợp ngấm thuốc ít (14,8%). Không ngấm thuốc gặp 2 trường hợp (3,7%).



Ảnh 3.5: Hình ảnh ngấm thuốc cản quang - SBA: 17011282

Ảnh 3.6: Hình ảnh phá hủy xương -SBA: 15001542

3.4. PHÂN LOẠI GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG

3.4.1. Phân loại theo T

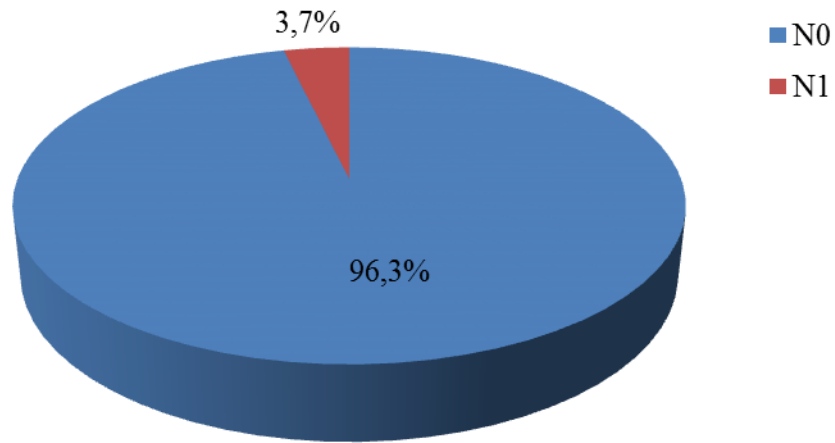
Bảng 3.14: Phân bố giai đoạn theo khối u (T)

Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
T1	2	3,7
T2	11	20,4
T3	22	40,7
T4a	17	31,5
T4b	2	3,7
Tổng số	54	100,0

Nhận xét:

- Khối u ở giai đoạn T3 gặp nhiều nhất với 22 trường hợp (40,7%).
- Giai đoạn T4a gặp 17 trường hợp (31,5%).
- Giai đoạn T2 gặp 11 trường hợp (20,4%).
- Giai đoạn T1 và T4b gặp ít nhất (3,7%).

3.4.2. Phân loại theo N



Biểu đồ 3.6: Phân bố theo tổn thương hạch vùng

Nhận xét:

- Hầu hết các trường hợp chưa có di căn hạch cổ (52 trường hợp, chiếm 96,3%). Chỉ có 2 trường hợp di căn hạch cổ một bên (3,7%), không có N2 và N3.

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không di căn hạch cổ ($P < 0,05$).

- Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào di căn xa (tất cả đều là M0).

3.4.3. Phân loại giai đoạn

Bảng 3.15: Phân bố bệnh theo giai đoạn S

Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
I	2	3,7
II	9	16,7
III	24	44,4
IVA	17	31,5
IVB	2	3,7
Tổng	54	100,0

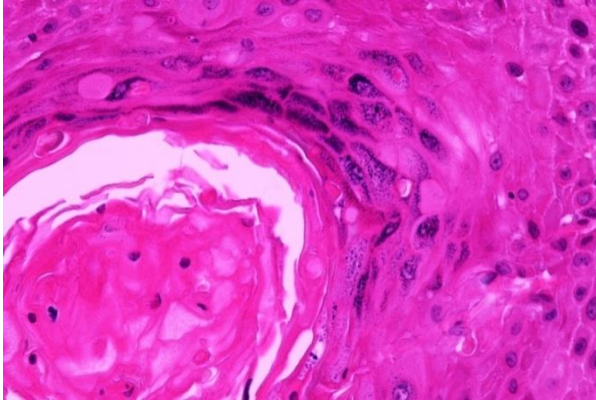
Nhận xét:

- Giai đoạn III chiếm nhiều nhất với 24 trường hợp (44,4%).
- Giai đoạn IVa gặp 17 trường hợp chiếm 31,5%.
- Giai đoạn II gặp 9 trường hợp (16,7%).
- Giai đoạn VIb gặp 2 trường hợp (3,7%).
- Gặp 2 trường hợp ở giai đoạn I (3,7%).

3.5. TỶ LỆ CÁC TYP MÔ BỆNH HỌC**Bảng 3.16: Tỷ lệ các typ mô bệnh học và biến thể**

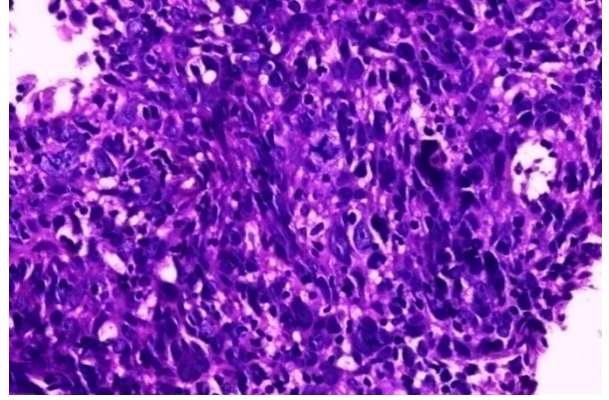
Typ mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô vảy sừng hóa	29	53,7
Ung thư biểu mô vảy không sừng hóa	22	40,7
Ung thư biểu mô vảy typ tế bào hình thoi	3	5,6
TỔNG	54	100,0

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi tìm thấy 3 typ mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy mũi xoang theo phân loại của TCYTTG năm 2017, trong đó typ ung thư biểu mô vảy sừng hóa chiếm nhiều nhất với 29 trường hợp (53,7%) và typ ung thư biểu mô vảy không sừng hóa gặp 22 trường hợp (40,7%). Typ tế bào hình thoi chiếm tỷ lệ rất ít (5,6%).



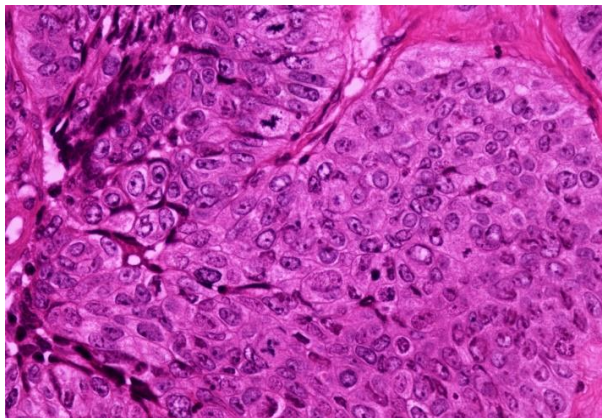
Hình 3.3: Ung thư biểu mô vảy sừng hóa. HE x 400. Mã số: B6405

-Trịnh Thị H.



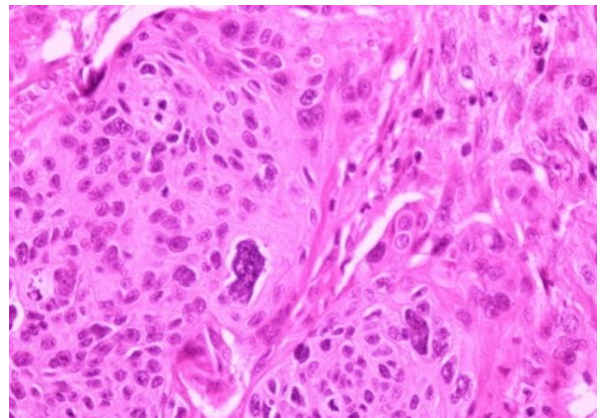
Hình 3.4: Ung thư biểu mô typ tế bào hình thoi. HE x 400. Mã số: C4475

-Luu Văn L.



Hình 3.5: Ung thư biểu mô vảy không sừng hóa. HE x 400. Mã số: A1350

-Nguyễn Thế H.



Hình 3.6: Ung thư biểu mô vảy không sừng hóa. HE x 400. Mã số: C4755

-Đỗ Thị M.

Bảng 3.17: Phân bố theo mức độ biệt hóa

Mức độ biệt hóa	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Biệt hóa cao	29	53,7
Biệt hóa vừa/kém biệt hóa	25	46,3
TỔNG	54	100,0

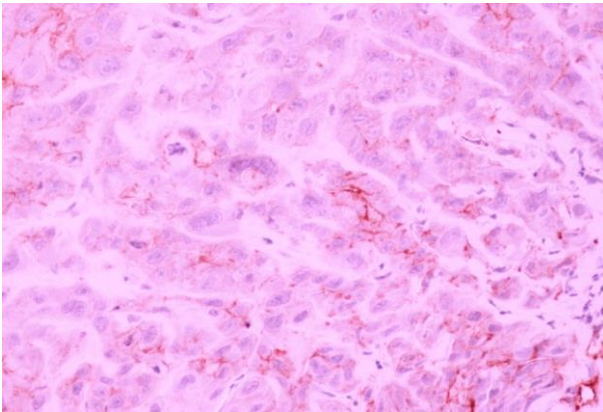
Nhận xét:

- Tỷ lệ ung thư biểu mô vảy biệt hóa cao chiếm nhiều hơn (53,7%).
- Tỷ biệt hóa vừa hoặc kém gặp 46,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.6. TÌNH TRẠNG BIỂU LỘ CÁC DẤU ẮN EGFR , P53 VÀ KI67**Bảng 3.18: Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn EGFR**

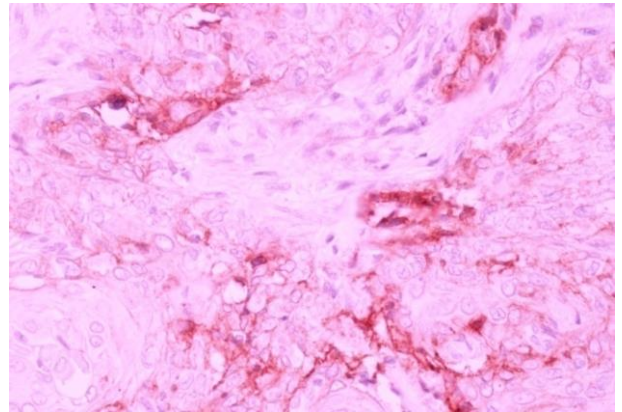
Mức độ biểu lộ dấu ấn EGFR	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Âm tính	12	22,2
Dương tính (+)	11	20,4
Dương tính (++)	24	44,4
Dương tính (+++)	7	13,0
Tổng	54	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ các trường hợp có biểu lộ dấu ấn EGFR là rất cao (77,8), trong đó mức độ biểu lộ (++) là nhiều nhất (44,4%), tỷ lệ âm tính chỉ có 22,2%.



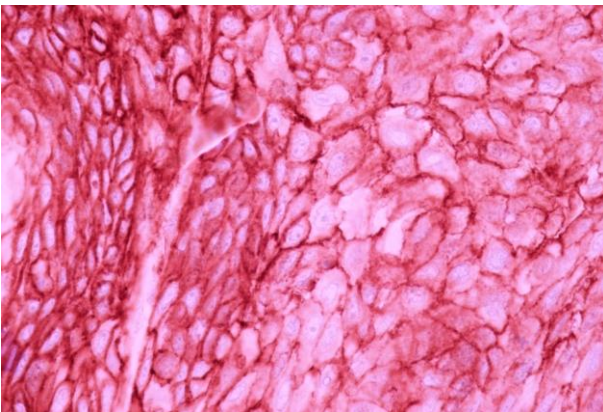
Hình 3.7: EGFR (+) x 200.

Mã số: B6405- Trịnh Thị H.



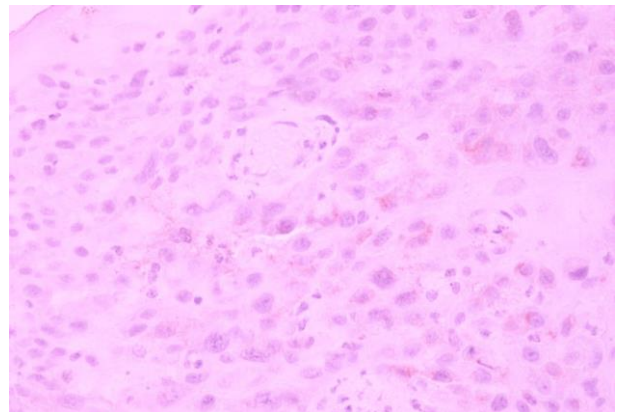
Hình 3.8: EGFR (++)x200.

Mã số: C4755- Đỗ Thị M.



Hình 3.9: EGFR (+++)x400.

Mã số: A 4528- Nguyễn Văn B.



Hình 3.10: EGFR (-)x200.

Mã số: B 7613- Bùi Duy H.

Bảng 3.19: Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn P53

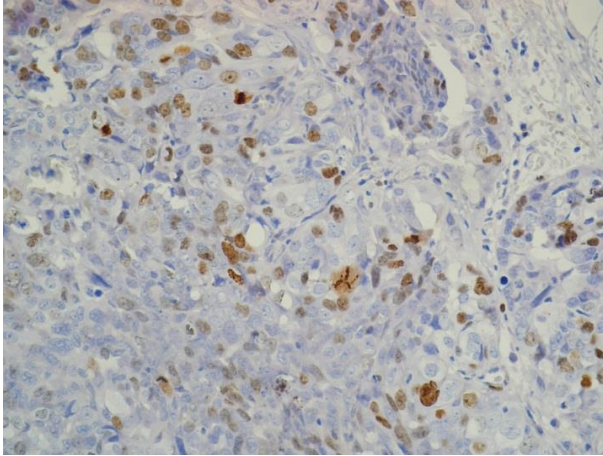
Mức độ biểu lộ dấu ấn P53	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Âm tính	5	9,2
Dương tính (+)	7	13,0
Dương tính (++)	23	42,6
Dương tính (+++)	19	35,2
Tổng	54	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ các trường hợp biểu lộ dấu ấn P53 chiếm 90,8%, trong đó biểu lộ mức độ (++) chiếm nhiều nhất (42,6%), có 5 trường hợp không biểu lộ p53 (9,2%).

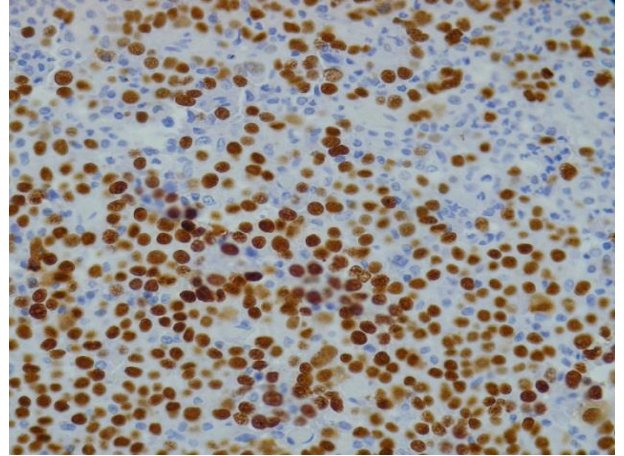
Bảng 3.20: Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn Ki67

Mức độ biểu lộ dấu ấn Ki67	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Âm tính	2	3,7
Dương tính (+)	7	13,0
Dương tính (++)	30	55,5
Dương tính (+++)	15	27,8
Tổng	54	100,0

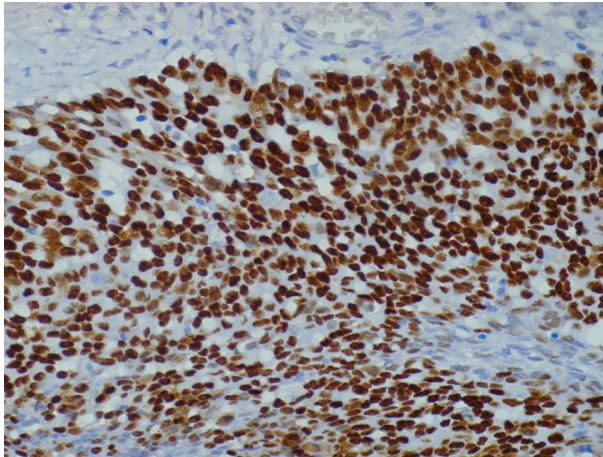
Nhận xét: Tỷ lệ các trường hợp biểu lộ dấu ấn Ki67 chiếm 96,3%, trong đó biểu lộ mức độ (++) chiếm nhiều nhất (55,5%), có 2 trường hợp không biểu lộ Ki67 (3,7%).



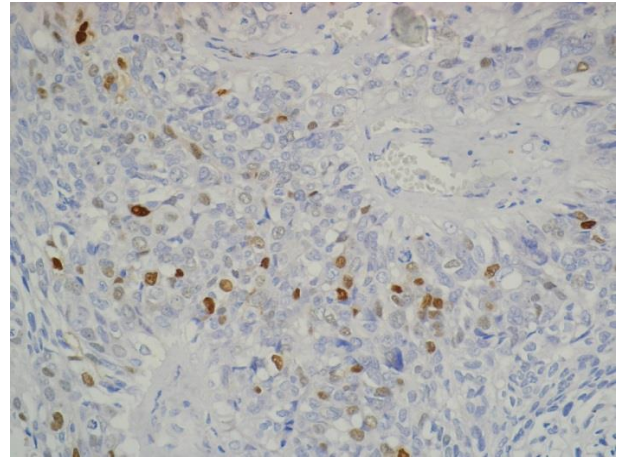
**Hình 3.11: P53 (+)x100. Mã số: A3873
-Nguyễn Duy Ch.**



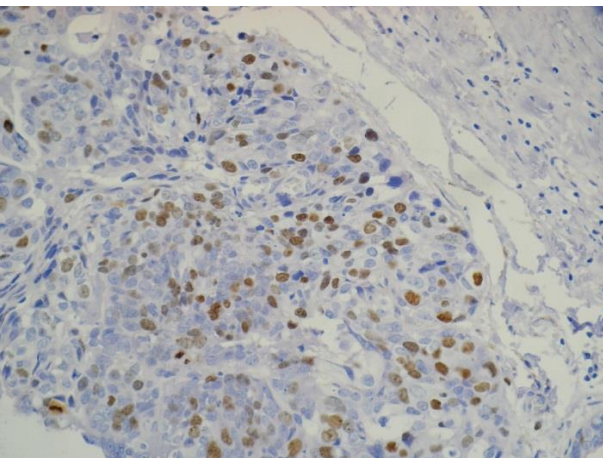
**Hình 3.12: P53 (++)x100. Mã số: C4755
-Đỗ Thị M.**



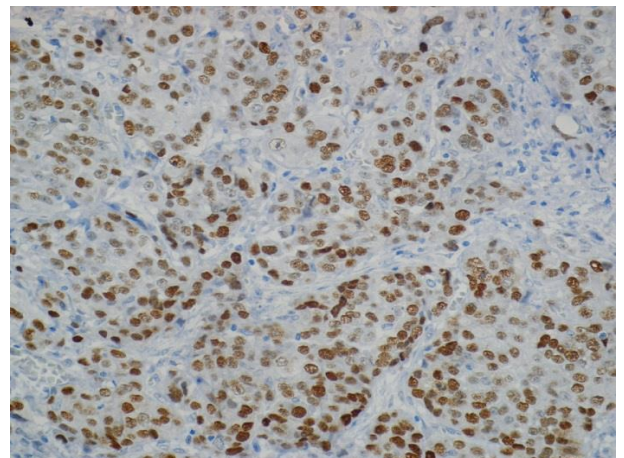
**Hình 3.13: P53 (+++)x100. Mã số:
C4475- Lưu Văn L.**



**Hình 3.14: Ki67 (+)x100. Mã số: A8555
-Phạm Thị V.**



**Hình 3.15: Ki67 (++)x100. Mã số:
B6740- Trịnh Ngọc H.**



**Hình 3.16: Ki67 (+++)x100. Mã số:
B9993- Phạm Xuân T.**

Bảng 3.21: Đối chiếu tỷ lệ biểu lộ EGFR với độ biệt hóa u (n=54)

Dấu ấn		Biệt hóa cao		Biệt hóa vừa/kém		Tổng	OR 95% CI	P
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)			
EGFR	Âm tính	6	50,0	6	50,0	12	-	-
	Dương tính (+)	6	54,5	5	45,5	11	1,2 (0,22 – 6,43)	0,83
	Dương tính (++)	13	54,2	11	45,8	24	1,18 (0,29 – 4,83)	0,82
	Dương tính (+++)	3	42,9	4	57,1	7	1,33 (0,19 – 9,21)	0,77

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa trong việc biểu lộ dấu ấn EGFR nhóm UTBMV biệt hóa cao và nhóm UTBMV biệt hóa vừa hoặc kém biệt hóa ($p > 0,05$).

Bảng 3.22: Đối chiếu tỷ lệ biểu lộ Ki67 với độ biệt hóa u (n=54)

Dấu ấn		Biệt hóa cao		Biệt hóa vừa/kém		Tổng	OR 95% CI	P
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)			
Ki67	Âm tính	2	100,0	0	0	2	-	-
	Dương tính (+)	4	57,1	3	42,9	7	-	-
	Dương tính (++)	15	50,0	15	50,0	30	1,33 (0,25 – 7,19)	0,74
	Dương tính (+++)	8	53,3	7	46,7	15	1,17 (0,18 – 7,43)	0,87

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa trong việc biểu lộ dấu ấn Ki67 của nhóm UTBMV biệt hóa cao và nhóm UTBMV biệt hóa vừa và kém biệt hóa ($p>0,05$).

Bảng 3.23: Đối chiếu tỷ lệ biểu lộ P53 với độ biệt hóa u (n=54)

Dấu ấn	Biệt hóa cao		Biệt hóa vừa/kém		Tổng	OR 95% CI	P	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)				
P53	Âm tính	3	60,0	2	40,0	5	-	-
	Dương tính (+)	3	42,9	4	57,1	7	2,0 (0,17 – 23,7)	0,58
	Dương tính (++)	11	47,8	12	52,2	23	1,63 (0,22 – 12,2)	0,63
	Dương tính (+++)	12	63,2	7	36,8	19	0,88 (0,11 – 6,88)	0,11

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa trong việc biểu lộ dấu ấn P53 của nhóm UTBMV biệt hóa cao và nhóm UTBMV biệt hóa vừa và kém biệt hóa ($p > 0,05$).

3.7. TÌNH TRẠNG ĐỘ BIẾN GEN *EGFR*

* *Kết quả tách chiết DNA từ mẫu mô ung thư*

Các mẫu DNA sau tách chiết từ mẫu mô ung thư đã được kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch bằng phương pháp đo mật độ quang.

Bảng 3.24: Nồng độ và độ tinh sạch của các mẫu DNA

Mã số mẫu	Nồng độ DNA (ng/μl)	Độ tinh sạch ($A_{260/280}$)	Mã số mẫu	Nồng độ DNA (ng/μl)	Độ tinh sạch ($A_{260/280}$)	Mã số mẫu	Nồng độ DNA (ng/μl)	Độ tinh sạch ($A_{260/280}$)
1	393	1,75	19	393	1,75	37	405	1,75
2	378	1,76	20	244	1,76	38	302	1,76
3	299	1,78	21	213	1,78	39	179	1,78
4	184	1,70	22	114	1,76	40	290	1,70
5	350	1,74	23	119	1,78	41	243	1,75
6	257	1,73	24	244	1,70	42	219	1,76
7	212	1,88	25	213	1,75	43	280	1,78
8	121	1,75	26	116	1,76	44	211	1,70
9	365	1,76	27	149	1,78	45	301	1,75
10	253	1,78	28	464	1,76	46	199	1,75
11	239	1,70	29	222	1,78	47	122	1,76
12	421	1,75	30	170	1,70	48	265	1,76
13	343	1,76	31	278	1,75	49	122	1,78
14	312	1,75	32	130	1,76	50	287	1,70
15	428	1,76	33	112	1,78	51	391	1,75
16	293	1,78	34	234	1,75	52	273	1,76
17	378	1,75	35	309	1,76	53	180	1,75
18	291	1,76	36	325	1,78	54	283	1,76

Nhận xét: Các mẫu DNA đều có độ tinh sạch cao với tỷ số mật độ quang ở bước sóng 260/280 nm nằm trong khoảng 1,7÷2,0 khi đo trên máy đo quang phổ ở bước sóng 260/280 nm. Như vậy, những mẫu DNA sau tách chiết đều đảm bảo chất lượng, đủ điều kiện cho các thí nghiệm tiếp theo.

* **Kết quả xác định đột biến gen EGFR bằng kỹ thuật giải trình tự gen:**

Bảng 3.25: Tỷ lệ đột biến chung gen EGFR

Đột biến chung	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có đột biến	28	51,9
Không đột biến	26	48,1
Tổng	54	100,0

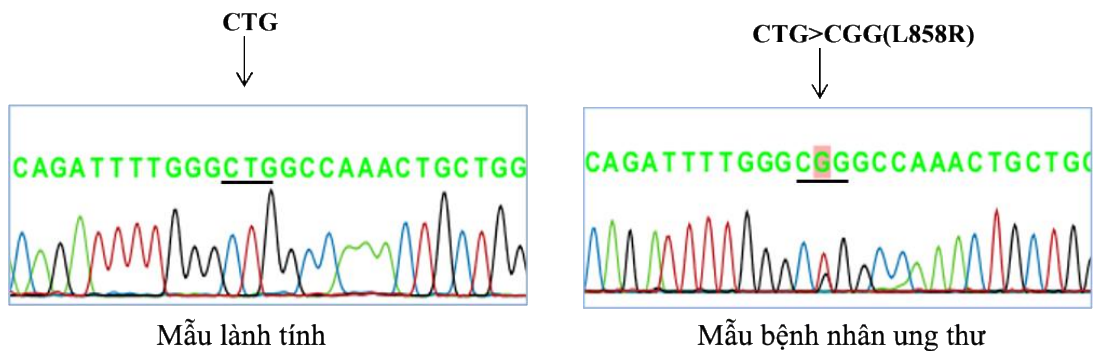
Nhận xét: Sử dụng mẫu mô lành tính để đối chiếu so sánh. Kết quả cho thấy đã phát hiện các dạng đột biến khác nhau trên exon 18, 19, 20 và 21 của gen EGFR. Bằng kỹ thuật giải trình tự gen, nghiên cứu phát hiện được 28 trường hợp có đột biến gen EGFR chiếm tỉ lệ 51,9% và 26 trường hợp không có đột biến gen EGFR chiếm tỉ lệ 48,1%.

Bảng 3.26: Tỷ lệ đột biến của từng exon gen EGFR

Tỷ lệ đột biến tại các exon	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Exon 18 (G719X)	5	17,9
Exon 19 (LREA)	7	25,0
Exon 20(T790M)	3	10,7
Exon 21(L858R)	13	46,4
Tổng	28	100,0

Nhận xét: Trong số các trường hợp phát hiện thấy đột biến, đột biến L858R ở exon 21 chiếm tỉ lệ cao nhất với 46,4%, tiếp theo là đột biến xóa đoạn LREA ở exon 19 với tỉ lệ 25%, đột biến ở exon 18 và exon 20 chiếm tỉ lệ thấp hơn lần lượt là 17,9% và 10,7%.

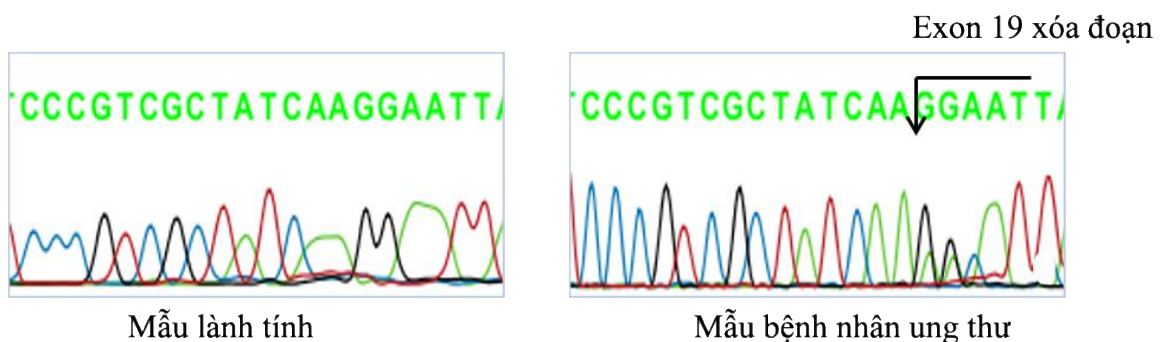
Hình ảnh minh họa đột biến L858R exon 21 gen EGFR:



Hình 3.17: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến L858R trên exon 21 của gen EGFR (Mã số: B5244- Bàn Văn H.)

Nhận xét: Hình 3.17 là hình ảnh đại diện cho kết quả đột biến L858R tại exon 21 của bệnh nhân ung thư biểu mô vảy mũi xoang bằng kỹ thuật giải trình tự gen. So sánh với trình tự DNA lành tính, tại vị trí nucleotid 2537 trên exon 21, xuất hiện thêm một đỉnh T bị biến đổi thành G, làm cho acid amin Leucin (L) tại codon 858 biến đổi thành Arginine (R), gây nên đột biến L858R.

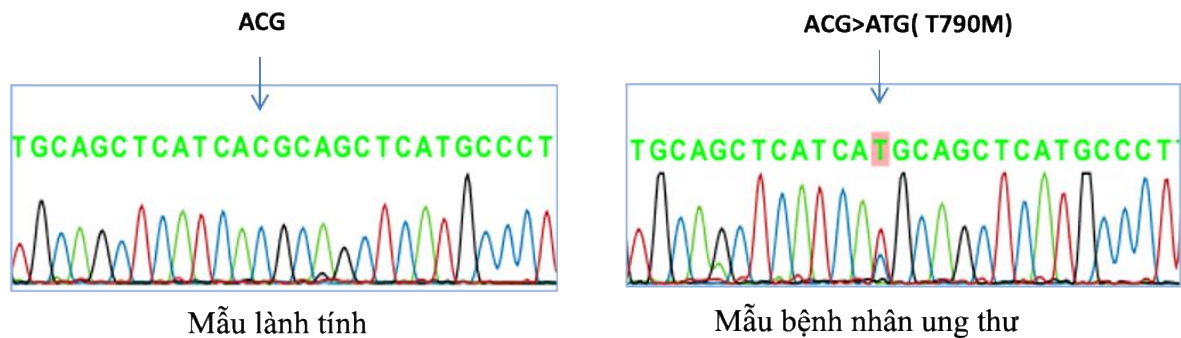
Hình ảnh minh họa đột biến xóa đoạn LREA exon 19 gen EGFR:



Hình 3.18: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến xóa đoạn LREA trên exon 19 của gen EGFR (Mã số: C6324- Vũ Thị M.)

Nhận xét: Hình là hình ảnh đại diện cho kết quả đột biến xóa đoạn LREA tại exon 19 của bệnh nhân ung biểu mô vảy mũi xoang bằng kỹ thuật giải trình tự gen. So sánh với trình tự DNA lành tính, xuất hiện hiện tượng xóa đoạn 15 nucleotid trên exon 19 (mũi tên chỉ vị trí bắt đầu có đột biến xóa đoạn), làm cho các acid amin acid glutamic(E)-leucine(L)-arginine(R)-acid glutamic(E)-alanine(A) tại các codon 746 đến 750 bị mất, do đó đột biến này có tên là đột biến $\Delta E746-A750$ hay LREA.

Hình ảnh minh họa đột biến T790M exon 20 gen EGFR:



Hình 3.19: Hình ảnh giải trình tự gen phát hiện đột biến T790M trên exon 20 của gen EGFR (Mã số: C3636- Trần Văn N.)

Nhận xét: Hình là hình ảnh đại diện cho kết quả đột biến T790M tại exon 20 của bệnh nhân ung thư biểu mô vảy mũi xoang bằng kỹ thuật giải trình tự gen. So sánh với trình tự DNA lành tính, tại vị trí nucleotid 2369 trên exon 20, xuất hiện thêm một đỉnh C bị biến đổi thành T, làm cho acid amin Threonin (T) tại bị biến đổi thành Methionine (M), gây nên đột biến T790M.

3.8. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN GEN EGFR VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Bảng 3.27: Liên quan giữa đột biến gen EGFR với giới tính (n=54)

Giới	Đột biến		Không đột biến		Tổng	OR 95% CI	P
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)			
Nam	22	53,7	19	46,3	41	1,11 (0,31 – 3,93)	0,87
Nữ	6	46,1	7	53,9	13		

Nhận xét: Tần suất đột biến gen *EGFR* liên quan với giới tính không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) với khoảng tin cậy 95% CI.

Bảng 3.28: Liên quan giữa đột biến gen EGFR với khoảng tuổi (n=54)

Khoảng tuổi	Đột biến		Không đột biến		Tổng	OR 95% CI	P
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)			
≤ 40	3	42,9	4	57,1	7	-	-
41-60	14	56,0	11	44,0	25	1,7 (0,3 – 9,6)	0,54
> 60	11	50,0	11	50,0	22	1,33 (0,2 – 7,7)	0,75

Nhận xét:

- Nhóm tuổi 41 - 60 tuổi có nguy cơ đột biến gen gấp 1,7 lần so với nhóm 40 tuổi trở xuống. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nhóm tuổi > 60 tuổi có nguy cơ đột biến gen gấp 1,33 lần so với nhóm 40 tuổi trở xuống. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.29: Liên quan giữa đột biến gen EGFR với độ biệt hóa u (n=54)

Độ biệt hóa	Đột biến		Không đột biến		Tổng	OR 95% CI	p
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)			
Cao	16	55,2	13	44,8	29	0,75 (0,25 – 2,22)	0,6
Vừa/Kém	12	48,0	13	52,0	25		

Nhận xét: Bệnh nhân có độ biệt hóa cao có nguy cơ đột biến gen cao hơn 1,33 lần so với nhóm có độ biệt hóa vừa hoặc kém. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) với khoảng tin cậy 95% CI.

Bảng 3.30: Liên quan giữa đột biến gen EGFR với sự biểu lộ P53 (n=54)

Dấu ấn	Đột biến		Không đột biến		Tổng	OR 95% CI	p	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)				
P53	Âm tính	1	20,0	4	80,0	5	-	-
	Dương tính (+)	2	28,6	5	71,4	7	1,6 (0,09 - 28,3)	0,75
	Dương tính (++)	12	52,2	11	47,8	23	4,36 (0,37 - 51)	0,2
	Dương tính (+++)	13	68,4	6	31,6	19	8,7 (0,6 - 124,9)	0,06

Nhận xét:

- Trong 5 trường hợp âm tính với p53, chỉ có 1 trường hợp đột biến.
- Trong 7 trường hợp dương tính (+) với p53, chỉ có 2 trường hợp đột biến. Nguy cơ đột biến cao hơn nhóm âm tính 1,6 lần, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Trong 23 trường hợp dương tính (++) với p53, có 12 trường hợp đột biến. Nguy cơ đột biến gen cao hơn nhóm âm tính 4,36 lần, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Trong 19 trường hợp dương tính (+++) với p53, có 13 trường hợp đột biến. Nguy cơ đột biến gen cao hơn nhóm âm tính là 8,7 lần, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, tần suất đột biến gen có xu hướng tỷ lệ thuận với mức độ biểu lộ của dấu ấn P53.

Bảng 3.31: Liên quan giữa đột biến gen EGFR với sự biểu lộ Ki67 (n=54)

Dấu ấn	Đột biến		Không đột biến		Tổng	OR 95% CI	p	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)				
Ki67	Âm tính	1	50,0	1	50,0	2	-	-
	Dương tính (+)	3	42,9	4	57,1	7	0,75 (0,02 - 21,3)	0,87
	Dương tính (++)	17	56,7	13	43,3	30	1,31 (0,07 - 24,0)	0,86
	Dương tính (+++)	7	46,7	8	53,3	15	0,88 (0,04 - 18,3)	0,93

Nhận xét:

- Bệnh nhân có Ki67 âm tính có nguy cơ đột biến gen cao hơn nhóm dương tính (+) 1,33 lần. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- Bệnh nhân có Ki67 (++) có nguy cơ đột biến gen cao hơn nhóm âm tính 1,31 lần. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- Bệnh nhân có Ki67 (+++) có nguy cơ đột biến gen thấp hơn nhóm âm tính 0,88 lần. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Như vậy, tần suất đột biến gen không liên quan đến mức độ biểu lộ dấu ấn Ki67.

Bảng 3.32: Liên quan giữa đột biến gen với sự biểu lộ dấu ấn của EGFR

Dấu ấn		Đột biến		Không đột biến		Tổng	OR 95% CI	p
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)			
EGFR	Âm tính	1	8,3	11	91,7	12	-	-
	Dương tính(+)	2	18,2	9	81,8	11	2,44 (0,17 – 34,4)	0,49
	Dương tính(++)	19	79,2	5	20,8	24	41,8 (1,86 – 38,3)	0,0001
	Dương tính(+++)	6	85,7	1	14,3	7	66,0 (0,56 – 7834)	0,001

Nhận xét:

- Trong 12 trường hợp nhuộm EGFR âm tính chỉ có 1 trường hợp đột biến (8,3%).

- Trong 11 trường hợp nhuộm EGFR dương tính (+) chỉ có 2 trường hợp đột biến (18,2%). Nguy cơ đột biến gen cao hơn nhóm âm tính 2,44 lần. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Trong 24 trường hợp nhuộm EGFR dương tính (++) có 19 trường hợp đột biến (79,2%). Nguy cơ đột biến gen cao hơn nhóm âm tính 41,8 lần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Trong 7 trường hợp nhuộm EGFR dương tính (+++) có 6 trường hợp đột biến (85,7%). Nguy cơ đột biến gen cao hơn nhóm âm tính 66 lần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Như vậy, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa tần suất đột biến với mức độ nhuộm dương tính của EGFR. Tần suất đột biến tăng tỷ lệ thuận với mức độ nhuộm dương tính của dấu ấn EGFR (với khoảng tin cậy 95% CI).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ DỊCH TỄ LÂM SÀNG

4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo khoảng tuổi và giới

* *Về tuổi*: Trong nghiên cứu của chúng tôi, do số lượng bệnh nhân còn ít nên tần suất mắc bệnh phân bố theo các nhóm tuổi và giới là không đại diện. Mặc dù vậy, trong nghiên cứu này, nhóm tuổi 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%), nhóm ≤ 40 chiếm ít nhất (13,0%). Phân bố bệnh nhân trong một khoảng tuổi rất rộng, từ 24 đến 84 tuổi. Chúng tôi cũng nhận thấy có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh giữa nhóm ≤ 40 tuổi với nhóm > 40 tuổi, tuổi càng lớn thì tần suất mắc bệnh càng cao. Chúng tôi cũng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm 41-60 tuổi với nhóm >60 tuổi. Tần suất mắc ung thư mũi xoang cao ở nhóm tuổi >40 có lẽ do sự tích lũy theo thời gian của các yếu tố nguy cơ mà người bệnh tiếp xúc hoặc cần có đủ thời gian để các tổn thương viêm nhiễm mạn tính vùng mũi xoang trải qua một thời gian dài của những biến đổi mô: Từ tổn thương viêm gây phá hủy dẫn đến sự tái tạo, tăng sinh tế bào để bù đắp rồi lại bị phá hủy và lại tiếp tục tăng sinh để hàn gắn. Vòng luẩn quẩn này kéo dài sẽ dẫn tới những biến đổi dị sản (thường là dị sản vảy) và loạn sản ở các mức độ để từ đó trở thành ung thư tại chỗ và dẫn đến ung thư xâm nhập. Một lý do khác để lý giải vấn đề mắc ung thư mũi xoang tăng theo tuổi có lẽ là khi người ta càng nhiều tuổi thì khả năng cơ thể kiểm soát các hoạt động phân bào bất thường sẽ giảm sút, khả năng sửa chữa những bất thường về di truyền cũng theo đó mà giảm đi và do vậy, nguy cơ mắc ung thư nói chung và ung thư mũi xoang nói riêng có xu hướng tăng dần theo tuổi đời. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước. Theo các tác giả Phan Thanh Dự¹⁸ và Đàm Thanh Mai⁴⁴, lứa

tuổi 41- 60 gặp nhiều nhất với tỷ lệ lần lượt là 68,8% và 50%. Theo nghiên cứu của Phùng Quang Tuấn, ung thư mũi xoang ở lứa tuổi này cũng chiếm tỷ lệ cao nhất tới 55,3%.²²

* **Về giới:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ là 3,1/1. Sự khác biệt giữa hai giới là có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Theo Nguyễn Mạnh Cường⁴² thì tỷ lệ bệnh nhân nam giới chiếm 55,7%, Trần Thị Hợp⁴³ tỷ lệ nam/nữ là 2/1 còn theo Nguyễn Công Thành số bệnh nhân nam chiếm tới 62,5%.¹⁷ Kết quả nghiên cứu của Ngô Ngọc Liên¹⁶ cho thấy số bệnh nhân nam chiếm 67%, kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của Lê Văn Bích và Phạm Khánh Hoà.¹⁵ Theo kết quả nghiên cứu của Ozsaran³⁴ thì tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 65,8%, còn theo Benninger tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,4/1. Hertrampf và CS báo cáo rằng tỷ lệ mắc ung thư vùng họng miệng hàng năm là khoảng 13.000 trường hợp ở Đức, nam giới có nguy cơ mắc bệnh cao hơn nữ giới 2,5 lần và có nguy cơ tử vong cao gấp 3 lần.¹⁰³ Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong ở phụ nữ tăng nhẹ trong hơn thập kỷ qua, trong khi tỷ lệ mắc và tử vong ở nam giới vẫn ổn định ở mức cao. Theo Sanghvi và CS, trong tổng số 4.994 trường hợp ung thư biểu mô vảy mũi xoang đã được xác định, thì có 64,44% nam và 35,56% nữ.³¹ Kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Boussen (2006) tại Tunisia cho thấy tỷ lệ UTMX ở nam và nữ là 1,65/1.³³ Nghiên cứu của Kuijpers và CS (2012) tại Hà Lan cho biết tỷ lệ mắc UTMX ở nam cao hơn ở nữ, tỷ lệ mắc UTMX trong quần thể ở nam từ 11-15/1.000.000 dân và ở nữ là 5-7,5/1.000.000 dân.⁶ Nghiên cứu của Thorup và CS (2010) về UTMX cho thấy số BN nam chiếm 67% và nữ là 33%,⁵ còn theo kết quả nghiên cứu của Ozsaran, tỷ lệ BN nam UTMX chiếm 65,8%.³⁴ Giải thích sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ mắc giữa hai giới là do nam giới thường tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ của ung thư mũi xoang nhiều hơn nữ giới.

4.1.2. Các yếu tố nguy cơ và tỷ lệ mắc bệnh

Có rất nhiều yếu tố môi trường được cho là liên quan với bệnh ung thư ở mũi xoang như ô nhiễm trong một số ngành công nghiệp: gỗ, sơn, đúc... Tuy nhiên, những yếu tố này đang dần dần trở nên ít quan trọng hơn và người ta cho rằng, vấn đề chính vẫn là mối liên quan giữa nguy cơ mắc ung thư mũi xoang với thói quen hút thuốc. Theo chúng tôi, tỷ lệ mắc bệnh cao ở nam giới Việt Nam có lẽ liên quan tới các yếu tố nguy cơ như: Tỷ lệ nam giới hút thuốc lá cao hơn nữ giới, nam giới cũng thường tiếp xúc nhiều hơn với các yếu tố ô nhiễm môi trường (bụi gỗ, phơi nhiễm với niken, crom...) nên tỷ lệ bị viêm nhiễm mạn tính vùng mũi họng cao hơn. Theo Oh JL và CS (2003), tỷ lệ ung thư mũi xoang được báo cáo là 0,3 đến 1/100.000 dân. Loại ung thư này có xu hướng xảy ra phổ biến nhất trong thập niên thứ năm của đời người, mặc dù nó có thể xảy ra ở tuổi trẻ hơn nhiều. Ung thư mũi xoang là rất hiếm ở trẻ em ngoại trừ đối với một số sarcoma, chẳng hạn như Rhabdomyosarcoma. Zhang và CS chỉ ra rằng rượu và thuốc lá là nguyên nhân làm gia tăng tỷ lệ mắc bệnh. Sử dụng thuốc lá được phát hiện là một yếu tố nguy cơ gây ung thư đầu và cổ mạnh hơn so với uống rượu.⁹⁹ Trong thời gian gần đây, tỷ lệ ung thư liên quan đến HPV ngày càng tăng được quan sát thấy rõ ràng nhất ở những người không hút thuốc, trong khi tỷ lệ ung thư giảm không liên quan đến HPV không rõ ràng ở những người trẻ hơn, những người không hút thuốc và những người không có tiền sử lạm dụng rượu.¹⁰⁰ Winn và CS đã xác định rằng sử dụng thuốc lá và uống rượu là nguy cơ chính của các bệnh này.¹⁰¹ Các yếu tố nguy cơ khác cũng được đề cập đến như: chiều cao và trọng lượng cơ thể thấp, học vấn kém, thu nhập thấp và có tiền sử gia đình về UTBMVĐC. Theo Rahul Dutta và CS (2015) ung thư biểu mô mũi xoang với tỷ lệ mắc bệnh là 0,83/100.000 dân, nam giới chiếm 58,6% các trường hợp. Người da trắng chiếm 81,5%, trong khi người da đen chỉ chiếm 8,7%. Ung thư biểu mô

tế bào vảy là typ mô học phổ biến nhất (41,9%). Vị trí giải phẫu phổ biến nhất của UTBMMX là hốc mũi (45,7%), và ít gặp nhất là xoang trán (1,2%). Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm cho tất cả các khối u ác tính ở mũi xoang là 53,7%.¹⁰⁴ Có sự khác biệt về các vùng địa lý trong sự xuất hiện của bệnh, với tỷ lệ mắc cao nhất ở Đông Âu và thấp nhất ở Anh và Ireland. Theo Danny và Cs (2013), tỷ lệ mắc ung thư xoang trung bình hàng năm thường là từ 5 đến 10/1 triệu ở nam và từ 2 đến 5/1 triệu ở nữ từ năm 2004 đến năm 2008.¹⁰⁷

Trong nghiên cứu này, khi tìm hiểu về các yếu tố nguy cơ của ung thư mũi xoang, chúng tôi thấy BN có tiền sử viêm mũi xoang đã điều trị là 18 người, chiếm tỷ lệ 33,3%, trong đó có 7 BN đã được phẫu thuật chiếm 38,9% trong số các BN có tiền sử điều trị bệnh mũi xoang. Trong một số yếu tố nguy cơ mà chúng tôi có thể điều tra được, số BN có hút thuốc chiếm 53,7%. Tiếp xúc với bụi gỗ gặp 11,1%, tiếp xúc với sơn gặp 7,4%, tuy nhiên ít gặp BN có tiền sử tiếp xúc nhiều, lâu dài với sơn hoặc bụi gỗ. Như vậy, có thể khẳng định điểm nổi bật là tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc chiếm tỷ lệ cao và không thấy có yếu tố liên quan đến nghề nghiệp đặc biệt. Trong các nghiên cứu tại Việt Nam, chúng tôi cũng chưa thấy nghiên cứu nào đề cập đến mối liên quan chặt chẽ của các yếu tố nguy cơ theo nghề nghiệp với ung thư mũi xoang như của các tác giả nước ngoài, mà chủ yếu các ung thư mũi xoang thường gặp ở người bệnh làm ruộng.^{18,22,23} Ở nhiều nước trên thế giới, trong các nghiên cứu từ năm 2000 trở về trước, các ung thư mũi xoang được coi là một bệnh nghề nghiệp đối với các công nhân làm việc tiếp xúc trực tiếp với các sản phẩm làm từ gỗ do bệnh nhân mắc các bệnh liên quan tới bụi gỗ.

Theo Cơ quan Nghiên cứu Quốc tế Ung thư (IARC), phơi nhiễm nghề nghiệp với một số tác nhân góp phần gây ung thư trong khoang mũi và các xoang cạnh mũi đối với một số người đã được chứng minh rất rõ ràng (sản xuất rượu isopropyl, bụi da, hợp chất chứa niken, radium, bụi gỗ) và những tác nhân

khác chỉ được coi là có tác động hợp đồng một cách hạn chế (thợ mộc, hợp chất crom, formaldehyd, sản xuất dệt may).¹⁰⁹ Phân tích tổng hợp của Sara Gandini và CS đã báo cáo nguy cơ tương đối là 2,77 đối với bệnh ung thư khoang mũi ở những người hiện tại đang hút thuốc.¹¹⁰

Một trong những yếu tố khác liên quan đến thay đổi tần suất mắc bệnh đó là tình trạng nhiễm HPV. Trong những năm gần đây, những thay đổi về hành vi tình dục có thể đã dẫn đến tỷ lệ dương tính với virus sinh u nhú ở người (HPV) ở những bệnh nhân UTBMVMX tăng lên, người ta đã xác định được tỷ lệ nhiễm HPV khoảng từ 32-62% của tất cả các UTBMV ở mũi.^{118,119} Tình trạng dương tính với HPV phổ biến hơn ở các bệnh nhân mắc UTBMV của hốc mũi hơn là ở các xoang cạnh mũi. Cũng như với các UTBMV đầu cổ nói chung, bệnh nhân UTBMV mũi xoang dương tính với HPV có tiên lượng tốt hơn so với bệnh nhân UTBMV mũi xoang âm tính với HPV.¹¹⁹ Nghiên cứu của Jacob G. Eide và CS cho biết u nhú đảo ngược là khối u xoang mũi phổ biến nhất với xu hướng tái phát, tiềm năng xâm lấn vào nền sọ, và có nguy cơ biến đổi ác tính thành ung thư biểu mô tế bào vảy. U nhú đảo ngược có thể là một thách thức cho chẩn đoán vì chúng thường xuất hiện với các triệu chứng tương tự như một quá trình viêm.⁷³

Hiện tần suất nhiễm HPV mũi xoang đang tăng cao làm cho tỷ lệ mắc bệnh không giảm mặc dù một số yếu tố nguy cơ khác đã được kiểm soát. Tuy nhiên các nghiên cứu về yếu tố dịch tễ liên quan đến HPV của UTBMVMX nói riêng và ung thư đầu cổ nói chung ở Việt Nam hiện nay chưa có các dữ liệu lớn, chỉ là các nghiên cứu nhỏ trên vài chục trường hợp.^{21,25,36}

4.1.3. Thời gian xuất hiện bệnh

Trong 54 bệnh nhân nghiên cứu, số bệnh nhân đến khám bệnh trong khoảng từ 3 đến 6 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên gặp 31 trường hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (57,4%), có 11 bệnh nhân đến khám trước 3 tháng

(20,4%) và có 8 bệnh nhân đến khám trong khoảng 6 -12 tháng (14,8%). Bệnh nhân đến viện muộn sau 12 tháng chiếm tỷ lệ ít nhất (7,4%). Các nghiên cứu về triệu chứng lâm sàng của ung thư mũi xoang không nhiều, đặc biệt là ung thư tế bào vảy, một số nghiên cứu cho rằng các triệu chứng của ung thư mũi xoang ở giai đoạn sớm thường không điển hình, bệnh biểu hiện thường giống với các triệu chứng của một số bệnh lý mũi xoang thông thường khác nên ít được chú ý đến. Vì vậy người bệnh thường có tâm lý chủ quan nên đến khám bệnh tương đối muộn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện từ 1 đến 6 tháng theo nghiên cứu của Đàm Thanh Mai⁴⁴ là 72,5%, của tác giả Phan Thanh Dự¹⁸ là 71,9% và của Hà Mạnh Hùng²³ là 81,8%. Trên thực tế, những dấu hiệu của ung thư mũi xoang khá đa dạng. Có thể có những giai đoạn ổn định và có giai đoạn các triệu chứng lại tăng lên, nhưng do không ảnh hưởng quá rõ rệt tới sức khỏe và toàn trạng, vì vậy nhiều khi bệnh nhân chủ quan cho rằng đó là những biểu hiện của các bệnh lý viêm mũi xoang thông thường và vì chưa có biểu hiện rõ rệt và không đe dọa đến tính mạng nên người bệnh ngại đi khám bệnh ở giai đoạn sớm. Hầu hết bệnh nhân chỉ vào viện khám và điều trị khi thấy các dấu hiệu của bệnh kéo dài và đã điều trị bằng các phương pháp thông thường nhưng không kết quả hoặc các triệu chứng có xu hướng nặng lên rõ rệt, khi đó bệnh thường đã ở giai đoạn tương đối muộn. Nhiều tác giả cho rằng nếu triệu chứng xuất hiện sau 6 tháng mới được khám và điều trị thì thường các tổn thương thực thể sẽ tiến triển nhanh. Theo José Luis Llorente và CS (2014), các ung thư của hốc mũi và các xoang cạnh mũi hiếm khi biểu hiện sớm. Điều này là do các khối u ở giai đoạn đầu thường không có triệu chứng gì đặc biệt mà lại thường nằm ở vị trí sâu trong hệ thống mũi xoang.¹¹¹ Nó không có dấu hiệu gì đặc biệt khi kích thích nhỏ hay ở giai

đoạn sớm và hầu hết chỉ đến khi khối u đã có kích thước đủ lớn gây ra các dấu hiệu như: tắc nghẽn đường thở mũi, xâm lấn sang các cơ quan lân cận (ổ mắt, răng hàm mặt hoặc thần kinh) hay gây viêm tai, viêm mũi xoang cấp tính... đến khi đó bệnh nhân mới đến khám tại Bệnh viện.

4.1.4. Lý do vào viện

Thông thường các bệnh nhân ung thư mũi xoang trong giai đoạn đầu thường không có triệu chứng cơ năng gì đặc biệt, nhiều trường hợp thấy có các dấu hiệu giống như các triệu chứng của các bệnh lý viêm mũi xoang thông thường, nên đôi khi người bệnh có tâm lý chủ quan, chỉ đến khi khối u phát triển đến một kích thước đủ lớn hoặc xâm lấn sang các cấu trúc kế cận thì các triệu chứng mới rõ rệt lúc đó người bệnh mới tìm đến cơ sở y tế. Bên cạnh đó một phần là do trình độ chuyên môn của các Bác sỹ tuyến dưới chưa đồng đều, trang thiết bị kỹ thuật còn hạn chế và đôi khi còn chưa cập để phát hiện ra bệnh, thậm chí một số trường hợp còn nhầm lẫn trong chẩn đoán, chính vì vậy đã góp phần làm cho thời gian người bệnh đến bệnh viện khám muộn hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân đến khám với lý do ngạt mũi kết hợp với chảy dịch mũi (31,5%), chảy máu mũi và chảy dịch lẫn máu (27,8%). Đây cũng là các triệu chứng gặp nhiều nhất và sớm nhất ở các bệnh nhân ung thư mũi xoang. Có 10 trường hợp đến khám với lý do đau nhức vùng mặt và ngạt mũi (18,5%), đây là những bệnh nhân đến ở giai đoạn tương đối muộn, mặc dù trước đó bệnh nhân đã có các triệu chứng sớm với cảm giác đau nhức nhẹ vùng mặt hay nửa đầu, nhưng do chủ quan hoặc đã khám và điều trị ở tuyến dưới với chẩn đoán nhầm lẫn với một số bệnh lý mũi xoang thông thường. Ngoài ra bệnh nhân có thể đến khám ở giai đoạn muộn hơn với các lý do: Sưng đau góc trong mắt (11,1%), sưng đau vùng má (5,6%) hoặc nhìn mờ và đau đầu (3,7%). Có 1 bệnh nhân đến khám với lý do đau đầu nhẹ, đây là

trường hợp khối u nhỏ xuất phát từ xoang sàng. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của một số tác giả khác, theo Hà Mạnh Hùng²³, bệnh nhân đến khám với lý do ngạt mũi là 33,3%, chảy mũi lẫn máu là 36,4%, sưng nề đau nhức mắt là 18,2%. Theo nghiên cứu của Phan Thanh Dự và Đàm Thanh Mai thì lý do vào viện hầu hết là ngạt mũi và chảy máu mũi.^{18,44}

4.2. VỀ CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

4.2.1. Triệu chứng cơ năng

*** Triệu chứng mũi xoang**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chảy dịch mũi gặp nhiều nhất với 48 trường hợp chiếm 88,9%. Sau đó là ngạt, tắc mũi một bên gặp 46 trường hợp (85,2%). Tắc cả 2 bên mũi có 3 trường hợp (5,6%). Có 31 trường hợp chảy máu mũi (57,4%). Giảm hoặc mất ngủ có 21 trường hợp (38,9%). Đau nhức vùng mũi xoang gặp 22 trường hợp (40,7%). Các kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như một số kết quả nghiên cứu của các tác giả khác ở trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Phan Thanh Dự¹⁸, tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng ở mũi là phổ biến nhất. Theo Đàm Thanh Mai⁴⁴, bệnh nhân có chảy mũi nhầy hoặc lẫn máu và ngạt mũi chiếm đến 75%. Kết quả nghiên cứu của Hà Mạnh Hùng²³ cho thấy 75,8% có chảy mũi và 87,9% ngạt mũi. Dấu hiệu chảy mũi nhầy hoặc lẫn máu và ngạt tắc mũi gặp ở hầu hết các bệnh nhân ung thư mũi xoang, do khi khối u phát triển sẽ tăng sinh mạch máu và kích thích quá mức dẫn đến hoại tử mô u và chảy máu kèm theo phản ứng viêm gây tăng tiết dịch. Đôi khi khối u xâm lấn vào các mạch máu lớn gây ra chảy máu nhiều và khó cầm. Trong nghiên cứu của chúng tôi có hai bệnh nhân đến khám trong tình trạng chảy máu nhiều, dai dẳng gây thiếu máu mức độ nhẹ. Mặt khác khi khối u to ra sẽ gây bít lấp một phần hay toàn bộ đường thở mũi gây ra hiện tượng ngạt mũi với mức độ từ nhẹ đến tắc mũi hoàn toàn. Nếu khối u phát triển vào khe trên làm cản trở luồng không

khí không lên được vùng có các tế bào thần kinh khứu giác (khe khứu) khi đó bệnh nhân sẽ có dấu hiệu giảm hoặc mất ngửi. Hầu hết các bệnh nhân ung thư mũi xoang đều có viêm mũi xoang kèm theo, đây là hậu quả khi khối u làm tắc nghẽn lỗ thông mũi xoang gây cản trở con đường vận chuyển niêm dịch từ trong các xoang ra ngoài, nên làm ứ đọng dịch trong các xoang và từ đó gây ra viêm xoang. Tùy theo giai đoạn và mức độ viêm mũi xoang mà bệnh nhân có biểu hiện đau nhức vùng mũi xoang nhiều hay ít.

*** Triệu chứng thần kinh**

Dấu hiệu thần kinh xuất hiện khi khối u phát triển to ra, chèn ép vào dây TK số V gây ra các triệu chứng đau nhức, hoặc tê bì vùng mặt, nếu u xâm lấn hay chèn ép vào các dây TK: II, III, IV, VI sẽ gây giảm, mất thị lực hoặc giảm hay mất vận động nhãn cầu. Mặt khác khi khối u phát triển gây bít tắc lỗ thông mũi xoang từ đó gây viêm mũi xoang và bệnh nhân thường đau đầu, vì vậy đau đầu là dấu hiệu thường gặp nhất trong các bệnh lý về mũi xoang. Về biểu hiện thần kinh chúng tôi thấy số bệnh nhân đau nửa đầu bên bị bệnh gặp nhiều nhất với 44 trường hợp (81,5%), tiếp đến là đau nhức nửa mặt và đau vùng má (lần lượt là 31,5% và 29,6%). Đau vùng mũi trán gặp 11,1%, tê bì vùng da mặt gặp 9,2%. Ngoài ra còn gặp 4 bệnh nhân có tổn thương dây thần kinh sọ gây liệt cơ vận nhãn làm cho bệnh nhân có dấu hiệu song thị. Về triệu chứng đau đầu có sự khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác trong nước. Theo nghiên cứu của các tác giả: Đàm Thanh Mai, Phùng Quang Tuấn và Hà Mạnh Hùng,^{44,22,23} thì triệu chứng đau nửa đầu bên bị bệnh lần lượt là: 35%, 52,7%, 45,5%. Trong khi đó các triệu chứng về đau nhức vùng má và đau nửa mặt hay tê bì vùng mặt thì kết quả tương đối giống nhau. Đau đầu là một triệu chứng cơ năng rất khó lượng giá, đôi khi người bệnh còn nhầm lẫn (đau đầu và nhức đầu), tính chất và mức độ đau phụ thuộc vào thời gian, vị trí và kích thước u cũng như tình trạng viêm mũi xoang phối

hợp và không phải lúc nào bệnh nhân cũng đau. Mặt khác vị trí đau đôi khi cũng rất mơ hồ và một điều quan trọng là còn phụ thuộc vào ngưỡng đau hay tâm lý của từng người bệnh. Các biểu hiện về thần kinh thường là những triệu chứng không đặc hiệu, phụ thuộc nhiều vào yếu tố chủ quan người bệnh cũng như vào từng giai đoạn của bệnh, trong giai đoạn tiến triển thì các triệu chứng rõ ràng hơn, giai đoạn ổn định thì các triệu chứng lại mờ nhạt đi. Ngoài ra các triệu chứng này còn gặp trong nhiều bệnh cảnh khác nhau (các tổn thương u lành tính hoặc viêm nhiễm vùng mũi xoang, vòm, họng, răng, miệng ...). Bên cạnh đó, tất cả các tổn thương dọc theo đường đi của dây thần kinh số V đều có thể gây ra các triệu chứng này, do vậy không nên sử dụng các triệu chứng này như một bằng chứng cho việc xác định hướng lan xa của u.

*** Triệu chứng ở mắt**

Trong nghiên cứu của chúng tôi về các triệu chứng ở mắt của bệnh nhân thấy có 17 trường hợp chảy nước mắt (31,5%), 9 trường hợp đau nhức hốc mắt (16,7%), 5 trường hợp giảm thị lực (9,2%) và 4 trường hợp nhìn đôi (7,4%). Các khối u mũi xoang giai đoạn đầu thường không có biểu hiện gì ở mắt, chỉ khi u xâm lấn ổ mắt hoặc gây tổn thương các dây thần kinh II, III, IV hoặc VI mới gây ra các triệu chứng về mắt của người bệnh. Như vậy trong các biểu hiện ở mắt thì dấu hiệu chảy nước mắt gặp sớm và nhiều nhất. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của một số tác giả khác. Theo kết quả nghiên cứu của Phùng Quang Tuấn²² thì tỷ lệ chảy nước mắt là 21%, đau nhức hốc mắt là 18,42%, giảm thị lực gặp 7,89%, của Đàm Thanh Mai⁴⁴ tỷ lệ chảy nước mắt là 47,5%, giảm thị lực là 7,5%. Theo nghiên cứu của Hà Mạnh Hùng²³ thì gặp 42,4% chảy nước mắt, đau nhức hốc mắt là 24,2%. Về giải phẫu, ống lệ tỵ dẫn nước mắt đi trong vách mũi xoang và đổ vào khe mũi dưới vì vậy các khối u ở mũi, xoang sàng hay xoang hàm đều có thể xâm lấn, chèn ép, bít lấp vào đường dẫn lệ gây ra triệu chứng chảy nước mắt. Những

khối u lan rộng ở vùng xoang sàng sau hoặc xoang bướm thường xâm lấn gây tổn thương thần kinh vận nhãn hoặc thần kinh thị giác gây ra song thị hay giảm thị lực cho người bệnh.

* Các kết quả trên cho thấy triệu chứng cơ năng đầu tiên và ở hầu hết bệnh nhân chính là biểu hiện tắc nghẽn đường thông khí mũi. Theo nhiều tác giả, các triệu chứng ban đầu thường bao gồm tắc nghẽn đường thở mũi, chảy mũi và đôi khi lại biểu hiện các vấn đề về răng miệng như: đau răng, tê buốt hay răng lung lay. Các triệu chứng muộn thường là chảy máu mũi, đau nhức hay sưng vùng mặt. Chảy máu mũi do u phát triển xâm lấn vào các mạch máu hoặc vỡ các mạch máu của u. Do vậy, việc chẩn đoán ung thư mũi xoang cần được thực hiện khi có một nghi ngờ cao ở một bệnh nhân biểu hiện tắc nghẽn đường thở mũi một bên và sự thay đổi bất thường ở mũi (một bên hoặc cả hai bên). Vấn đề này yêu cầu phải được kiểm tra tỉ mỉ, kỹ lưỡng bằng nội soi toàn bộ hệ thống mũi xoang để loại trừ các bệnh lành tính như polip mũi, viêm xoang cấp tính hoặc mạn tính không biến chứng. Sinh thiết nên được chỉ định sớm khi nghi ngờ có khối bất thường. Về bản chất vì ung thư của hốc mũi và các xoang cạnh mũi nên các biểu hiện ở mũi xoang thường sớm, nặng nề là lẽ tất yếu. Tuy nhiên, những dấu hiệu và triệu chứng này có thể do các bệnh lý khác của mũi xoang gây ra và rất nhiều bệnh nhân có thể không có dấu hiệu hoặc triệu chứng rõ rệt trong giai đoạn đầu.

Theo một số tác giả,^{112,113} các triệu chứng ban đầu của khối u ở mũi xoang đôi khi tương tự với viêm mũi xoang như: chảy nước mũi, nghẹt mũi, chảy nước mắt, chảy máu mũi, do đó cả bệnh nhân và bác sỹ đều bỏ qua. Khi xuất hiện các triệu chứng muộn như thiếu máu, rối loạn thị giác, bệnh lý thần kinh sọ (dây TK II, IV, V, VI) hoặc sưng mặt, bệnh nhân mới được chuyển đến cơ sở y tế có khả năng chẩn đoán và điều trị ung thư mũi xoang. Đến khi bệnh được chẩn đoán xác định thì hơn một nửa các trường hợp khối u đã

chuyển sang giai đoạn muộn với tiên lượng xấu và đôi khi không thể phẫu thuật được.

4.2.2. Các triệu chứng thực thể

* Hình thái khối u trên nội soi

Về mặt lâm sàng, các ung thư biểu mô vảy vùng mũi xoang thường xuất hiện với hình thái tổn thương dạng sùi loét, có giả mạc, chạm vào dễ chảy máu. Do không có vỏ bọc, không có bề mặt da lại nằm trong vùng thường xuyên tiếp xúc với không khí. Những thay đổi bề mặt điển hình có thể bao gồm lan rộng hoặc loét sâu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khám thực thể cho thấy u dạng sùi, dễ chảy máu gặp 48 trường hợp (88,9%), u giống dạng polyp gặp 4 trường hợp (7,4%), u dạng chắc gặp 2 trường hợp (3,7%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Đàm Thanh Mai,⁴⁴ theo tác giả này thì thể sùi gặp nhiều nhất chiếm tới 90%. Theo Phùng Quang Tuấn thấy 50% các trường hợp ung thư mũi xoang là dạng u sùi và có 15,8% đã phá vỡ vách ngăn mũi xâm nhập.²² Theo Phan Thanh Dự, bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn gặp nhiều hơn, khi khối u đã chiếm toàn bộ hốc mũi (84,4%), trong đó 75% là thể sùi và thể sùi kèm polyp là 25%.¹⁸ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Công Thành (thể sùi là 87,14%),¹⁷ còn theo Hà Mạnh Hùng,²³ thì thể sùi chiếm tới 63,6%. Thể giống polyp và thể u dạng chắc gặp ít hơn, theo tác giả Đàm Thanh Mai,⁴⁴ thì thể polyp và thể chắc mỗi loại gặp 5%, còn tác giả Hà Mạnh Hùng thì thể polyp gặp 30% và cũng không thấy tác giả đề cập đến khối u hình thái chắc. Thể dạng polyp thường gặp phối hợp với thể sùi do khi thăm khám nội soi đầu tiên thường thấy khối polyp nhưng ấn dấu phía sau nó có thể là một vùng sùi, thâm nhiễm nên đôi khi trên lâm sàng chúng ta thường nhầm lẫn với các bệnh lý mũi xoang khác và hay bỏ sót, nhưng nếu thăm khám kỹ lưỡng

nhất là dùng ống hút hoặc que thăm dò chạm vào sẽ thấy rất dễ chảy máu. Trong khi đó thể chắc (cứng) lại hay gặp là những khối u hốc mũi ở vùng niêm mạc gần với da phía tiền đình hốc mũi và hầu hết là ung thư tế bào vảy. Hình thái chắc này rất ít gặp, theo nghiên cứu của Đàm Thanh Mai chỉ gặp 5%. Còn Hà Mạnh Hùng và Phan Thanh Dự không gặp trường hợp nào. Giải thích sự khác biệt này là do chúng tôi nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn mà lại chỉ tập chung vào các ung thư tế bào vảy nên có thể gặp nhiều hơn.

*** Vị trí u**

Về vị trí khối u khi thăm khám chúng tôi gặp: 55,6% ở hốc mũi, 20,4% ở xoang hàm, 14,8% khu trú ở khe giữa, lan tràn sang cả hai bên mũi và ra cửa mũi sau gặp 7,4% và chỉ gặp một trường hợp khối u còn khu trú ở khe trên (1,8%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Các tác giả đều thấy hầu hết khối u ở hốc mũi hoặc khe giữa, sau đó là xoang hàm, còn ở xoang bướm và xoang trán là rất hiếm. Theo tác giả Hà Mạnh Hùng²³ thì 69,7% khối u ở hốc mũi, 21,2% ở khe giữa, 6,1% ở xoang hàm. Còn theo Phùng Quang Tuấn²² thì 55,3% khối u chiếm toàn bộ hốc mũi, 42,1% ở khe giữa. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Đàm Thanh Mai⁴⁴ thì 67,5% ở hốc mũi, 17,5% ở khe giữa và chỉ thấy 2,5% ở xoang hàm. Khi đánh giá vị trí khối u trên nội soi đôi khi có sự nhận định khác nhau về vị trí xuất phát của u vì phụ thuộc vào thời điểm bệnh nhân đến khám, đặc biệt ở giai đoạn muộn khi khối u lan tràn toàn bộ hốc mũi thậm chí lan sang mũi bên đối diện, lúc đó rất khó để xác định khối u có nguồn gốc từ hốc mũi hay xuất nguồn từ các xoang lan ra hốc mũi. Đối với những trường hợp này thì chẩn đoán hình ảnh đóng vai trò khá quan trọng. Dựa vào vị trí, tình trạng xâm lấn và lan tràn trên phim CT mà ta có thể đánh giá được vị trí khối u nguyên phát. Trong nghiên cứu của Phan Thanh Dự¹⁸ thì tác giả thấy hầu hết khối u chiếm toàn bộ hốc mũi (84,4%), do các bệnh nhân đến khám thường ở

giai đoạn muộn. Theo nghiên cứu của các tác giả khác thì tỷ lệ khối u ở xoang hàm tương đối thấp so với nghiên cứu của chúng tôi. Giải thích sự khác biệt này là do các trường hợp khối u từ xoang hàm nói riêng và u mũi xoang nói chung đến khám ngày một sớm hơn. Khi khối u trong xoang hàm chưa ở giai đoạn muộn, lúc đó chưa phá hủy vách mũi xoang để lan tràn vào hốc mũi thì thăm khám trên nội soi chỉ thấy vách mũi xoang bị đẩy dồn vào trong với tổn thương là một vùng sùi hoặc loét nhỏ ở khe giữa.

*** Triệu chứng biến dạng**

Các triệu chứng về biến dạng mặt thường gặp ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy: Đầy rãnh mũi má gặp 18,5%, má bị đầy phồng gặp 16,7%, những trường hợp này do khối u xuất phát từ xoang hàm xâm lấn, phá hủy xương ở mặt trước xoang lan ra phía trước. Kết quả này không khác biệt nhiều so với kết quả của các tác giả Phan Thanh Dự (21,9%), Phùng Quang Tuấn (26,3%) hay Đàm Thanh Mai (12,5%). Dấu hiệu đầy góc trong hốc mắt gặp 5 trường hợp (9,2%), biến dạng dẹt góc mũi gặp 3 trường hợp (5,6%), đây là những trường hợp khối u xoang sàng lan vào bờ trong ổ mắt và thường kèm theo dấu hiệu chảy nước mắt, nhìn đôi do tổn thương ống lệ tỵ và cơ thẳng trong. Chúng tôi cũng gặp 3 trường hợp sưng nề nửa mặt, thâm nhiễm da, đây là những trường hợp khối u xoang hàm ở giai đoạn muộn (T4) vì vùng này xương mặt trước xoang hàm rất dày và cứng. So sánh với các tác giả trong nước khác chúng tôi thấy dấu hiệu này ít hơn rõ rệt,^{18, 22, 44} đặc biệt là so với các nghiên cứu đã lâu. Sở dĩ có sự khác biệt này là do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của các tác giả còn ít và thời điểm nghiên cứu trước đó do điều kiện kinh tế và nhận thức của bệnh nhân còn hạn chế nên thường có xu hướng đi khám, phát hiện và điều trị bệnh muộn hơn.

*** Triệu chứng răng hàm mặt**

Triệu chứng về răng hàm mặt thường gặp trong các trường hợp khối u ở xoang hàm, trong các tài liệu cổ điển được xếp vào ung thư hạ tầng kiến trúc. Khi khối u xâm lấn, phá hủy xương hàm trên và vùng khẩu cái cứng làm ảnh hưởng đến vòm miệng và các chân răng hàm trên do đó gây ra các triệu chứng ở vùng răng miệng.

Các triệu chứng về răng hàm mặt trong nghiên cứu của chúng tôi gặp hầu hết các dấu hiệu như: phòng rãnh lợi môi (20,4%), sùi phòng hàm ếch (7,4%), đẩy phòng màn hầu (9,2%) và lung lay răng (5,6%) và có một trường hợp cứng, khít hàm do khối u lan vào hố chân bướm hàm. Các dấu hiệu này thường gặp sớm hơn các biểu hiện về biến dạng vùng má do xương thành trước xoang hàm dày và chắc hơn các thành còn lại nên chỉ gặp khi khối u đã lan rộng. Theo kết quả nghiên cứu của Hà Mạnh Hùng²³ thì có 45,4% các bệnh nhân ung thư mũi xoang có các dấu hiệu về răng miệng, còn của Phan Thanh Dự¹⁸ thì kết quả này là 28%.

*** Tình trạng di căn**

Sự di căn khu vực của các ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ có thể dẫn đến các hạch lympho dưới da hoặc dưới cổ mở rộng và to lên. Tuy nhiên, sự di căn ung thư của biểu mô vảy vùng mũi xoang có những điểm khác biệt do sự khác biệt về vị trí, đường dẫn lưu bạch huyết và sự tương tác với các yếu tố nguy cơ khác nhau. Nhìn chung, di căn hạch cổ trong ung thư biểu mô vảy mũi xoang là tương đối muộn. Ngoài ra, nếu các UTBMVMX xâm nhập vào dây thần kinh ngoại vi liền kề, nó sẽ gây tê, đau và suy nhược cơ. Đây có thể là một số dấu hiệu lâm sàng báo hiệu cho tình trạng di căn của tổn thương.

Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân có di căn hạch cổ một bên gặp 2 trường hợp (3,7%), cả hai trường hợp này đều là hạch vùng góc hàm. Không gặp trường hợp nào hạch cổ hai bên hoặc di căn xa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của tác giả Phan Thanh Dự.¹⁸ Theo tác giả này, trong

32 trường hợp ung thư mũi xoang, có 5 bệnh nhân di căn hạch (15,6%), trong đó có 3 trường hợp thấy di căn hạch dãy cảnh, các vị trí góc hàm, dưới hàm chỉ gặp 1 bệnh nhân ở mỗi vị trí. Không gặp bệnh nhân bị di căn nhiều hơn 1 vị trí và không gặp trường hợp nào có di căn xa. Trong 38 bệnh nhân nghiên cứu của Phùng Quang Tuấn²² thì có 3 bệnh nhân di căn hạch cổ một bên (7,89%), trong đó có 2 trường hợp hạch góc hàm và 1 trường hợp hạch dãy cảnh. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ di căn hạch cổ là khá thấp và chỉ gặp ở những bệnh nhân ung thư xoang hàm ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập chung vào nghiên cứu riêng typ UTBM tế bào vảy nên có thể có khác biệt với các nghiên cứu khác. Khi đã có di căn hạch cổ thì thường khối u đã lan rộng ra toàn bộ hệ thống mũi xoang và các cơ quan lân cận nên khả năng phẫu thuật lấy bỏ toàn bộ u là rất khó. Trong nghiên cứu này cả 2 bệnh nhân di căn hạch cổ đều không phẫu thuật được và bệnh nhân phải lựa chọn phương pháp hóa, xạ trị. Xiyin Guan và CS (2013)¹¹⁵ nghiên cứu 59 bệnh nhân UTBMVMX đã được chứng minh về mặt mô bệnh học và đã được điều trị tại bệnh viện. Trong số đó, 18 bệnh nhân (30,5%) có hạch cổ tại thời điểm chẩn đoán. Một nghiên cứu khác của Ahn P (2013) với 1578 bệnh nhân (87,1%) không có biểu hiện của hạch to tại thời điểm chẩn đoán. Biểu hiện hạch di căn tại khu vực hầu họng là 0,7%, hạch mang tai là 0,6% và hạch ở mặt là 0,2% tổng số bệnh nhân. Ở những bệnh nhân UTBMV của khoang mũi, tỷ lệ T1 có hạch chỉ là 4% trong đó ở T4 là 23%, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê. Các giai đoạn T khác nhau ở xoang hàm dường như không liên quan đến tình trạng di căn hạch mặc dù T1 chiếm 11% nguy cơ liên quan đến di căn hạch so với 21-24% đối với các trường hợp từ T2 trở lên. Tác giả cũng thấy tình trạng di căn hạch liên quan đến vị trí u, trong đó vị trí xoang hàm có nguy cơ cao nhất (khoảng 20,6%), sau đó là xoang sàng (11,9%) và khoang mũi là 8,5%.¹¹⁶

4.2.3. Về giai đoạn bệnh

* Qua phân tích và xếp loại giai đoạn bệnh cho toàn bộ 54 bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi có kết quả như sau:

- Phân loại theo T: Khối u ở giai đoạn T3 gặp 22 trường hợp (40,7%). Giai đoạn T4a gặp 17 trường hợp (31,5%). Có 11 trường hợp T2 chiếm 20,4% và ở giai đoạn T1 và T4b gặp ít nhất (3,7%).

- Phân loại theo N và M: Hầu hết các trường hợp chưa có hạch cổ (52 trường hợp, chiếm 96,3%). Chỉ có 2 trường hợp di căn hạch cổ một bên (3,7%), không có N2 và N3. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào di căn xa (tất cả đều là M0).

* Tổng hợp lại chúng tôi thấy giai đoạn III gặp 24 trường hợp (44,4%). Giai đoạn IVa gặp 17 trường hợp (31,5%). Có 9 trường hợp ở giai đoạn II (16,7%). Giai đoạn VIb có 2 trường hợp (3,7%). Gặp 2 trường hợp ở giai đoạn I (3,7%). Như vậy giai đoạn muộn vẫn chiếm ưu thế. Tất cả các yếu tố trên đều ảnh hưởng đến tái phát tại chỗ, sự lan rộng của u và hiệu quả điều trị bệnh. Theo nghiên cứu của Phan Thanh Dự,¹⁸ thì hầu hết các bệnh nhân ở giai đoạn III (87,5%) và giai đoạn IV(12,5%). Theo Hà Mạnh Hùng,²³ thì giai đoạn III gặp nhiều nhất (57,6%). Theo Chul Hee Lee và CS,¹²² tỷ lệ tái phát cục bộ sau phẫu thuật xảy ra hầu hết ở phía thành sau của xoang hàm, quanh miệng và nền sọ. Vì vậy các nhà phẫu thuật đã thống nhất rằng đảm bảo một biên độ cắt bỏ đủ lớn trong những khu vực này là rất quan trọng. Do đó, để có được một biên độ cắt bỏ đủ, các phương pháp phẫu thuật như phương pháp tiếp cận mở rộng rất hay được sử dụng. Điều này chứng tỏ rằng việc nhận định giai đoạn T cao trong những trường hợp khó hoặc không thể cắt bỏ là phù hợp. Ung thư biểu mô tế bào vảy là loại ung thư phổ biến nhất trong số các khối u ác tính ở mũi xoang. Người ta đã báo cáo rằng 75% đến 89% các

khối u của hốc mũi là ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của Chul Hee Lee và CS, các khối u giai đoạn III và giai đoạn IV chiếm 88% các trường hợp UTBMMX.¹²² Trong nghiên cứu của các tác giả này cũng cho biết di căn hạch cổ được nhận thấy ở 9 trong số 90 bệnh nhân tại thời điểm xuất hiện bệnh, tỷ lệ này tương tự với tỷ lệ 8% đến 18% được tìm thấy trong các nghiên cứu khác. Người ta đã biết rõ rằng nam giới, tuổi già, giai đoạn T, giai đoạn N và sự biệt hóa của u đều là những yếu tố liên quan độc lập đến tiên lượng của bệnh.¹²³ Đã có báo cáo về tỷ lệ sống sau 5 năm của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy ở mũi là 50%, tỷ lệ tái phát là 56% và tiên lượng xấu trong những trường hợp xâm lấn đồng thời nhiều mô và tổ chức xung quanh.¹²⁴ Nghiên cứu của Chul Hee Lee và CS cũng cho thấy: tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 60% và tỷ lệ tái phát là 31%.¹²² Kết quả nghiên cứu của Sudheer và CS (2018) trên 25 bệnh nhân UTBMV xoang hàm cho thấy 76% trường hợp có tổn thương ở T3, 16% có tổn thương ở T4 và 8% có tổn thương ở T2. Các triệu chứng ở mũi thường liên quan đến các khối u ác tính thuộc giai đoạn T3 và một số ít ở giai đoạn T4.¹²⁵

4.3. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG

4.3.1. Các biểu hiện của ung thư biểu mô vảy mũi xoang trên phim CLVT

**** Về vị trí tổn thương trên phim CLVT***

Trong nghiên cứu các ung thư vùng đầu cổ nói chung, các ung thư mũi xoang nói riêng, chẩn đoán hình ảnh đóng vai trò hết sức quan trọng, đặc biệt là phương pháp chụp phim vùng tổn thương. Chụp cắt lớp vi tính (CT) và chụp cộng hưởng từ (MRI) là những công cụ rất hữu ích để đánh giá kích thước, tính chất, mức độ và tình trạng xâm lấn của khối u. Việc đánh giá sự lan rộng sang các vùng lân cận ảnh hưởng đến việc lập kế hoạch điều trị, đặc biệt là trong các trường hợp có sự xâm lấn gây tổn thương hô sọ trước, hốc

mắt, vòm miệng hoặc nhu mô não. Chụp CT là phương thức chẩn đoán hình ảnh được sử dụng phổ biến nhất vì tính khả dụng rộng rãi, dễ tiếp cận, chi phí thấp và có thể cung cấp được các chi tiết về giải phẫu. So với chụp MRI thì CT đặc biệt hiệu quả trong việc khoanh vùng vôi hóa và đánh giá mô hình xâm lấn xương. Các khối u có độ ác tính cao cho thấy sự phá hủy xương rộng rãi, trong khi các khối u tế bào tròn nhỏ cho thấy sự xâm lấn mô liên kết xung quanh nhưng thiếu sự phá hủy xương. Chụp CT có tiêm thuốc cản quang là vô cùng quan trọng để xác định tình trạng mạch nuôi và chẩn đoán các khối u tăng sinh mạch. Ngược lại, MRI cung cấp độ phân giải tương phản cao hơn và mô tả đặc điểm tuyệt vời của các thành phần mô mềm của khối u. Cường độ tín hiệu trong khối u thay đổi tùy theo các thành phần mô. Các khối u ác tính thường biểu hiện tăng đậm độ không đặc hiệu trên hình ảnh T2W (T2WI) và giảm đậm độ trên hình ảnh trên T1 (T1WI). Trên T2WI, các khối u niêm mạc hoặc sụn cho thấy tăng đậm độ rõ rệt, các khối u giàu tế bào cho thấy tăng đậm độ nhẹ và các khối u xơ hóa, vôi hóa hoặc khoảng trống dòng chảy đều cho thấy có tăng đậm độ. Các hình ảnh trên phim CT có thể cho thấy từ khi khối u còn rất nhỏ, nhờ đó ta có thể chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm. Khi u đã phát triển, trên phim giúp đánh giá chính xác vị trí u còn khu trú ở một vùng mũi xoang hay đã lan tràn sang các cơ quan kế cận, nhất là khi chưa có các triệu chứng biến dạng ở mặt hay các triệu chứng trên lâm sàng. Mô ung thư xâm lấn chỉ đè đẩy các thành xương hay đã ăn mòn, phá huỷ các thành xương. Trên phim CT cũng giúp đánh giá hình ảnh phá vỡ một hay nhiều vách xương của cùng một bệnh nhân. Ngoài ra cũng có thể quan sát được sự thâm nhiễm, xâm lấn của u vào các tổ chức xung quanh như hố chân bướm hàm, ổ mắt, xoang bướm hay vào não. Với các ưu thế vượt trội như vậy, kết quả do chụp CT đem lại là vô cùng quan trọng và hữu ích giúp xác định các giai đoạn T để từ đó có thể đưa ra giải pháp điều trị tốt nhất cũng như giúp dự báo tiên lượng

bệnh chính xác hơn. Toàn bộ số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được chụp CT hai tư thế và có tiêm thuốc cản quang để đánh giá tổn thương. Các kết quả trên phim CLVT cho thấy về vị trí tổn thương trong nghiên cứu của chúng tôi có các tổn thương như sau: Tổn thương ở mũi chiếm 85,2%. Tổn thương ở xoang sàng gặp 59,3%. Tổn thương ở xoang hàm gặp 44,4%. Tổn thương ở xoang bướm gặp 2 trường hợp (3,7%). Gặp 2 trường hợp khối u phá hủy trần sàng lan vào não và có 1 trường hợp tổn thương lan tràn vào hố chân bướm hàm (1,9%). Kết quả này của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Hà Mạnh Hùng²³ với tổn thương hốc mũi và các xoang sàng là 48,5%, hốc mũi và xoang hàm chiếm 24,2%, tổn thương xoang hàm gặp 6,1%. Theo Phùng Quang Tuấn thì tổn thương ở hốc mũi và xoang hàm gặp 55,2%, xoang hàm gặp 28,9%, còn ở xoang sàng đơn thuần gặp 10,5%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền Phương⁹ về hình ảnh mô u trên phim CT thấy ở hốc mũi gặp nhiều nhất (37,5%), sau đó là xoang hàm (28,1%), xoang sàng (27%) và xoang bướm (6,2%). Theo Hoàng Đức Nhiệm các vị trí u trên phim chụp CLVT chiếm chủ yếu ở xoang hàm, hốc mũi và xoang sàng.²⁶ Các kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Phan Thanh Dự với tổn thương mờ toàn bộ hốc mũi và các xoang chiếm tỷ lệ cao (46,8%), biểu hiện sự xâm lấn phá hủy nhiều do khối u ở hốc mũi tới các xoang cạnh mũi, xoang sàng đơn thuần chiếm 9,4%, tổn thương mờ cả xoang sàng và hàm chiếm 28,0%, tổn thương mờ sàng hàm bướm một bên có 15,6%.¹⁸ Theo kết quả nghiên cứu của Masaya Kawaguchi và CS (2017) UTBMV xoang hàm là vị trí thường gặp nhất, sau đó là hốc mũi và xoang sàng.¹¹⁷ UTBMV nguyên phát của xoang bướm và xoang trán là rất hiếm. Một nghiên cứu của Oh JL và CS, tần suất ung thư mũi xoang xuất hiện tại các vị trí như sau:

Bảng 4.1. Vị trí ung thư mũi xoang liên quan đến thời gian sống thêm theo tổng hợp của Katya Elgart – 2020¹²⁰

Vị trí tổn thương	Tỷ lệ % trung bình	Thời gian sống thêm 5 năm
Khoang mũi	46,5	74,5
Xoang hàm	40,2	35,0
Xoang sàng	5,6	33,0
Xoang bướm	2,3	30,0
Xoang trán	1,1	31,8

Theo thống kê này thì tần suất các vị trí của chúng tôi không tương ứng, trong nghiên cứu của chúng tôi thấy nhiều nhất ở hốc mũi rồi đến xoang sàng sau đó là xoang hàm. Sự khác biệt này là do tác giả đã phân tách riêng từng vị trí của mũi và xoang. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi mà khối u đã vượt qua giới hạn một vị trí giải phẫu của hốc mũi hoặc xoang thì đôi khi không thể phân định rõ vị trí xuất nguồn của khối u nguyên phát, do đó chúng tôi không phân tách chi tiết riêng rõ rệt từng vị trí mà có sự cộng gộp lại trong trường hợp u đã lan rộng. Mặt khác, có thể do tiêu chuẩn thu thập mẫu và số lượng cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi so với tác giả này còn hạn chế nên kết quả thu được chưa mang tính đại diện.

*** Về tình trạng phá hủy xương**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 13 vị trí bị hủy xương được phát hiện trên phim CT, trong đó vị trí bị phá hủy nhiều nhất là vách mũi xoang gặp 41 trường hợp chiếm 75,9%. Xoang sàng trước bị phá hủy xương có 37 trường hợp (68,5%). Phá hủy xoang sàng sau gặp 20 trường hợp chiếm 37,0%. Có 19 trường hợp tổn thương vách trong ổ mắt (35,2%). Có 13 trường hợp phá hủy thành trước xoang hàm (24,1%). 11 trường hợp phá hủy thành sau xoang hàm (20,4%). Có 9 trường hợp phá hủy thành trên xoang hàm (16,7%). Sàn ổ mắt bị

phá hủy gặp 9 trường hợp (16,7%). Phá hủy xương khẩu cái gặp 8 trường hợp (14,8%). Có 5 trường hợp tổn thương vách ngăn (9,2%). Có 5 trường hợp tổn thương thành ngoài xoang hàm (9,2%). Phá hủy vách bướm sàng gặp 3 trường hợp (5,6%). Như vậy tổn thương xương là nghiêm trọng và phổ biến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định của các tác giả trong nước và trên thế giới. Theo nghiên cứu của Hà Manh Hùng:²³ Vách mũi xoang bị phá hủy chiếm 69,7%, xương giấy và sàn ổ mắt chiếm 39,4%, thành trước xoang hàm chiếm 24,2%, sàn ổ mắt chiếm 21,2%, thành sau xoang hàm chiếm 15,2% và xương khẩu cái là 12,1%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền Phương⁹ thì: có 35/39 trường hợp thành xoang bị phá hủy, có 9/39 trường hợp bị phá hủy xương khẩu cái, tổn thương xương giấy ổ mắt gặp 20/39 trường hợp và tổn thương trần sàng là 13/39 trường hợp. Theo Hoàng Đức Nhiệm thì tỷ lệ phá hủy xương chiếm trên 80%.²⁶ Theo Masaya Kawaguchi và CS (2017), UTBMVMX được đặc trưng bởi sự phá hủy xương mạnh mẽ của các thành xoang lân cận.¹¹⁷ Hình ảnh hoại tử u cũng là một dấu hiệu gợi ý typ ung thư biểu mô vảy của mũi xoang và cả của khoang miệng.¹²¹

*** Về mật độ và độ ngấm thuốc**

Trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết khối u có tỷ trọng không đồng nhất (81,5%), ngấm thuốc nhiều chiếm 38,9%, ngấm thuốc vừa chiếm 42,6%, còn lại là ngấm ít hoặc không ngấm thuốc cản quang. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như một số nghiên cứu của một số tác giả khác. Theo Hoàng Đức Nhiệm thì hầu hết các u có tỷ trọng không đồng nhất và tỷ lệ ngấm thuốc trong các khối u ác tính mũi xoang là 60%.²⁶

4.3.2. Về đặc điểm mô bệnh học

Trong các phương pháp chẩn đoán ung thư biểu mô mũi xoang nói chung, chẩn đoán ung thư biểu mô vảy mũi xoang nói riêng, chẩn đoán mô bệnh học vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy 3 typ mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy mũi xoang theo phân loại của TCYTTG năm 2017,¹ trong đó typ ung thư biểu mô vảy sừng hóa chiếm nhiều nhất với 53,7%, tiếp đến là typ ung thư biểu mô vảy không sừng hóa (40,7%). Typ tế bào hình thoi chiếm tỷ lệ rất ít (5,6%). Về mức độ biệt hóa chúng tôi gặp 53,7% là các khối u có độ biệt hóa cao, còn lại là biệt hóa vừa và kém biệt hóa. Với số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn khiêm tốn nên tỷ lệ phân chia các typ MBH theo chúng tôi là chưa có tính đại diện, song ý nghĩa của sự phân bố này là tất cả các typ mô bệnh học phổ biến theo phân loại của TCYTTG chúng ta đều tìm thấy ở bệnh nhân Việt Nam. Hầu hết các khối u được phân loại là sừng hóa hoặc không sừng hóa, một sự khác biệt về mức độ liên quan có thể do thực tế là UTBMV không sừng hóa tại vị trí này có nhiều khả năng hơn so với UTBMV sừng hóa là thứ phát sau nhiễm HPV nguy cơ cao (HR-HPV) (41 so với <5 %).¹²⁶ Khác với phân loại 2005, phân loại 2017 lưu ý rằng tại mũi, xoang khoảng 45% UTBMV truyền thống và 80% UTBMV dạng nhú có liên quan đến HR-HPV (trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đề cập được yếu tố này).

- Trong 20 năm qua, nhiễm vi rút sinh u nhú ở người (HPV) nguy cơ cao đã được coi là một yếu tố nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào vảy ở vùng đầu cổ, không phụ thuộc vào việc sử dụng thuốc lá và rượu. Ngoài việc có căn nguyên riêng biệt, các UTBMV đầu cổ dương tính với HPV còn khác biệt về mặt mô học với các khối u âm tính với HPV. Trái ngược với UTBMV đầu cổ không liên quan đến HPV, thường biệt hóa và sừng hóa ở mức độ vừa phải, UTBMV đầu cổ liên quan đến HPV thường biệt hóa kém và không sừng hóa và có hình dạng 'bazo' riêng biệt. Các khối u này cũng khác nhau ở mức độ di truyền. Một tỷ lệ lớn UTBMV đầu cổ dương tính với HPV có DNA HPV tích hợp vào bộ gen tế bào chủ (không xảy ra ở các ung thư vảy không liên quan HPV). UTBMV đầu cổ dương tính với HPV cho thấy mức độ đột biến và mất nhiễm sắc thể thấp hơn đáng kể so với các khối u âm tính với HPV.⁸⁰

4.4. SỰ BIỂU LỘ CÁC DẤU ÁN MIỄN DỊCH EGFR, P53 VÀ KI67

4.4.1. Về thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của ung thư biểu mô vảy mũi xoang

Quá trình sinh ung thư bao gồm một loạt những thay đổi về gen là do tế bào u tiếp nhận khả năng tăng sinh chọn lọc. Những thay đổi này dẫn đến rối loạn mạng lưới trao đổi tín hiệu giữa các tế bào với nhau, khiến hoạt động của các tế bào này thay đổi sâu sắc về nhiều mặt như khả năng tăng sinh, khả năng biệt hóa hay chết theo chương trình. Những tác nhân gây ra các rối loạn này được gọi chung là các oncogen. Ngày nay đã có hàng chục oncogen được tìm thấy bao gồm các yếu tố tăng trưởng, các thụ thể của yếu tố tăng trưởng, các tín hiệu dẫn truyền, các yếu tố sao chép và các yếu tố điều hòa chết theo chương trình. EGFR còn được gọi là Her-1 hay yếu tố tăng trưởng biểu bì thuộc nhóm các thụ thể của yếu tố tăng trưởng.¹²⁷ Sự biểu hiện của EGFR có liên quan đến diễn tiến nhanh của bệnh, tiên lượng xấu, ít đáp ứng điều trị và kháng lại hóa trị quy ước.¹²⁸ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ các trường hợp có biểu lộ dấu ấn EGFR là khá cao (77,8%), trong đó mức độ biểu lộ (++) là nhiều nhất (44,4%), tỷ lệ âm tính chỉ có 22,2%, và tần suất đột biến tăng tỷ lệ thuận với mức độ nhuộm dương tính của dấu ấn EGFR trên HMMD. Kết quả nghiên cứu này tương tự như kết quả của một số nghiên cứu khác. Trong một nghiên cứu của Carlynn Willmore-Payne và CS, các tác giả cho biết sự biểu hiện quá mức của EGFR thường gặp trong ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ, tỷ lệ biểu lộ (++++) là cao nhất (54%) và tất cả các trường hợp giải trình tự gen *EGFR* có đột biến thì nhuộm HMMD đều dương tính mạnh (+++).¹²⁷ Theo nghiên cứu của Guiqin Xie và CS (2022) cho biết hơn 90% ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ biểu hiện quá mức thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng đơn trị liệu nhắm mục tiêu EGFR chỉ đạt được 10-30% trong toàn bộ các trường hợp.¹²⁹ Như vậy, tỷ lệ biểu lộ dấu ấn EGFR có ý nghĩa giúp đánh giá tiên lượng, khả năng đáp ứng xạ trị và có thể tiến hành điều trị đích. Trong sinh bệnh học ung thư, người ta biết rõ các tế

bào u là những tế bào bị biến đổi bộ gen bình thường, chúng mang bộ gen khác biệt với các tế bào bình thường khác và đây là các tế bào có khả năng bất tử, không theo quy luật chết theo chương trình. Người ta cũng biết, những tế bào u này muốn phát triển, nhân lên, chúng cần nhận được các tín hiệu phân chia. Nếu không tiếp nhận được các tín hiệu này, chúng sẽ ở giai đoạn nghỉ, không phân bào và do vậy, khối u sẽ không phát triển. Có nhiều con đường tiếp nhận thông tin phân bào, một trong những con đường mà khoa học y học biết rõ chính là các yếu tố tăng trưởng có ở màng tế bào.

4.4.2. Về biểu lộ dấu ấn p53

Lý thuyết về cơ chế bệnh sinh ung thư của các khối u đầu và cổ phản ánh sự phát sinh phức tạp xảy ra ở khu vực này. Các cơ chế phân tử kiểm soát sự tăng sinh tế bào trong ung thư biểu mô tế bào vảy trong bệnh sinh của bệnh vẫn còn chưa được hiểu rõ. Đột biến ở p53 là những thay đổi di truyền phổ biến nhất trong các ung thư ở người và dường như đóng góp tích cực vào quá trình gây ung thư của nó như là một gen ức chế khối u đã mất chức năng vốn có. Gần đây, các bằng chứng cho thấy rằng một số thay đổi di truyền có thể góp phần khởi phát vào quá trình tiến triển của UTBMVMX.¹³² P53 gen là một gen ức chế khối u thuộc cánh ngăn nhiễm sắc thể 17p13, mã hóa các protein p53, trong đó bao gồm các quy định của chu kỳ tế bào, ức chế tổng hợp DNA, chức năng sửa chữa DNA và chết tế bào theo chương trình.¹³³ Đột biến p53 là biến đổi gen thường thấy nhất trong các loại ung thư biểu mô ở người và sự biểu hiện quá mức của p53 được phát hiện bằng hóa mô miễn dịch trong hầu hết các trường hợp (85%) là phù hợp với đột biến cơ bản.¹³⁴ Do đó, biểu hiện p53 có thể được coi là một dấu hiệu của đột biến gen p53. Mục đích của biến số trong nghiên cứu này là phân tích biểu hiện của protein p53 trong ung thư biểu mô tế bào vảy mũi xoang thông qua hóa mô miễn dịch và mối tương quan của nó với các yếu tố tiên lượng khác. Kết quả nghiên cứu

của chúng tôi cho thấy tỷ lệ các trường hợp biểu lộ dấu ấn p53 chiếm 90,8%, trong đó biểu lộ mức độ vừa (++) chiếm nhiều nhất (42,6%), chỉ có 5 trường hợp không biểu lộ p53 (9,2%) và tỷ lệ này không liên quan đến sự biệt hóa u. Tuy nhiên tần suất đột biến gen *EGFR* có xu hướng tỷ lệ thuận với mức độ biểu lộ của dấu ấn P53.

Trong một nghiên cứu về tỷ lệ biểu lộ dấu ấn P53 của 63 trường hợp u đầu cổ, tác giả Angela và CS¹³⁰ cho biết có 48% các trường hợp biểu lộ p53 quá mức và không tìm thấy mối quan hệ giữa đặc điểm của bệnh nhân và biểu hiện p53 trong khối u và ở niêm mạc lân cận bình thường. Brachman và CS¹³¹ cũng tìm thấy tỷ lệ biểu lộ p53 quá mức của các ung thư đầu cổ là 53%. Trong một nghiên cứu của Xiaowei Wang và CS (2017) phân tích trên số lượng dữ liệu rất lớn từ gần 20 nghiên cứu về p53 cho biết mức độ biểu hiện p53 trong các mô UTBMVMX cao hơn đáng kể so với các u nhú lành tính ở mũi và niêm mạc mũi bình thường bằng cách sử dụng nhuộm HMMD.¹³⁵ Các tác giả cũng thấy tỷ lệ biểu lộ p53 không liên quan với typ mô học nhưng có liên quan đến độ biệt hóa của u, những u càng kém biệt hóa thì tỷ lệ biểu lộ p53 càng cao. Các mức độ biểu hiện khác nhau của gen p53 đã được báo cáo trong các nghiên cứu là khác nhau, dao động từ 33,3% lên 100% trong UTBMVMX.^{136,137} Gujrathi và CS nhận thấy rằng bốn trong số năm trường hợp u nhú đảo ngược biến đổi ác tính đã chứng minh sự biểu hiện quá mức của p53 và không có trường hợp u nhú lành tính nào biểu hiện quá mức. Các tác giả chỉ ra rằng sự biểu hiện quá mức của p53 có thể đóng vai trò là dấu hiệu cho sự biến đổi ác tính của u nhú đảo ngược vùng đầu cổ.¹³⁸

4.4.3. Về biểu lộ dấu ấn Ki67

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ các trường hợp biểu lộ dấu ấn Ki67 chiếm 96,3%, trong đó biểu lộ mức độ (++) chiếm nhiều nhất (55,5%), có 2 trường hợp không biểu lộ Ki67 (3,7%). Chúng ta đều biết, Ki67 là một kháng nguyên nhân được thể hiện trong tất cả các giai đoạn của chu kỳ tế bào

trừ G0. Do đó, cấp độ Ki67 phản ánh hoạt động phân chia tế bào. Kháng nguyên Ki67 là một lưỡng phân tử phức hợp protein 345 kDa và 395 kDa. Phản ứng Ki67 hiện được chấp nhận rộng rãi như là một dấu hiệu của sự tăng sinh hoạt động và tương quan tốt với các phép đo động học tế bào khác. Nghiên cứu của Oncel S và CS (2011) cho biết bằng phương pháp nhuộm HMMD thấy nồng độ p53 và p63 tăng đáng kể trong ung thư biểu mô tế bào vảy của mũi xoang so với u nhú đảo ngược. Tỷ lệ % số tế bào u biểu lộ Ki67 được tìm thấy trong tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào vảy cao hơn so với u nhú đảo ngược, trong khi không xác định được sự thay đổi của p21 và p27.¹³⁶ Với dấu ấn Ki67, các tác giả cũng thấy điểm tương tự như với sự biểu lộ p53 ở u nhú đảo ngược có loạn sản nặng, ung thư tại chỗ, ung thư xâm lấn so với mô mũi xoang bình thường.¹³⁹ Ikegawa và CS đánh giá khả năng phản ứng Ki67 và biểu hiện protein p53 trong khối u các xoang cạnh, các tác giả đã chỉ ra rằng chỉ số p53 và chỉ số Ki67 của các vùng ung thư biểu mô vảy lớn hơn đáng kể so với các tổn thương khác.¹⁴⁰ Nghiên cứu này đã chứng minh rõ ràng rằng Ki67 có giá trị khác biệt rõ ràng trong ung thư biểu mô vảy và u nhú đảo ngược. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki67 không liên quan đến mức độ biệt hóa của u và tình trạng đột biến gen *EGFR*.

4.5. TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR VÀ MỘT SỐ MỐI LIÊN QUAN

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) nằm trong một nhóm thụ thể mang hoạt tính tyrosine kinase được phát hiện đầu tiên bởi Carpenter và CS vào năm 1978. Họ protein EGFR bao gồm 4 thành viên: EGFR (HER1/ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) và HER4 (ErbB4). Các protein này có vai trò quan trọng trong việc điều hòa các quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất và sinh lý của tế bào. Người ta thấy rằng vì môi trường khối u thiếu oxy làm tăng dịch mã mRNA của *EGFR*, do đó gây ra biểu hiện quá mức của *EGFR*. Phân tử *EGFR* gồm một vùng gắn kết các

phôi tử nằm ngoài màng tế bào, một vùng xuyên màng đặc hiệu và một vùng nội bào. Phần ngoài màng của *EGFR* có trọng lượng khoảng 100 kDa có hai vùng giàu cystein là nơi để gắn kết các phôi tử của *EGFR*. Vùng xuyên màng có trọng lượng nhỏ chỉ 3 kDa, tập trung tại vùng phân cực phospholipid màng. Phần trong tế bào có trọng lượng khoảng 60 kDa là protein kinase với đuôi tận cùng carboxyl nơi xảy ra phản ứng tự phosphoryl hóa của *EGFR*. Hoạt tính Tyrosin nội bào của *EGFR* được hoạt hóa khi *EGFR* liên kết với các phôi tử như EGF, Amphiregulin... Ngay sau khi được hoạt hóa, vùng nội bào của *EGFR* sẽ tự phosphoryl hóa, khởi đầu một dòng thác tín hiệu lan tỏa khắp tế bào gây kích hoạt: con đường PI3K/Akt, sự tăng sinh mạch máu, di căn và ức chế quá trình chết theo chương trình, tín hiệu Ras/mitogen-activated protein kinase, và các con đường dẫn truyền tín hiệu phiên mã.¹⁴¹ Trục yếu tố tăng trưởng biểu bì có liên quan đến việc điều chỉnh sự gia tăng tế bào bình thường. Trục này được điều chỉnh lên ở nhiều khối u và được phát hiện trong hơn 90% ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ, trong đó bao gồm cả UTBMVMX.¹⁴² Trong mối liên quan giữa sự biểu hiện quá mức của *EGFR* và bệnh ác tính đầu cổ, *EGFR* đã nổi lên như là một mục tiêu đầy hứa hẹn cho điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô vảy đầu cổ. Việc nhận dạng *HER-1/EGFR* như một thụ quan quan trọng trong quá trình sinh bệnh của khối u người ta đã khiến cho có nhiều nghiên cứu đáng kể, tập trung đặc biệt vào mạng lưới báo hiệu gia đình HER và đó cũng là giá trị của phương pháp giải trình tự gen *EGFR*. Các nghiên cứu trên thế giới cho biết, đột biến gen *EGFR* xảy ra ở giai đoạn rất sớm và có tỷ lệ khá cao trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô vảy đầu cổ. Song tần suất đột biến gen *EGFR* ở ung thư đại trực tràng lại là rất thấp.^{89,93} Đột biến gen *EGFR* thuộc bốn exon mã hóa vùng TK (exon 18-exon 21) có tác dụng tăng sự nhạy cảm của khối u hoặc giúp kháng lại thuốc ức chế EGFR TK. Những đột biến này được chia làm ba nhóm,

trong đó các đột biến quyết định tính nhạy cảm của khối u với thuốc ức chế TK chủ yếu thuộc hai nhóm I và II.

- Nhóm I: gồm các đột biến mất đoạn nhỏ ở exon 19, phổ biến nhất là kiểu đột biến mất axit amin vị trí 747- leucine tới axit amin vị trí 749- glutamic (đột biến LREA). Dạng đột biến này chiếm khoảng 44% tổng số các đột biến gen *EGFR*.

- Nhóm II: gồm các đột biến thay thế một nucleotide làm thay đổi axit amin ở exon 18 và 21. Đột biến điểm thường gặp nhất là đột biến ở exon 21 thay arginine bằng leucine tại codon 858 (đột biến L858R). Đột biến L858R thường chiếm khoảng 41% tổng số các đột biến gen *EGFR*. Một số đột biến khác thuộc nhóm II như đột biến gây thay thế glycine ở vị trí 719 (G719) thành serine, alanine hoặc cysteine chiếm khoảng 4% và một số đột biến vô nghĩa khác chiếm khoảng 6%.

- Nhóm III: gồm các đột biến lặp đoạn và thêm đoạn tại exon 20 gen *EGFR*, những đột biến này chiếm khoảng 5% tổng số các đột biến gen *EGFR*.

Trong số các dạng đột biến gen *EGFR*, đột biến xóa đoạn exon 19 và đột biến điểm L858R chiếm tới gần 90%. Những bệnh nhân có đột biến này đáp ứng rất tốt với thuốc ức chế *EGFR* TK so với nhóm bệnh nhân không được sàng lọc bằng xét nghiệm gen.¹⁰ Bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn exon 19 có tỉ lệ đáp ứng thuốc cao hơn và có thời gian sống dài hơn khi được điều trị với liệu pháp ức chế *EGFR* TK so với nhóm bệnh nhân mang đột biến điểm ở exon 21. Thử nghiệm ở mức độ in vitro cho thấy những dòng tế bào ung thư mang đột biến xóa đoạn exon 19, đột biến L858R hoặc đột biến hiếm G719X, L861Q rất nhạy cảm với tác động của thuốc gefitinib. Nghiên cứu của Pao và cộng sự chỉ ra rằng đột biến T790M ở exon 20 lại có tác dụng khôi phục ái lực với ATP của *EGFR*, do đó làm mất tác dụng của gefitinib và erlotinib với khối u.⁵⁹ Những bệnh nhân bị đột biến T790M trở nên đề kháng

với các loại thuốc ức chế EGFR TK, việc điều trị bằng liệu pháp trúng đích trở nên không có hiệu quả.¹²

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến chung của *EGFR* cho toàn bộ 4 exon là 51,9%. Tần suất đột biến ở các exon là khác nhau, trong đó chủ yếu gặp ở exon 21 (thay thế L858R) là nhiều nhất (46,4%), thấp nhất là đột biến ở exon 20 (T790M) với 10,7%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tần suất đột biến ở exon 21 với từng exon còn lại. Các gen *EGFR* thường biểu hiện quá mức và đột biến trong bệnh ung thư ở người, đây là một trong những động lực thúc đẩy sự phát triển của thuốc nhằm vào *EGFR* nói chung và TK nói riêng. Đột biến miền TK chủ yếu xảy ra giữa exon 18 và 21, tạo thành sự thay thế cơ sở đơn lẻ, chèn thêm và xóa đoạn. Sự thay đổi ở exon 19 (LREA) và 21 là phổ biến nhất trong ung thư biểu mô không tế bào nhỏ của phổi, đó là lý do mà ung thư biểu mô này đáp ứng với thuốc ức chế *EGFR*-tyrosin kinase (TKIs). Những kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nhiều kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước. Một nghiên cứu của Aron M Udager và CS (2015) về tần suất đột biến của gen *EGFR* trên những trường hợp có u nhú mũi xoang đảo ngược cho thấy trong 50 trường hợp u nhú mũi xoang đảo ngược, có 22 trường hợp ung thư. Các tác giả tiến hành giải trình tự gen *EGFR* bằng kỹ thuật giải trình tự của Sanger với các exon *EGFR* từ 18-21.¹⁴³ Kết quả các đột biến *EGFR* ở 88% các u nhú đảo ngược và 77% ung thư biểu mô vảy. Có tổng cộng 19 đột biến *EGFR* khác nhau, mỗi u chỉ có một đột biến được xác định. Phần lớn các đột biến *EGFR* là đảo đoạn (insertions) exon 20, phần còn lại bao gồm mất đoạn exon 19 và thay thế nucleotide. Điều này trái ngược với ung thư biểu mô phổi, trong đó *EGFR* exon 19 có triệu chứng bị mất đoạn và exon 20 đảo đoạn chiếm từ 4-9%.¹⁴⁴ Nghiên cứu của Ezra EW Cohen (2006) cho biết tỷ lệ thay đổi thụ thể của *EGFR* và các con đường liên quan trong ung thư biểu mô vảy mũi xoang

khoảng 80% các trường hợp.¹⁴⁵ Trong khi nghiên cứu của Hama và CS (2009) cho rằng *EGFR* bộc lộ quá mức ở hầu hết các ung thư biểu mô vảy đầu cổ và tình trạng đột biến tỷ lệ với sự bộc lộ trên HMMD.¹⁴⁶ Tuy nhiên, các đột biến và bộc lộ quá mức của *EGFR* đã được báo cáo nhưng với tần số tương đối thấp. Tỷ lệ bộc lộ quá mức của *EGFR* vào khoảng 10-30% các trường hợp ung thư vảy mũi xoang, tùy từng báo cáo.^{146,147} Kết quả nghiên cứu của John C. Sok và CS cho thấy có 42% các trường hợp ung thư biểu mô vảy có đột biến gen *EGFR*, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa tần suất đột biến với mức độ nhuộm dương tính của EGFR. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy tần suất đột biến gen *EGFR* tăng tỷ lệ thuận với mức độ nhuộm dương tính của dấu ấn EGFR và mức độ biểu lộ của dấu ấn P53 trên HMMD, tuy nhiên không liên quan đến tình trạng biểu lộ Ki67 và mức độ biệt hóa của u. Chúng tôi cũng không tìm thấy có mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen *EGFR* với khoảng tuổi hay giới tính của người bệnh. Như vậy, có thể nói tình trạng đột biến gen không liên quan đến một số đặc điểm lâm sàng của người bệnh.

Hầu hết các nghiên cứu đều thống nhất rằng đột biến gen *EGFR* là một báo hiệu tiên lượng xấu nhưng nó lại mở ra con đường điều trị nhắm trúng đích hiệu quả.¹⁴⁸ Kết quả nghiên cứu của Chittibabu Vattte và CS⁹³ cho thấy 57% số bệnh nhân nghiên cứu có biểu hiện ít nhất một trong những đột biến soma cụ thể trong miền EGFR-TK kéo dài từ 18 -21 bằng phương pháp giải trình tự. Trong tổng số đột biến, L858R (exon 21), đột biến exon 20 gồm chèn và xóa đoạn, exon 19 chiếm phần lớn các đột biến (lần lượt là 21%, 19% và 17%). Đột biến T790M (exon 20) và G719A/S/C (exon 18) ít được quan sát nhất (8,5%).

Theo Laura Pacini và CS phần lớn các đột biến *EGFR* được xác định ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy đầu cổ nguyên phát là chèn exon 20 của gen

EGFR (Ex20ins), trái ngược với ung thư phổi không tế bào nhỏ, trong đó đột biến mất đoạn *EGFR* exon 19 và đột biến L858R chiếm ưu thế.⁹⁷

Sự biểu hiện quá mức của *EGFR* được quan sát thấy ở một số bệnh ác tính, chẳng hạn như ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư thận, ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư buồng trứng và ung thư biểu mô vảy đầu cổ. Sự biểu hiện quá mức của protein này có liên quan đến việc giảm tỷ lệ sống sót không bệnh.^{149,150} Kháng thể đơn dòng ngăn chặn vùng liên kết phối tử của *EGFR* và giảm kích hoạt TK.¹⁵¹ Hiện nay, các kháng thể đơn dòng chống *EGFR* được FDA phê chuẩn là cetuximab và panitumumab, trước đây là UTBMVĐC và cả ung thư đại trực tràng. TKI phân tử nhỏ liên kết với miền xúc tác nội bào của *EGFR* và ức chế quá trình tự phosphoryl hóa và tín hiệu xuôi dòng của chúng.¹⁵² Các nghiên cứu sơ bộ về TKI như gefitinib và erlotinib đã thiết lập hoạt động sinh học và lâm sàng trong phân lớp kiểu hình và kiểu gen hạn chế của ung thư phổi. Thăm dò thêm cho thấy đáp ứng tối ưu quan sát thấy ở những bệnh nhân có đột biến miền TK. Những đột biến đó là exon 18 (G719X), exon 19 xóa và đột biến exon 21 (L858R).¹⁵³ Kháng thuốc mắc phải được quan sát thấy ở những bệnh nhân có đột biến T790M ở exon 20.¹⁵⁴ Trong ung thư biểu mô vảy đầu cổ, tần suất đột biến gen của *EGFR* khác nhau ở các nhóm dân tộc, từ 7% dân số Nhật Bản, 7,3% dân số châu Á, 15,7% dân số Hàn Quốc và 15,8% dân số Hy Lạp.¹⁵⁵ Tần suất đột biến cao nhất là 81,39% ở miền nam Ấn Độ. Không có đột biến được quan sát thấy ở Bỉ và Tây Ban Nha.¹⁵⁶ Đột biến mới được xác định ở dân số Nhật Bản và miền nam Ấn Độ.¹⁵⁷ Nghiên cứu được quan sát thấy tần suất 57% *EGFR* đột biến trong dân số Saudi. Biến thể đa hình *EGFR* này ở UTBMVĐC là đặc thù về mặt dân tộc, với tỷ lệ phổ biến khác nhau ở các quần thể khác nhau.¹⁵⁸ Biến thể cũng có thể là do phương pháp phát hiện đột biến *EGFR* được sử dụng, có thể bao gồm giải trình tự Sanger, lai tạo và PCR thời gian thực. Mỗi xét nghiệm sẽ khác nhau về độ nhạy

và độ đặc hiệu của nó. Hiện nay thường sử dụng bộ PCR Therascreen EGFR để phát hiện các đột biến soma cụ thể trong gen gây ung thư *EGFR*. Phương pháp này phát hiện đột biến thấp tới 0,5% trong nền của DNA tự nhiên. Các nghiên cứu của Hama T và CS cho thấy 10,5% bệnh nhân bị xóa ở exon 19 và kết cục có tiên lượng xấu khi điều trị bằng cetuximab và xạ trị.¹⁴⁶ Các tác giả này cũng thấy 17% bệnh nhân biểu hiện xóa đoạn trong exon 19, và quan sát thấy rằng đột biến này có tỷ lệ lưu hành cao hơn ở những bệnh nhân trẻ tuổi và chèn đoạn ở exon 20 là 19% và chỉ được quan sát thấy ở bệnh nhân nam. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa đột biến gen *EGFR* với một số đặc điểm người bệnh. Giải thích sự khác biệt này có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung vào nhóm UTBMTBV với số lượng bệnh nhân còn khiêm tốn nên kết quả thu được chưa mang tính đại diện. Theo Chittibabu Vattte và CS, tần suất đột biến exon 18 trong dân số là 8,5% so với dân số Ấn Độ (58%).⁹³ Kết quả nghiên cứu của Christos (2107) trong một nghiên cứu về tần suất đột biến gen của các bệnh nhân ung thư biểu mô vảy đầu cổ (bao gồm cả vị trí mũi xoang) có tổng số 159 đột biến gen *EGFR* đã được báo cáo trong số 4.122 bệnh nhân bị ung thư biểu mô vảy đầu cổ. Tỷ lệ hiện mắc chung của đột biến gen *EGFR* ở ung thư biểu mô vảy đầu cổ là 28%.¹⁵⁹ Sự phân bố các đột biến trong *EGFR* được phân loại theo vị trí exon và loại đột biến được thể hiện. Trong số các ung thư biểu mô vảy đầu cổ được xét nghiệm đột biến *EGFR*, phần lớn các đột biến nằm ở exon 19, tiếp theo là exon 20, exon 21 và exon 18. Của tất cả các loại *EGFR* đột biến thì đột biến ở exon 18 và 21 chiếm tới 73%, còn lại là đột biến xóa đoạn ở exon 19 và đột biến chèn đoạn ở exon 20.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 54 trường hợp UTBMVMX. Những bệnh nhân này được phân tích các triệu chứng lâm sàng, kết quả chụp CLVT, phân loại mô bệnh học, mô u được nhuộm HMMD các dấu ấn EGFR, Ki67, P53 và giải trình tự gen *EGFR*. Từ các kết quả thu được, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, CLVT và mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy mũi xoang:

- Tuổi trung bình là 56,2 tuổi, nhóm tuổi 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%), tỷ lệ nam/nữ là 3,1/1.
- Vào viện với lý do ngạt mũi kèm chảy dịch mũi chiếm nhiều nhất (31,5%).
- Các triệu chứng cơ năng phổ biến là: Chảy dịch mũi (88,9%), ngạt, tắc mũi một bên (85,2%), chảy máu mũi (57,4%), đau nhức vùng mũi xoang (40,7%).
- Đau đầu gặp nhiều nhất (81,5%), đau nhức nửa mặt gặp 31,5%.
- Chảy nước mắt gặp 31,5%, đau nhức hốc mắt gặp 16,7%.
- Phòng rãnh lợi môi gặp 20,4%, đầy rãnh mũi má gặp 18,5%, má bị đẩy phòng gặp 16,7%.
- Trên nội soi, u dạng sùi, dễ chảy máu gặp nhiều nhất (88,9%), u chiếm toàn bộ hốc mũi chiếm 55,6%.
- Di căn hạch cổ một bên gặp 2 trường hợp (3,7%).
- Trên phim CLVT: u chủ yếu ở hốc mũi (85,2%), xoang sàng (59,3%) và xoang hàm (44,4%). Có 13 vị trí phá hủy xương, trong đó vách mũi xoang gặp nhiều nhất với 75,9%.
- Giai đoạn III và giai đoạn IVa là chủ yếu (44,4% và 31,5%).
- Typ UTBMV sừng hóa chiếm nhiều nhất (53,7%), typ không sừng hóa chiếm 40,7%. Tỷ lệ ung thư biểu mô vảy biệt hóa cao chiếm 53,7%.

2. Tỷ lệ biểu lộ các dấu ấn EGFR, P53 và Ki67 bằng nhuộm hóa mô miễn dịch, tình trạng đột biến gen *EGFR* và một số yếu tố liên quan của ung thư biểu mô vảy mũi xoang.

- Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy:

+ Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn EGFR là khá cao (77,8%), trong đó mức độ biểu lộ (++) chiếm nhiều nhất (44,4%).

+ Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn p53 chiếm 90,8%, trong đó biểu lộ mức độ (++) chiếm nhiều nhất (42,6%).

+ Tỷ lệ biểu lộ dấu ấn Ki67 chiếm tới 96,3%, trong đó biểu lộ mức độ (++) chiếm nhiều nhất (55,5%).

+ Tỷ lệ biểu lộ các dấu ấn không liên quan đến mức độ biệt hóa u.

- Kết quả giải trình tự gen *EGFR* cho thấy:

+ Tỷ lệ đột biến chung cho toàn bộ 4 exon là 51,9%.

+ Tần suất đột biến ở các exon là khác nhau, trong đó cao nhất gặp ở exon 21 chiếm tới 46,4%, thấp nhất là đột biến ở exon 20 (10,7%).

+ Tần xuất đột biến gen không liên quan đến tuổi, giới, độ biệt hóa u nhưng tỷ lệ thuận với mức độ biểu lộ P53 và EGFR dương tính trên nhuộm HMMD.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu mô bệnh học, tìm đột biến gen *EGFR* bằng phương pháp giải trình tự của 54 bệnh nhân UTBMVMX, chúng tôi nêu khuyến nghị sau:

- Tần suất đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTBMVMX là khá cao, do vậy các trường hợp u mũi xoang có MBH khẳng định là UTBMV nên được xét nghiệm giải trình tự gen để phát hiện cơ hội điều trị đích cho người bệnh, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm toàn bộ cho bệnh nhân.

- Cần có các nghiên cứu tương tự với cỡ mẫu lớn hơn nhiều, đặc biệt nên xác định mô u có hay không có nhiễm HPV để từ đó các kết luận có giá trị cao hơn.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Nguyễn Thế Đạt, Nguyễn Đình Phúc, Lê Trung Thọ**, “Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy mũi xoang tại Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2020; Tập 489, số 2 tháng 4/2020, Tr. 236 - 241.
2. **Nguyễn Thế Đạt, Lê Trung Thọ, Nguyễn Đình Phúc**, “Tìm hiểu tỷ lệ, loại đột biến gen EGFR và tỷ lệ bộc lộ dấu ấn P53, Ki67 ở người bệnh ung thư biểu mô vảy mũi xoang”. *Tạp chí Y Dược học Việt Nam*, 2021; số 18 tháng 4/2021, Tr. 113- 119.
3. **Nguyễn Thế Đạt, Nguyễn Đình Phúc, Lê trung Thọ**, “Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng đột biến gen EGFR của ung thư biểu mô vảy mũi xoang tại trung tâm ung bướu Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2022; Tập 510, số 2 tháng 1/2022, Tr.247-251.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adel K. El-Naggar, John K.C, Chan Jennifer R. Grandis, Takashi Takata and Pieter J. Slootweg (2017). WHO Classification of Head and Neck Tumours. *International Agency for Research on Cancer Lyon*, 2017; 11-30.
2. Ahmedi Jemal, Freddie Bray, Melissa M, Jacques Ferlay, Elizabeth Ward, David Forman (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Volume 61, Issue 2; 69-90.
3. Jose' Luis Llorente, Fernando López, Carlos Suarez and Mario A Hermsen (2014). Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 97.
4. Comba P, Belli S (1992). Etiological epidemiology of tumors of the nasal cavities and the paranasal sinuses. *Annali Dell'Istituto Superiore di Sanita*. 28(1):121-132.
5. Thorup C, Sebbesen L, Dano H, Leetmaa M, Andersen M, Buchwald C, Kristensen CA, Bentzen J, Godballe C et al (2010). Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in Denmark 1995-2004. *Acta Oncol*. 49(3):389-94.
6. Kuijpers JH, Louwman MW, Peters R, Janssens GO, Burdorf AL, Coebergh JW (2012). Trends in sinonasal cancer in The Netherlands: more squamous cell cancer, less adenocarcinoma. A population-based study 1973-2009. *Eur J Cancer*, 48(15):2369-74.
7. Lee CH, Hur DG, Roh HJ, Rha KS, Jin HR, Rhee CS, Min YG (2007), Survival rates of sinonasal squamous cell carcinoma with the new AJCC staging system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(2):131-4.
8. Revannasidaiah S, Sood A, Kumar S, Thakur P (2013). Cervical nodal metastasis in head and neck cancer: a clinical conundrum. *BMJ Case Rep*, Nov 6, 2013. pii: bcr2013010364. doi: 10.1136/bcr-2013-010364.

9. Nguyễn Thị Huyền Phương, Lê Văn Kháng, Phạm Minh Thông (2017), Hình ảnh ung thư mũi xoang trên cắt lớp vi tính. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Số 1, 2017; 165–168.
10. Caponigro P, Francesco S (2004). Rationale and clinical validation of epidermal growth factor receptor as a target in the treatment of head and neck cancer. *Anti-Cancer Drugs*. Volume 15 - Issue 4 - 2004; 311-320.
11. Gotte K, Hormann K (2004). Sinonasal malignancy: what's new. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66(2):85-97.
12. Michael F; Lenz, Heinz-Josef (2007). EGFR, HER2 and VEGF Pathways: Validated Targets for Cancer Treatment. *Drugs*, Volume 67, Number 14, 2045-2075(31).
13. Jaume Capdevila, Elena Elez, Teresa Macarulla, Francisco Javier Ramos et al (2009), Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer treatment. Anti-Tumour treatment. *Cancer Treatment Reviews*, Volume 35, Issue 4, Pages 354–363. Copyright © 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.
14. Semih Oncel, Tulin Cosgul, Aylin Calli, Caglar Calli, Ercan Pinar (2011), Evaluation of P53, P63, P21, P27, Ki-67 in Paranasal Sinus Squamous Cell Carcinoma and Inverted Papilloma. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, Volume 63, Issue 2, 172-177.
15. Lê Văn Bích, Phạm Khánh Hòa (1969). Nghiên cứu trên 60 u ác tính sàng hàm gặp tại khoa TMH bệnh viện Bạch Mai từ 1960 -1968, *Nội san Tai Mũi Họng số 12*, 1969; 73-79.
16. Ngô Ngọc Liên (1993). *Ung thư sàng hàm. Giản yếu Tai Mũi Họng phần 2: Mũi xoang*, Nhà xuất bản Y học, 88-89.
17. Nguyễn Công Thành (1991). *Một số nhận xét về ung thư sàng hàm tại Viện Tai Mũi Họng từ 1986 - 1990*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện, Trường đại học Y Hà Nội.

18. Phan Thanh Dự (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi, cắt lớp vi tính và tỷ lệ bộc lộ dấu ấn EGFR (Her-1) của ung thư biểu mô mũi xoang*, Luận văn BSCKII, Trường Đại học Y Hà Nội.
19. Lê Trung Thọ, Bùi Thị Mỹ Hạnh, Phan Thanh Dự, Nguyễn Đình Phúc (2013). Nghiên cứu tỷ lệ bộc lộ dấu ấn EGFR bằng hóa mô miễn dịch của một số ung thư biểu mô mũi xoang. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, 455-460.
20. Nguyễn Đình Phúc, Tống Xuân Thắng, Phan Thanh Dự, Lê Trung Thọ (2013). Đối chiếu dấu ấn EGFR với đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô vảy mũi xoang. *Tạp chí Tai mũi họng Việt Nam*. Volume (58-13), 1, 39-45.
21. Lê Trung Thọ, Bùi Thị Mỹ Hạnh, Nguyễn Cảnh Hiệp (2011). Đặc điểm ung thư sàng hàm, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 2, phụ bản tập 15, 29-35.
22. Phùng Quang Tuấn (2009). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và mô bệnh học của ung thư sàng hàm*. Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
23. Hà Mạnh Hùng (2014). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ sống thêm hai năm trên bệnh nhân ung thư biểu mô mũi xoang*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
24. Nguyễn Đình Phúc, Phùng Quang Tuấn, Lê Công Định, Lê Trung Thọ, Phạm Kiên Hữu (2013). Đối chiếu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch với lâm sàng trong chẩn đoán ung thư mũi xoang. *Tạp chí Tai mũi họng Việt Nam*. Volume (58-14), 2, 38-42.
25. Nguyễn Đình Phúc, Lê Công Định, Tống Xuân Thắng, Phan Thanh Dự (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô vảy ở mũi xoang. *Tạp chí Tai mũi họng Việt Nam*. Volume (58-13), 1, 86-90.
26. Hoàng Đức Nhiêm (2005). *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh chụp CLVT trong chuẩn đoán u mũi xoang*, Luận văn chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.

27. Popovic D (2004). Malignant tumors of the Maxillary sinus. A ten years experience. *Medicine and Biology*, Vol.11, No 1, pp. 31 - 34
28. Acheson ED, Cowdell RN, Rang E (1972), Adenocarcinoma of the nasal cavity and sinuses in England and Wales. *Br J Ind Med*. 29 (1), 21–30.
29. Fasunla AJ, Lasisi AO (2007). Sinonasal malignancies: a 10-year review in a tertiary health institution. *J Natl Med Assoc*, No 99(12):1407-10.
30. Louise Davies, Gilbert Welch (2006). Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngology –Head and Neck Surgery*, Volume 135, Issue 3, 451-457.
31. Sanghvi S, Khan MN, Patel NR, Yeldandi S, Baredes S, Eloy JA (2014), Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994 patients. *Laryngoscope*, 124(1):76-83.
32. Zylka S, Bien' S, Kaminski B, Postula S, Ziolkowska M (2008). Epidemiology and clinical characteristics of the sinonasal malignancies. *Otolaryngol Pol*. 62(4):436-41.
33. Boussen H, Khedim A, Touati S, Ben Rejeb I, Zainine R, Gritli S, Gammoudi A, Benna F, Ladgham A (2006). Epidemiology of nasal and paranasal sinus cancer in Tunisia. *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale*. Volume 123, Issue 3, Pages 115–119.
34. Ozsaran Z (2003). Radio therapy in maxillary sinus carcinomas: evaluation of 79 cases. *Rhinology* 41, (1): 44-8 PubMed.
35. Ansa B, Goodman M, Ward K, Kono SA, Owonikoko TK, Higgins K, Beiler JJ, Grist W, Wadsworth T, EL-Deiry M, Chen AY et al (2013), Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009. *Cancer*, 15, 2013; 119(14):2602-10.

36. Nguyễn Quang Trung (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi và yếu tố nguy cơ HPV u nhú mũi xoang*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
37. Zhang Y, Wang R, Miao L, Zhu L, Jiang H, Yuan H (2015). Different levels in alcohol and tobacco consumption in head and neck cancer patients from 1957 to 2013. *PloSOne*, 10(4):e0124045.
38. Katznel JA, Merchant M, Chaturvedi AK, Silverberg MJ (2015). Contribution of demographic and behavioral factors on the changing incidence rates of oropharyngeal and oral cavity cancers in northern California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015 Jun, 2015; 24(6):978-84.
39. Saurin Sanghvi, Mohemmed N Khan, Neal R Patel et al (2014). Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994 patients. *Laryngoscope*, 2014 Jan; 2014; 124(1):76-83. doi: 10.1002/lary.24264
40. Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB (2002), Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head & Neck*, 2002; Volume 24, Issue 9, 821–829.
41. Ayiomamitis A, Parker L, Havas T (1988). The epidemiology of malignant neoplasms of the nasal cavities, the paranasal sinuses and the middle ear in Canada. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1988; Volume 244, Issue 6, 367-371.
42. Nguyễn Mạnh Cường (1978). *Những biểu hiện lâm sàng, tổ chức bệnh học, điện quang của 52 trường hợp ung thư biểu mô khối sàng hàm*, Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
43. Trần Thị Hợp (1996). *Góp phần chẩn đoán và điều trị ung thư sàng hàm. Nhận xét qua 174 ca ung thư sàng hàm tại viện TMH và Viện K Hà Nội*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

44. Đàm Thanh Mai, Vũ Trung Kiên, Lê Minh Kỳ (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư mũi xoang. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam*, Volume (62-37), 3, 37-42.
45. Comba P, Belli S (1992). Etiological epidemiology of tumors of the nasal cavities and the paranasal sinuses. *Ann Ist Super Sanita*, 1992; 28(1):121-32.
46. Wei Zheng, William J. Blot, Xiao-Ou Shu, Earl L. Diamond, Yu-Tang Gao, Bu-Tian Ji and Joseph F. Fraumeni (1992). A population-based case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses in Shanghai. *International Journal of Cancer*, 1992; Volume 52, Issue 4, 557–561.
47. Fukuda K, Shibata A, Harada K (1987). Squamous cell cancer of the maxillary sinus in Hokkaido, Japan: a case-control study. *Br J Ind Med*, 1987; 44:263-266.
48. Richard B Hayes, Jan W Raatgever (1986). Arry de Bruyn and Michel Gerin, Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *International Journal of Cancer*, 1986; Volume 37, Issue 4, 487-492.
49. Battista G, Comba P, Orsi D, Norpoth K, Maier A (1995), Nasal cancer in leather workers: an occupational disease. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1995; Volume 121, Issue 1, 1-6.
50. Mensi C, Consonni D, Sieno C, De Matteis S, Riboldi L, Bertazzi PA (2013). Sinonasal cancer and occupational exposure in a population-based registry. *Int J Otolaryngol*, 2013:672621. doi: 10.1155/2013/672621.
51. Thomas L Vaughan, Clifton Strader, Scott Davis and Janet R Daling (1986). Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *International Journal of Cancer*, 1986; Volume 38, Issue 5, 677- 683.

52. Brinton, L. A, W. J. Blot, J. A. Becker, D. M. Winn, J. P. Browder, J. C. Farmer, Jr. and J. F. Fraumeni, Jr (1984), A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Epidemiol*, 1984; 119: 896–906.
53. Mineta H, Ogino T, Amano HM, Ohkawa Y, Araki K, Takebayashi S, Miura K (1998). Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*, 1998; 18(6B):4765-8.
54. Yashushi F, Katsuhito T, Yukio I, Toshiya S, Kimiaki S, Kazuo N, Kazuaki I (1999). Molecular pathologic study of human papillomavirus infection in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavities and paranasal sinuses. *The Laryngoscope*, 1991; Volume 101, Issue 1, 79-85.
55. Perez P, Dominguez O, Gonzalez S, Gonzalez S, Trivino A, Suarez C (1999). Ras gene mutations in ethmoid sinus adenocarcinoma: prognostic implications. *Cancer*, 1999; 86:255-264.
56. Wu TT, Barnes L, Bakker A, Swalsky PA, Finkelstein SD (1998), K-ras-2 and p53 genotyping of intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Mod Pathol*, 1998; 9:199-204.
57. Dulguerov P, Allal AS (2006). Nasal and paranasal sinus carcinoma: How can we continue to make progress?. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg*, 2006; 14(2):67-72.
58. Miyaguchi M, Sakai S, Olofsson J, Kuwabara H, Sakamoto H (1998), Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1998; 249(8):478-81.

59. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H (2004), EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101:13306–13311.
60. Bộ môn Giải phẫu Trường Đại học Y Hà Nội (2001). *Giải phẫu học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
61. Bộ môn Giải phẫu Trường Đại học Y Hà Nội (2002). *Atlas Giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
62. Nguyễn Tấn Phong (1998). *Phẫu thuật nội soi chức năng xoang*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 4-20.
63. Johannes Lang (1989). *Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses*, Georg Thieme Verlag, p82-88.
64. Francis B., Quinn, Jr., and Matthew W. Ryan (2002). *Paranasal Sinus Anatomy and Function*, Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology.
65. Ngô Ngọc Liên (2000). Sinh lý niêm mạc đường hô hấp trên và ứng dụng. *Nội san Tai Mũi Họng*, 1, 68-74.
66. Võ Thanh Quang (2004). *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị viêm đa xoang mạn tính qua phẫu thuật nội soi chức năng mũi xoang*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
67. Anon, Jack B., et al (1996). *Anatomy of the Paranasal Sinuses*, Theime, New York.
68. Chester AC (1994). Chronic sinusitis and the internist. *Inadequate training and education. Arch Intern Med*, 1994;154:133-5. (grade B)
69. Lindemann J. et al (2005). Numerical simulation of intranasal airflow after radical sinus surgery. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 26, 175–180.
70. Nick Jones (2001). *The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 51, 5–19.

71. Watelet, J.B., Cauwenberge P. Van. (1999). Applied Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. *Allergy*; 54, Suppl 57:14-25.
72. Harvey RJ, Dalgorf DM (2013). Sinonasal malignancies. *Am J Rhinol Allergy*, 27 Suppl 1:S35-8.
73. Jacob G. Eide, Kevin C. Welch, Nithin D. Adappa et al (2022). Sinonasal Inverted Papilloma and Squamous Cell Carcinoma: Contemporary Management and Patient Outcomes. *Cancer*, 14(9): 2195. doi: 10.3390/cancers14092195
74. Richard J. Wong, MD Dennis H (2001). Cancer of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Atlas of Clinical Oncology Cancer of the Head and Neck*. American Cancer Society, 2001; 204-224.
75. Stephen Edge, D.R.B, Carolyn C. Compton et al (2010). Nasal cavity and paranasal sinuses. *AJCC Cancer Staging Manual*. Seven edition, Springer.
76. Alexander G. Chiu MD, Vijay R. Ramakrishnan, Jeffrey D Suh (2011). *Sinonasal Tumors*. Jaypee Brothers Medical Publishers..
77. Nasal cavity and paranasal sinuses. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Springer; 2002:59-67.
78. Joseph A. Brennan, Jay O. Boyle, Wayne M. Koch, Steven N. Goodman, Ralph H. Hruban, Yolanda J. Eby, Marion J. Couch, Arlene A (1995). Forastiere, and David Sidransky, Association between Cigarette Smoking and Mutation of the p53 Gene in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 1995; 332:712-717.
79. Nobuyuki Bandoh, Tatsuya Hayashi, Kan Kishibe, Miki Takahara, Masanobu Imada, Satoshi Nonaka and Yasuaki Harabuchi (2002). Prognostic value of p53 mutations, bax, and spontaneous apoptosis in maxillary sinus squamous cell carcinoma. *Cancer*, Volume 94, Issue 7, 1968-1980.

80. Mumbluc S, Karakok M, Baglam T, Karatas E, Durucu C, Kibar Y (2007). Immunohistochemical Analysis of PCNA, Ki67 and p53 in Nasal Polyposis and Sinonasal Inverted Papillomas. *Journal of International Medical Research*. 2007; Vol. 35, No 2, 237-241.
81. Akihiro Homma, Yasushi Furuta, Nobuhiko Oridate, Yuko Nakano, Gen Kohashi et al (1999). Prognostic Significance of Clinical Parameters and Biological Markers in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res*, 5, 801.
82. Raybaud H, Fortin A, Bairati I, et al (2000). Nuclear DNA content, an adjunct to p53 and Ki-67 as a marker of resistance to radiation therapy in oral cavity and pharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29: 2000; 36-41.
83. Herbst RS (2004). Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59 (2 Suppl): 21–6.
84. Kumar A., Petri E.T., Halmos B., Boggon T.J (2008). Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol*, 2008; 26(10), 1742-51.
85. Lurje G. and Lenz H.J (2009). EGFR signaling and drug discovery. *Oncology*, 2009; 77(6), 400-10.
86. John C Sok, Francesca M Coppelli, Sufi M Thomas, Miriam N Lango, Sichuan Xi, Jennifer L Hunt et al (2006). Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFRvIII) Contributes to Head and Neck Cancer Growth and Resistance to EGFR Targeting. *Clinical Cancer Research*, 2006; 12, 5064.
87. Jong Woo Lee, Young Hwa Soung, Su Young Kim, Hyo Kyung Nam, Won Sang Park, Suk Woo Nam et al (2005). Somatic Mutations of *EGFR* Gene in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res*, 2005; 11, 2879.

88. Matar P, Rojo F, Cassia R (2004). Combined epidermal growth factor receptor targeting with the tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839) and the monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225): superiority over single-agent receptor targeting. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 6487–6501.
89. Sharma S.V, Bell D.W, Settleman J. and Haber D.A (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007; 7(3),169-81.
90. Carlynn Willmore-Payne, Joseph A Holden and Lester J Layfield (2006). Detection of EGFR- and HER2-activating mutations in squamous cell carcinoma involving the head and neck. *Modern Pathology*, 2006; 19, 634–640.
91. Fernando López, José Luis Llorente, Carlos Martín Oviedo, Blanca Vivanco, César Álvarez Marcos, Cristina García-Inclán, Bartolomé Scola and Mario A (2012). Hermsen, Gene amplification and protein overexpression of EGFR and ERBB2 in sinonasal squamous cell carcinoma. *Cancer*, 2012; Volume 118, Issue7, 1818–1826.
92. Nora Sahnane, Giorgia Ottini, Mario Turri-Zanoni et al (2019). Comprehensive analysis of HPV infection, EGFR exon 20 mutations and LINE1 hypomethylation as risk factors for malignant transformation of sinonasal-inverted papilloma to squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2019 Mar 15; 2019; 144(6):1313-1320.
93. Chittibabu Vatte, Ali M Al Amri, Cyril Cyrus, Shahanas Chathoth et al (2017). Tyrosine kinase domain mutations of EGFR gene in head and neck squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*, 2017; 10: 1527-1533.
94. Udager AM, McHugh JB, Goudsmit CM, Weigelin HC, Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ, et al (2018). Human papillomavirus (HPV) and somatic EGFR mutations are essential, mutually exclusive oncogenic mechanisms for inverted sinonasal papillomas and associated sinonasal squamous cell carcinomas. *Ann Oncol*, 2018, 29:466–71.

95. Takahiro Hongo, Hidetaka Yamamoto, Rina Jiromaru et al (2021). Clinicopathologic Significance of EGFR Mutation and HPV Infection in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 45(1):108-118. doi: 10.1097/PAS.0000000000001566.
96. Xiaohua Hong, Guangyao Wang, Guanglan Xu et al (2022). Prognostic value of EGFR and p-EGFR in nasopharyngeal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, doi: 10.1097/MD.0000000000002850797.
97. Laura Pacini, Virginia N Cabal, Mario A Hermsen and Paul H Huang (2022). EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 14(2):394. doi: 10.3390/cancers14020394.
98. Weatherspoon DJ, Chatt opadhyay A, Boroumand S, Garcia I (2015). Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000-2010. *Cancer Epidemiol*, pii: S1877-7821(15)00089-2.
99. Zhang Y, Wang R, Miao L, Zhu L, Jiang H, Yuan H (2015). Different levels in alcohol and tobacco consumption in head and neck cancer patients from 1957 to 2013. *PLoS One*, 10(4): e0124045.
100. Katz el JA, Merchant M, Chaturvedi AK, Silverberg MJ (2015). Contribution of demographic and behavioral factors on the changing incidence rates of oropharyngeal and oral cavity cancers in northern california. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 24(6):978-84.
101. Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boff ett a P; INHANCE consortium (2015). The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis*, doi: 10.1111/odi.12342.
102. Zhang SK, Zheng R, Chen Q, Zhang S, Sun X, Chen W (2015). Oral cancer incidence and mortality in China, 2011. *Chin J Cancer Res*, 27(1):44-51.

103. Hertrampf K, Eisemann N, Wiltfang J, Pritz kuleit R, Wenz HJ, Waldmann A (2015). Baseline data of oral and pharyngeal cancer before introducing an oral cancer prevention campaign in Germany. *J Craniomaxillofac Surg*, 43(3):360-6.
104. Rahul Dutta, Pariket M Dubal, James K Liu, Soly Baredes et al (2015). Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope*, 125(11):2491-7.
105. Khan Z, Tönnies J, Müller S (2014). Smokeless tobacco and oral cancer in South Asia: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Epidemiol*, 2014:394696.
106. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Ferraroni M, Turati F, Serraino D, et al (2015). Vitamin E intake from natural sources and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortiu. *Br J Cancer*, doi: 10.1038/bjc.2015.149.
107. Danny R. Youlden, Susanna M. Cramb, Susan Peters, Sandro V. Porceddu et al (2013). International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. *Cancer Epidemiology*, Volume 37, Issue 6, Pages 770-779.
108. Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck*, 34(6):877–885.
109. Charbotel B, Fervers B, Droz JP (2014). Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*, 90(2):99-134.
110. Sara Gandini, Edoardo Botteri, Simona Iodice, Mathieu Boniol, Albert B. Lowenfels, Patrick Maisonneuve, Peter Boyle (2008). Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Epidemiology*. Volume 122, Issue 1, Pages 155-164.

111. José Luis Llorente, Fernando López, Carlos Suárez, Mario A Hermsen (2014). Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol*, 11(8):460-72.
112. Bhattacharyya N (2003). Factors affecting survival in maxillary sinus cancer. *J Oral Maxillofac Surg*, 61:1016–1021.
113. Thorup C, Sebbesen L, Danø H, et al (2010). Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in Denmark 1995–2004. *Acta Oncol*, 49:389–394.
114. Heidi B. Eggesbo (2012). Imaging of sinonasal tumours. *Cancer Imaging*, 136–152.
115. Xiyin Guan, Xiaoshen Wang, Yujie Liu, et al (2013). Lymph node metastasis in sinonasal squamous cell carcinoma treated with IMRT/3D-CRT. *Oral Oncol*, 49(1):60-5.
116. Ahn P (2013). Risk of Lympho Node Metastasis and Nidal Level Involvement Based on Site and Histology in the Paranasal Sinus: A SEER Analysis. *International Journal of Radiation Oncology. Biology Physics*, Volume 87, ISSUE 2, 58-59.
117. Masaya Kawaguchi, Hiroki Kato, Hiroyuki Tomita, Keisuke Mizuta, et al (2017). Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med*, 6(12):116.
118. Chowdhury N, Alvi S, Kimura K, Tawfik O, Manna P, Beahm D, Robinson A, Kerley S, Hoover L (2017). Outcomes of HPV-related nasal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 127:1600–1603.
119. Kilic S, Kilic S.S, Kim E.S, Baredes S, Mahmoud O, Gray S.T, Eloy J.A (2017). Significance of human papillomavirus positivity in sinonasal squamous cell carcinoma. *Int, Forum Allergy Rhinol*, 7:980–989.

120. Katya Elgart and Daniel L. Faden (2020). Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: Etiology, Pathogenesis, and the Role of Human Papilloma Virus. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 8(2): 111–119.
121. Li J.Z, Gao W, Chan J.Y, Ho W.K, Wong T.S (2012). Hypoxia in head and neck squamous cell carcinoma. *ISRN Otolaryngol*, 2012:708974.
122. ChulHee Lee, Dong Gu Hur, Hwan-Jung Roh et al (2007). Survival Rates of Sinonasal Squamous Cell Carcinoma With the New AJCC Staging System. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133(2):131-134.
123. Bhattacharyya N (2002). Cancer of the nasal cavity: survival and factors influencing prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128:1079- 1083.
124. Fornelli RA, Fedok FG, Wilson EP, Rodman SM (2000). Squamous cell carcinoma of the anterior nasal cavity: a dual institution review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 123:207- 210.
125. Sudheer C.P, Dinesh Singh T(2018). Squamous cell carcinoma of maxillary sinus: a comparison of clinico-radiological staging with pre-operative staging. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and neck Surgery*, Vol 4, N05, 394-396.
126. Larque AB, Hakim S, Ordi J, Nadal A, Diaz A, del Pino M, Marimon L, Alobid I, Cardesa A, Alos L (2014). High-risk human papillomavirus is transcriptionally active in a subset of sinonasal squamous cell carcinomas. *Mod Pathol*,27:343–351.
127. Carlynn Willmore-Payne, Joseph A Holden and Lester J Layfield (2006). Detection of EGFR- and HER2- activating mutations in squamous cell carcinoma involving the head and neck. *Modern Pathology*, 19, 634-640.
128. Suh, Y, et al (2014). Clinical update on cancer: molecular oncology of head and neck cancer. *Cell Death Dis*, 5, e1018.

129. Guiqin Xie, Liang Shan, Yuanyi Liu, Tzyy-Chou Wu, Xinbin Gu (2022). Antitumor Efficacy of EGFR-Targeted Recombinant Immunotoxin in Human Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Biology* 11(4):486.doi: 10.3390/biology11040486.
130. Angela Flavia Logullo, Luiz Paulo Kowalski, Sueli Nonogaki, Roberto E. V. Miguel, Humberto Torloni, Ricardo R. Brentani (1997). p53 overexpression in epidermoid carcinoma of the head and neck. *Sao Paulo Med*, vol.115 no.1
131. Brachman DG, Beckett M, Graves D, et al (1993). p53 mutation does not correlate with radiosensitivity in 24 head and neck cancer cell lines. *Cancer Res*, 53:3667-9.
132. Yamashita Y, Hasegawa M, Deng Z, et al (2015). Human papillomavirus infection and immunohistochemical expression of cell cycle proteins pRb, p53, and p16(INK4a) in sinonasal diseases. *Infect Agents Cancer*,10:23.
133. Soussi T (2005). The p53 pathway and human cancer. *Br J Surg*,92:1331–2.
134. Baas IO, Mulder JW, Offerhaus GJ, et al (1994). An evaluation of six antibodies for immunohistochemistry of mutant p53 gene product in archival colorectal neoplasms. *J Pathol*,172:5–12.
135. Xiaowei Wang, Wei Lv, Fang Qi, Zhiqiang Gao et al (2017). Clinical effects of p53 overexpression in squamous cell carcinoma of the sinonasal tract A systematic meta-analysis with PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)*, 96(12): e6424.
136. Oncel S, Cosgul T, Calli A, et al (2011). Evaluation of p53, p63, p21, p27, ki-67 in paranasal sinus squamous cell carcinoma and inverted papilloma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*,63:172–7.
137. Tsou YA, Huang HJ, Wang TC, et al (2014). Evaluation of correlation of cell cycle proteins and Ki-67 interaction in paranasal sinus inverted papilloma prognosis and squamous cell carcinoma transformation. *Biomed Res Int*.2014; 634945.

138. Gujrathi C, Pathak I, Freeman J, Asa S (2003). Expression of p53 in inverted papilloma and malignancy associated with inverted papilloma. *J Otolaryngol*, 32(1):48–50.
139. Katori H, Nozawat A, Tsukuda M (2006). Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 18(4):300–305.
140. Ikegawa K, Matsukuma S (2005), Immunohistochemical study of p53 and Ki-67 in inverted papillomas and nasal polyps arising from nasal or paranasal regions. *Rinsho Byori*, 53(6):499–503.
141. Lurje G, Lenz HJ (2009). EGFR signaling and drug discovery. *Oncology*, 77(6):400-10.
142. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, et al (2002). Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*, 62(24):7350-7368.
143. Aron M Udager, Delphine CM Rolland, Jonathan B McHugh, Bryan L Betz et al (2015). High frequency targetable EGFR mutations in sinonasal squamous cell carcinomas arising from inverted sinonasal papilloma. *Cancer Res*, 75(13), 2600-2606.
144. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, Rekhtman N, Lau C, Reva BA, et al (2013). EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther*, 12:220–9.
145. Ezra EW Cohen (2006). Role of Epidermal Growth Factor Receptor Pathway–Targeted Therapy in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Journal of Clinical Oncology*, 24, N017, 2659-2665.

146. Hama T, Yuza Y, Saito Y, O-uchi J, Kondo S et al (2009). Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist*,14(9):900-8.
147. Stephane Temam, Hidetoshi Kawaguchi, Adel K. El-Naggar, Jaroslav Jelinek, Hongli Tang, Diane D. Liu (2007). Epidermal Growth Factor Receptor Copy Number Alterations Correlate With Poor Clinical Outcome in Patients With Head and Neck Squamous Cancer. *Clinical Oncology* 25, no. 2007; 2164-2170.
148. John C. Sok, Francesca M. Coppelli, Sufi M. Thomas, Miriam N. Lango, Sichuan Xi, Jennifer L. Hunt, Maria L. Freilino, Michael W. Graner, Carol J. Wikstrand, Darell D. Bigner, William E. Gooding, Frank B. Furnari and Jennifer R. Grandis (2006). Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFRvIII) Contributes to Head and Neck Cancer Growth and Resistance to EGFR Targeting. *Clin Cancer Res*, 12(17).
149. Farnebo L, Jedlinski A, Ansell A, et al (2009). Proteins and single nucleotide polymorphisms involved in apoptosis, growth control, and DNA repair predict cisplatin sensitivity in head and neck cancer cell lines. *Int J Mol Med*, 24(4):549–556.
150. Hsieh YY, Tzeng CH, Chen MH, Chen PM, Wang WS (2012). Epidermal growth factor receptor R521K polymorphism shows favorable outcomes in KRAS wild-type colorectal cancer patients treated with cetuximab-based chemotherapy. *Cancer Sci*,103(4):791–796.
151. Garrett TP, McKern NM, Lou M, et al (2002). Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. *Cell*,110(6):763–773.
152. Azemar M, Schmidt M, Arlt F, et al (2000). Recombinant antibody toxins specific for ErbB2 and EGF receptor inhibit the in vitro growth of human head and neck cancer cells and cause rapid tumor regression in vivo. *Int J Cancer*,86(2):269–275.

153. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*,350(21):2129–2139.
154. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al (2005). Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*,2(3):e73.
155. Murray S, Bobos M, Angouridakis N, et al (2010). Screening for EGFR mutations in patients with head and neck cancer treated with gefitinib on a compassionate-use program: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Oncol*,2010:709678.
156. Lemos-González Y, Páez de la Cadena M, Rodríguez-Berrocal FJ, Rodríguez-Piñeiro AM, Pallas E, Valverde D (2007). Absence of activating mutations in the EGFR kinase domain in Spanish head and neck cancer patients. *Tumour Biol*,28(5):273–279.
157. Nagalakshmi K, Jamil K, Pingali U, Reddy MV, Attili S (2014). Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations as biomarker for head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Biomarkers*,19(3):198–206.
158. Loeffler-Ragg J, Witsch-Baumgartner M, Tzankov A, et al (2006). Low incidence of mutations in EGFR kinase domain in Caucasian patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 42(1):109–111.
159. Christos Perisanidis (2017). Prevalence of EGFR Tyrosine Kinase Domain Mutations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cohort Study and Systematic Review. In Vivo*. 2, 31(1):23-34.

PHỤ LỤC 1

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



Hình ảnh: U từ khe giữa lan ra hốc mũi , BN Hoàng Nghĩa S. SBA:18007649



Hình ảnh: U sùi toàn bộ hốc mũi, BN Nguyễn Đức L. SBA:15005944



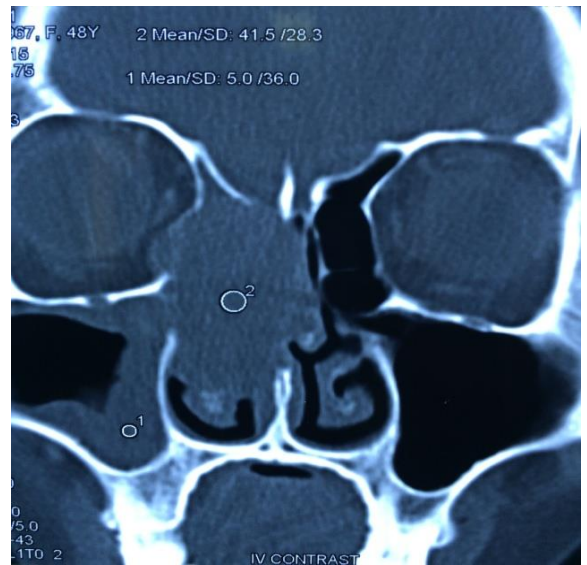
Hình ảnh: U dạng polyp từ khe giữa, BN Trần Đình H. SBA: 17000910



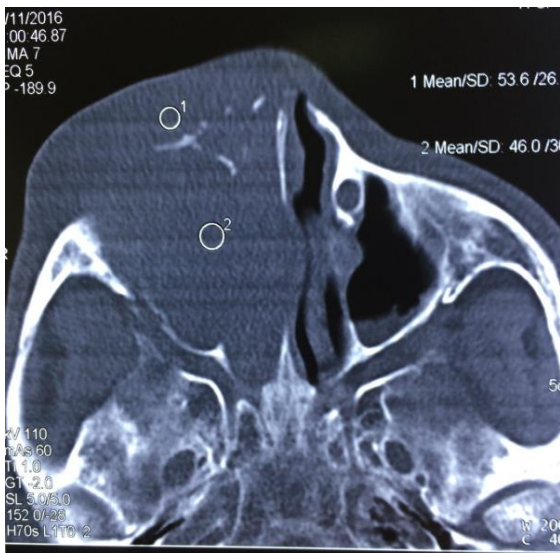
Hình ảnh: Phẫu thuật nội soi , BN Nguyễn Thế D. SBA: 17008361



Hình ảnh: Phẫu thuật mở cạnh mũi, BN Nguyễn Thế V. SBA: 15002904



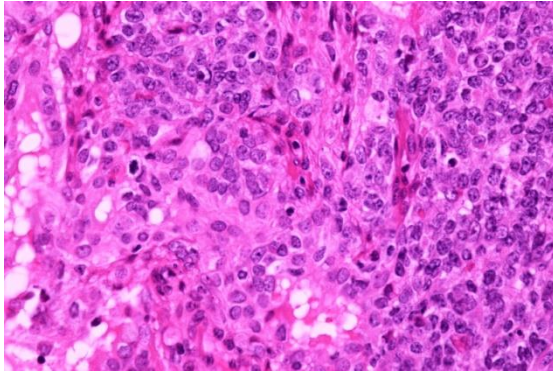
Hình ảnh: Khối U xoang sàng lan ra hốc mũi, BN Nguyễn Văn B. SBA: 15011697



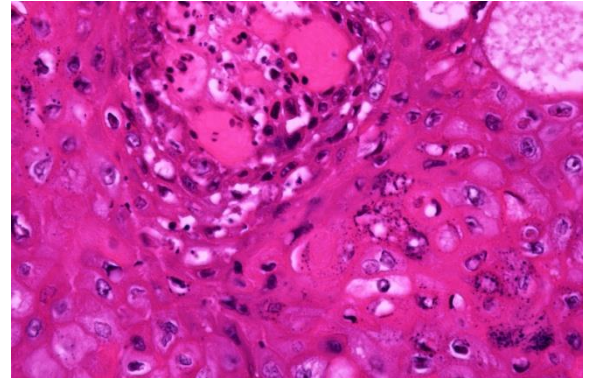
Hình ảnh: Khối U xoang hàm lan ra mặt trước, BN Lê Tiến D. SBA: 16013185



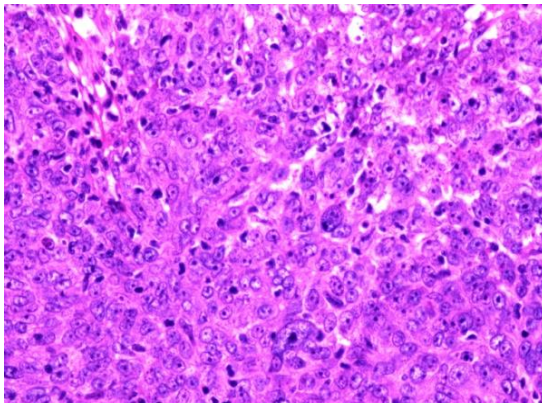
Hình ảnh: khối U xâm lấn ổ mắt và trần sàng, BN Phạm Xuân T. SBA: 17012890



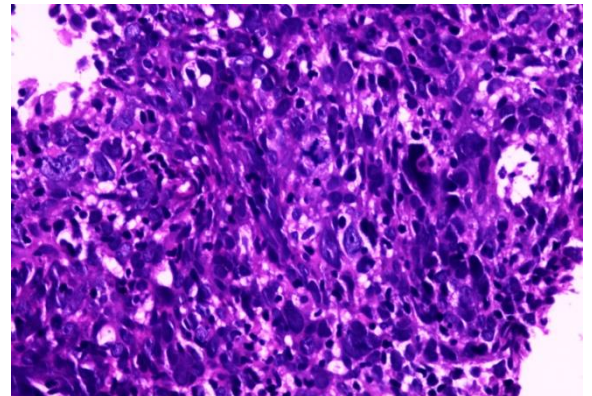
Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy mũi xoang không sừng hóa. HE x 400, BN Nguyễn Văn B. SBA: 15014029



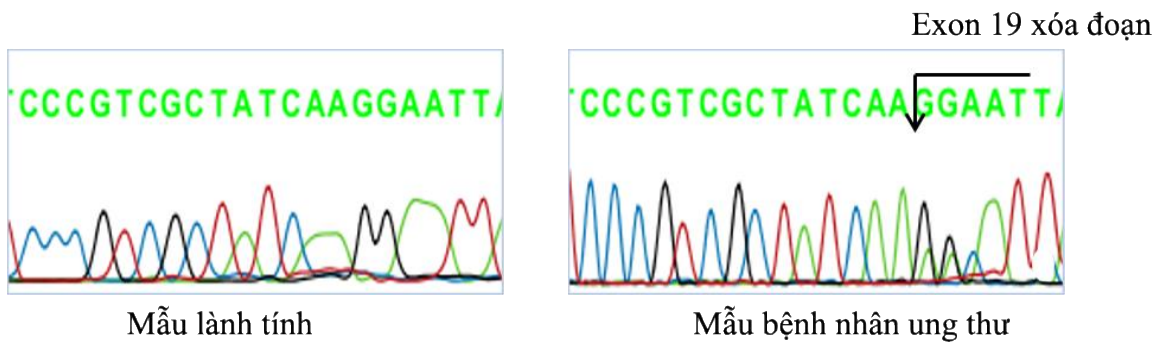
Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy mũi xoang sừng hóa. HE x 400, BN Nguyễn Văn D. SBA: 15001338



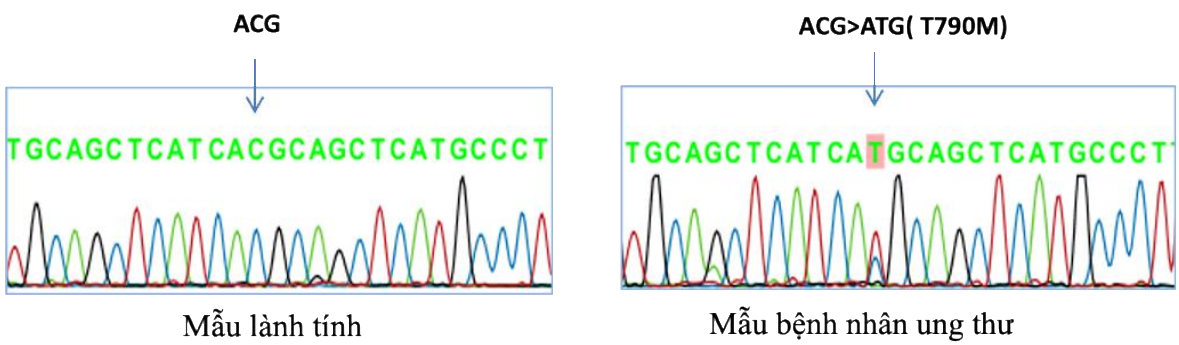
Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy mũi xoang kém biệt hóa, BN Nguyễn Thị L. SBA: 15002714



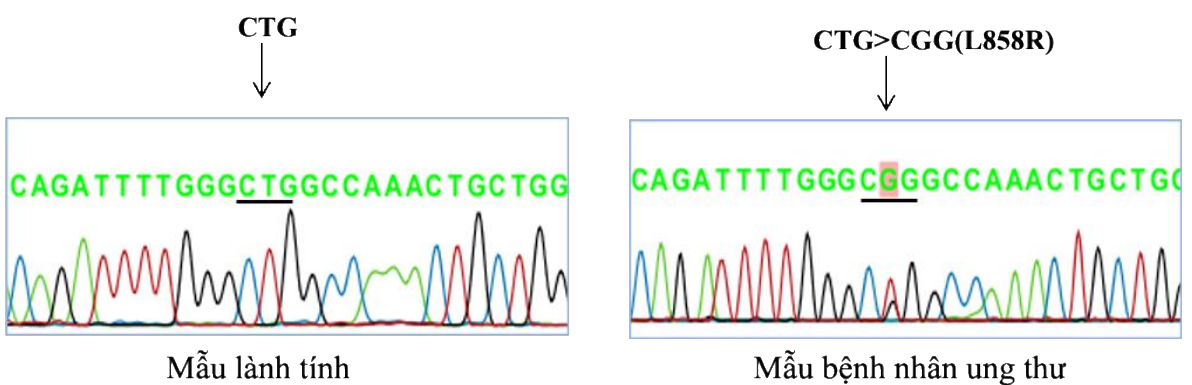
Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy mũi xoang typ TB hình thoi, BN Lê Văn Th. SBA: 16009781



Hình ảnh: Đột biến trên exon 19 của gen EGFR
(BN Vũ Thị M. SBA: 18009907)



Hình ảnh: Đột biến trên exon 20 của gen EGFR
(BN Trần Văn N. SBA: 18003963)



Hình ảnh: Đột biến trên exon 21 của gen EGFR
(BN Bàn Văn H. SBA: 17008969)

PHỤ LỤC 2
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số hồ sơ:.....

I. PHẦN HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên:.....
2. Giới: Nam Nữ
3. Tuổi:.....
4. Nghề nghiệp:.....
5. Địa chỉ liên lạc:.....
6. Điện thoại: DD.....NR.....
7. Nơi giới thiệu đến:
 - 7.1. Cơ sở y tế:
 - 7.2. Tự đến:
8. Ngày vào viện.....Ngày ra viện.....
9. Chẩn đoán khi vào viện:.....
10. Chẩn đoán khi ra viện:.....

II. PHẦN CHUYÊN MÔN

1.Lý do vào viện:.....

* Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện:tháng

2. Tiền sử

- Bệnh mũi xoang U nhú Tiếp xúc bụi gỗ
Không hút thuốc Đã từng hút thuốc Đang hút thuốc
Tiếp xúc bụi vải Tiếp xúc formol Tiếp xúc với da, giày
Phẫu thuật mũi xoang: Có Không

3. Triệu chứng cơ năng

- Ngạt mũi 1 bên Ngạt mũi 2 bên Chảy mũi
Chảy mũi lẫn máu Chảy máu mũi Giảm, mất ngủ
Đau đầu Đau vùng trán Đau má
Đau sống mũi Đau nhức nửa mặt Tê bì nửa mặt
Đau hố mắt Chảy nước mắt Đau nhãn cầu
Giảm thị lực Nhìn đôi Đau nhức răng
Ù tai, nghe kém Đau tai Chảy tai

4. Triệu chứng thực thể

- Mắt bị đẩy lùi Má bị đẩy phồng Đầy rãnh mũi má
Phồng rãnh lợi môi Sùi hàm ếch Răng lung lay
Huyết răng sùi, loét Cứng, khít hàm Đầy phồng màn hầu
Sung nề nửa mặt Thâm nhiễm da
Biến dạng, dẹt góc mũi Đầy góc trong hốc mắt
Nề mi dưới Phù nề, xung huyết KM
Hạch to: Vị trí: Kích thước (cm): Số lượng:

5. Nội soi

* Vị trí u:

Khe giữa Cửa mũi sau Hốc mũi

U xoang hàm đầy phồng vách MX Cả hai bên mũi

* Tính chất:

Có xâm lấn Không xâm lấn Dễ chảy máu

Đầy dòn vách ngăn Có polyp

Sùi Loét Thâm nhiễm U chắc

6. Chẩn đoán CT

* Vị trí u:

Xoang hàm Xoang sàng Xoang trán Xoang bướm

Hốc mũi

* Kích thước u:

* Ranh giới : Rõ Không rõ

* Mật độ : Đồng nhất Không đồng nhất

* Độ ngấm thuốc:

Không ngấm Ngấm ít Ngấm vừa Ngấm mạnh

* Xâm lấn : Có Không

* Phá hủy tại chỗ: Có Không

* Xâm nhập mô kế cận Có Không

* Phá hủy xương Có Không

* Vị trí phá hủy xương :

Vách mũi xoang Sàng trước Sàng sau Trần sàng

Xoang trán Xoang bướm Vách sàng bướm

Thành trong ổ mắt Sàn ổ mắt Vách ngăn

Thành xoang hàm (Trước: 1 , Sau: 2 , Trong: 3 , Ngoài: 4 , Trên: 5)

Xương khẩu cái

* Hạch di căn

Số lượng.....Kích thước lớn nhất : cm Vị trí :

* DC sang tạng khác:

Vị trí..... Số lượng ổ di căn :

7. Phân loại TNM

* Ung thư xoang sàng

T1 T2 T3 T4

*Ung thư xoang hàm

T1 T2 T3 T4

*Ung thư hốc mũi

T1 T2 T3 T4

8. Chẩn đoán giai đoạn

Giai đoạn 1 Giai đoạn 2

Giai đoạn 3 Giai đoạn 4a

Giai đoạn 4b Giai đoạn 4c

9. Chẩn đoán mô bệnh học:.....

10. Typ mô bệnh học

* Sừng hóa * Không sừng hóa * TB hình thoi

11. Độ biệt hóa

* Biệt hóa cao * Biệt hóa vừa * Không biệt hóa

12. Kết quả nhuộm HMMD

P53: Âm tính Dương tính (+) Dương tính (++) Dương tính (+++)

Ki67: Âm tính Dương tính (+) Dương tính (++) Dương tính (+++)

EGFR: Âm tính Dương tính (+) Dương tính (++) Dương tính (+++)

13. Đột biến gen EGFR: * Có * Không

* Loại đột biến:

* Vị trí: Exon 18 Exon 19 Exon 20 Exon 21

14. Chẩn đoán xác định:.....

15. Phương pháp điều trị

Phẫu thuật Hoá trị Xạ trị