

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN NHƯ ƯỚC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẮT LỚP VI TÍNH
VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG
VỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA UNG THƯ HẠ HỌNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN NHƯ ƯỚC

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẮT LỚP VI TÍNH
VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG
VỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA UNG THƯ HẠ HỌNG**

Chuyên ngành : Tai – Mũi – Họng

Mã số : 62720155

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Nguyễn Đình Phúc

PGS.TS. Lê Trung Thọ

HÀ NỘI - 2019

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian học Nghiên cứu sinh tại Trường Đại học Y Hà Nội, được sự giúp đỡ của Nhà trường và các Phòng, Ban và Bộ môn của trường đến nay tôi đã hoàn thành chương trình học tập.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến **Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học và Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội** đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi để thực hiện và hoàn thành Luận án Tiến sỹ này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới **GS.TS. Nguyễn Đình Phúc** và **PGS.TS. Lê Trung Thọ**, những người Thầy - những Nhà khoa học đã tận tình truyền đạt kiến thức cho tôi và trực tiếp hướng dẫn cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành Luận án Tiến sỹ này.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến:

- PGS.TS. Nguyễn Tấn Phong - Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Lương Minh Hương - Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Phạm Tuấn Cảnh - Chủ nhiệm Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Tống Xuân Thắng - Phó chủ nhiệm Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại học Y Hà Nội.

Là những người Thầy, những Nhà khoa học đã tận tình giảng dạy, hướng dẫn cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến tập thể Trường Cao Đẳng Y tế Hà Nội, khoa Ung bướu Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi có thể thực hiện đề tài này.

Vô cùng biết ơn sự chăm sóc, động viên của cha mẹ và những người thân yêu của tôi, sự quan tâm giúp đỡ và những tình cảm quý báu của người thân và bạn bè đã dành cho tôi.

Hà Nội, ngày 16 tháng 6 năm 2019

Nguyễn Như Ước

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Như Ước, nghiên cứu sinh khóa 29 - 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 GS.TS. Nguyễn Đình Phúc và PGS.TS. Lê Trung Thọ.
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 hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 16 tháng 6 năm 2019

Tác giả luận án

Nguyễn Như Ước

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

AJJC	: American Joint Committee on Cancer
BMV	: Biểu mô vảy
CD	: Chẩn đoán
CK	: Cytokeratin
CLVT	: Cắt lớp vi tính
CHT	: Cộng hưởng từ
CS	: Cộng sự
DC	: Di căn
EMA	: Kháng nguyên màng biểu mô
GD	: Giai đoạn
HE	: Hematoxylin Eosin
HH	: Hạ họng
HMMD	: Hoá mô miễn dịch
HPV	: Human Papiloma Virus
HTM	: Hạ thanh môn
KN	: Kháng nguyên
KT	: Kháng thể
MBH	: Mô bệnh học
TC	: Triệu chứng
TCYTTG	: Tổ chức y tế thế giới
TM	: Thanh môn
TQ	: Thanh quản
TTM	: Thượng thanh môn
UT	: Ung thư
UTBMV	: Ung thư biểu mô vảy
UTHH	: Ung thư hạ họng
UTTQ	: Ung thư thanh quản
UTHH-TQ	: Ung thư hạ họng thanh quản

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU UNG THƯ HẠ HỌNG	3
1.1.1. Trên thế giới	3
1.1.2. Ở Việt Nam.....	5
1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ HẠ HỌNG	6
1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng ung thư hạ họng.....	6
1.2.2. Khám nội soi chẩn đoán ung thư hạ họng	12
1.2.3. Chẩn đoán cắt lớp vi tính ung thư hạ họng.....	13
1.2.4. Chẩn đoán mô bệnh học ung thư hạ họng	18
1.2.5. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng (TNM)	23
1.3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UTHH.....	24
1.3.1. Phương pháp phẫu thuật.....	24
1.3.2. Xạ trị.....	25
1.3.3. Các phương pháp điều trị hóa chất chủ yếu.....	26
1.4. MỘT SỐ YẾU TỐ CÓ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG BỆNH UTHH.....	26
1.4.1. Kích thước khối u và phân độ T	27
1.4.2. Giai đoạn (TNM)	27
1.4.3. Một số dấu ấn phân tử của ung thư biểu mô hạ họng	28
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	33
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	33
2.1.1 Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu	33
2.1.2. Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu	33
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	33
2.3. Nội dung các biến số nghiên cứu.....	34
2.4. Quy trình nghiên cứu	35

2.4.1. Nghiên cứu một số yếu tố dịch tễ, tiền sử, yếu tố nguy cơ	35
2.4.2. Nghiên cứu lâm sàng	36
2.4.3. Nghiên cứu chụp cắt lớp vi tính	36
2.4.4. Nghiên cứu mô bệnh học	39
2.4.5. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch	39
2.5. Chẩn đoán giai đoạn.....	41
2.6. Theo dõi thời gian sống thêm.....	41
2.7. Xử lý số liệu.....	42
2.8. Sai số và khắc phục sai số	43
2.9. Đạo đức nghiên cứu	43
2.10. Sơ đồ nghiên cứu	44
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	45
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH. 45	
3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng.....	45
3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng của ung thư hạ họng.....	48
3.1.3. Kết quả cắt lớp vi tính của ung thư hạ họng.....	51
3.1.4. Chẩn đoán giai đoạn	55
3.1.5. Chẩn đoán giai đoạn hạch cổ.....	56
3.1.6. Xếp loại giai đoạn.....	57
3.2. Tỷ lệ typ mô bệnh học, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và mối liên quan với kết quả điều trị ung thư hạ họng.....	58
3.2.1. Tỷ lệ các typ mô bệnh học	58
3.2.2. Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn p53, Ki67 và EGFR	59
3.2.3. Các tổn thương lâm sàng với một số yếu tố tiên lượng của UT BM HH. 61	
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	73
4.1. VỀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC VÀ CẮT LỚP VI TÍNH UNG THƯ HẠ HỌNG	73

4.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng	73
4.1.2. Triệu chứng lâm sàng ung thư hạ họng	76
4.1.3. Về tổn thương hình ảnh chụp cắt lớp vi tính	78
4.2. Tỷ lệ typ mô bệnh học, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và mối liên quan với kết quả điều trị của ung thư hạ họng.....	85
4.2.1. Đặc điểm mô bệnh học ung thư hạ họng	85
4.2.2. Về sự bộc lộ các dấu ấn P53, Ki67 và EGFR ung thư hạ họng.....	87
4.2.3. Thời gian sống thêm và mối liên quan với kết quả điều trị của ung thư hạ họng.....	93
KẾT LUẬN.....	97
KIẾN NGHỊ.....	98
DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Phân bố theo tuổi.....	45
Bảng 3.2.	Một số yếu tố nguy cơ của ung thư hạ họng.....	46
Bảng 3.3.	Lý do khám bệnh.....	46
Bảng 3.4.	Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện.....	47
Bảng 3.5.	Triệu chứng cơ năng của ung thư hạ họng.....	48
Bảng 3.6.	Vị trí xuất phát điểm của khối u hạ họng.....	49
Bảng 3.7.	Vị trí khối u của uthh xuất phát ở xoang lê.....	50
Bảng 3.8.	Hình thái tổn thương trên nội soi của ung thư hạ họng.....	50
Bảng 3.9.	Tổn thương khối u tại hạ họngqua clvt.....	51
Bảng 3.10.	Khối u hạ họng xâm lấn tại vùng thanh quản.....	52
Bảng 3.11.	Tổn thương và lan rộng của ung thư hạ họng.....	53
Bảng 3.12.	Phân loại khối u lan tràn theo các vị trí.....	54
Bảng 3.13.	Chẩn đoán giai đoạn t.....	55
Bảng 3.14.	Chẩn đoán n.....	56
Bảng 3.15.	Tỷ lệ phân bố hạch.....	56
Bảng 3.16.	Phân bố nhóm hạch.....	57
Bảng 3.17.	Xếp loại giai đoạn.....	57
Bảng 3.18.	Tỷ lệ các typ mô bệnh học.....	58
Bảng 3.19.	Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch p53.....	59
Bảng 3.20.	Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch ki67.....	60
Bảng 3.21.	Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch egfr.....	60
Bảng 3.22.	Phân bố typ mô bệnh học của bn uthhcó hạch di căn.....	61
Bảng 3.23.	Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp keplan – meier.....	62
Bảng 3.24.	Liên quan thời gian từ khi gặp triệu chứng đầu tiên của bệnh cho đến khi vào viện và thời gian sống thêm toàn bộ.....	63

bảng 3.25. Liên quan giai đoạn t và thời gian sống thêm toàn bộ.....	64
bảng 3.26. Liên quan có hạch và không hạch và thời gian sống thêm.....	65
bảng 3.27. Liên quan giai đoạn n và thời gian sống thêm toàn bộ.....	66
bảng 3.28. Liên quan giai đoạn và thời gian sống thêm toàn bộ.....	67
bảng 3.29. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ p53.....	68
bảng 3.30. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ ki67.....	69
bảng 3.31. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ egfr	70
bảng 3.32. Phân tích hồi quy đa biến để xác định mối liên quan giữa t, n, sự bộc lộ các dấu ấn ki67, p53, egfr và thời gian sống thêm.....	71

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố theo giới.....	45
Biểu đồ 3.2:	Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện.....	48
Biểu đồ 3.3:	Vị trí xuất phát điểm của khối u hạ họng.....	49
Biểu đồ 3.4:	Hình thái tổn thương trên nội soi của ung thư hạ họng.....	51
Biểu đồ 3.5:	Chẩn đoán giai đoạn.....	58
Biểu đồ 3.6:	Thời gian sống thêm tính đến kết thúc nghiên cứu.....	62
Biểu đồ 3.7:	Thời gian sống thêm tính đến 48 tháng theo dõi.....	63
Biểu đồ 3.8:	Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện.....	64
Biểu đồ 3.9:	Liên quan giai đoạn t và thời gian sống thêm toàn bộ.....	65
Biểu đồ 3.10:	Liên quan có hạch và không hạch và thời gian sống thêm....	66
Biểu đồ 3.11:	Liên quan giai đoạn n và thời gian sống thêm toàn bộ.....	67
Biểu đồ 3.12:	Liên quan giai đoạn và thời gian sống thêm toàn bộ.....	68
Biểu đồ 3.13:	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ p53.....	69
Biểu đồ 3.14:	Thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ ki67.....	70
Biểu đồ 3.15:	Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ egfr.....	71

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Lớp cắt ngang qua mức xương móng.....	14
Hình 1.2.	Lớp cắt ngang qua đầu trên sụn giáp.....	14
Hình 1.3.	Lớp cắt ngang qua sụn giáp.	14
Hình 1.4.	Lớp cắt ngang qua mức băng thanh thất.....	15
Hình 1.5.	Lớp cắt ngang qua bình diện dây thanh.....	15
Hình 1.6.	Lớp cắt ngang qua vùng hạ thanh môn.	15
Hình 1.7.	Lớp cắt coronal qua phần giữa dây thanh.....	16
Hình 1.8.	Lớp cắt sagital qua phần giữa thanh quản.	16
Hình 1.9.	Biến thể dạng mụn cóc. He x 200.	20
Hình 1.10.	A. Vùng tế bào hình thoi. B. Vùng dị sản sụn. C. Các tế bào hình thoi có bào tương nhạt màu chiếm ưu thế	21
Hình 1.11.	A. Các tế bào u dương tính với ck. B. Các tế bào u dương tính với ema.....	21
Hình 1.12.	Ung thư biểu mô vảy nhú với lõi xơ mạch và các tế bào vảy bao quanh nhú. He x 100.....	22
hình 1.13.	Ung thư biểu mô vảy nhú với lõi xơ mạch và các tế bào vảy đa hình bao quanh nhú. Hex100	22
Hình 1.14.	Ung thư biểu mô tuyến vảy và vùng chất nhầy (+) với pas	22
Hình 1.15.	Chức năng của egfr.....	30
Hình 1.16:	Cấu trúc gen p53.....	31

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hạ họng (UTHH) là khối u ác tính xuất phát từ niêm mạc hạ họng chiếm 3% - 5% ung thư đầu cổ [1],[2]. Trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh UTHH tăng đáng kể hàng năm, ước tính khoảng 14.400 trường hợp mắc mới mỗi năm [2],[3]. Theo Xue Ying Deng UTHH chiếm khoảng 20% trong các ung thư của đường hô hấp tiêu hóa trên [4]. Ở Việt Nam, UTHH đứng sau ung thư thanh quản, ung thư vòm mũi họng. Bệnh nhân bị UTHH, thường phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn (giai đoạn III và IV)[5],[6] do đó tiên lượng xấu, nguy cơ tử vong cao gấp hai đến ba lần những bệnh nhân giai đoạn I hoặc II [7].

Ngày nay cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều phương pháp mới đã được sử dụng trong chẩn đoán UTHH. Việc thăm khám bằng nội soi cho phép đánh giá chính xác tình trạng tổn thương bề mặt của hạ họng. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) giúp đánh giá chính xác vị trí, kích thước, sự lan rộng của u, những tổn thương lan xa, phát hiện đánh giá số lượng và kích thước hạch, vị trí so với u nguyên phát [6],[8]. Chẩn đoán mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để khẳng định chẩn đoán có hay không có ung thư, cho biết typ mô bệnh học, có hay không có các biến thể mô học, có xâm nhập hay không và tổn thương ung thư ấy ở độ mô học nào. Những thông tin này giúp khẳng định chẩn đoán, xác định phương pháp điều trị và giúp đánh giá được tiên lượng bệnh. Các yếu tố tiên lượng trong UTHH bao gồm: Kích thước u, mức độ lan tràn của mô u, thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi điều trị, phương pháp điều trị, các yếu tố cá nhân (bao gồm tuổi, giới, sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch của bệnh) đóng vai trò quyết định đến thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống của người bệnh [9].

Xu hướng chẩn đoán và điều trị ung thư nói chung và UTHH nói riêng hiện nay không chỉ dựa vào các dấu hiệu lâm sàng, nội soi, chụp CLVT hay

mô bệnh học đơn thuần mà là phương pháp tiếp cận đa ngành, hướng tới các đích phân tử trong mỗi cá thể để từ đó ngoài các phương pháp điều trị cổ điển, người bệnh có thể được hưởng lợi từ việc điều trị nhắm đích phân tử hay điều trị miễn dịch. Những nghiên cứu về sự bộc lộ các dấu ấn phân tử của UTHH trong thời gian gần đây về đột biến gen P53, sự bộc lộ dấu ấn tăng sinh tế bào (Ki67) [10] và đặc biệt sự bộc lộ quá mức của gen EGFR. Người ta biết rằng hoạt tính tyrosine nội bào của EGFR được hoạt hóa khi EGFR liên kết với các phối tử như yếu tố tăng trưởng biểu mô, amphiregulin,... Ngay sau khi 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. Với những hiểu biết như vậy, người ta đã tìm được các thuốc ức chế đặc hiệu con đường tín hiệu này và đây là những bước tiến quan trọng trong nỗ lực cải thiện thời gian sống thêm cho người bệnh UTHH [11].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về vấn đề này tập trung chủ yếu vào một số khía cạnh bệnh học như đặc điểm lâm sàng, các phương pháp chẩn đoán và điều trị bệnh; ít có đề tài nghiên cứu về các typ mô bệnh học theo phân loại cập nhật của Tổ chức y tế thế giới (2017) cũng như sự bộc lộ các dấu ấn phân tử liên quan đến tiên lượng bệnh. Với mong muốn đóng góp một phần nhỏ trong nỗ lực phát hiện bệnh sớm, nâng cao chất lượng điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cắt lớp vi tính và mối liên quan của một số yếu tố tiên lượng với kết quả điều trị của ung thư hạ họng”** với các mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của ung thư hạ họng.*
- 2. Xác định tỷ lệ typ mô bệnh học, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và mối liên quan với kết quả điều trị ung thư hạ họng.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU UNG THƯ HẠ HỌNG

1.1.1. Trên thế giới

UTHH đã được y giới quan tâm từ rất lâu mặc dù nó không phải là bệnh phổ biến (chỉ khoảng 5% tổng số ung thư đầu cổ) nhưng là bệnh có tiên lượng xấu do thường phát hiện ở giai đoạn muộn cũng như khó khăn về vị trí giải phẫu của nó khi can thiệp. Trong những năm gần đây có một số nghiên cứu trên thế giới đáng chú ý về UTHH. Năm 1984 Archer đã cho ra bảng phân loại ung thư hạ họng – thanh quản trên CLVT [12]. Đến năm 1992 Kirchner và Owen đánh giá kết quả vị trí thường gặp và giai đoạn T của bệnh nhân UTHH [13]. Tiếp đến năm 1997 Becker M, Zbraren P đánh giá kết quả xâm lấn thanh quản trên phim chụp CLVT [14]. Năm 2002 Hugh D. Curtin và cộng sự so sánh cộng hưởng từ (CHT) và hình ảnh CLVT trong phát hiện hạch di căn từ ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ trên tổng số 213 bệnh nhân. Tác giả và cộng sự đã sử dụng lớp cắt và sự tái tạo các bình diện khác nhau để đánh giá tổn thương hạ họng – thanh quản [15]. Gần đây, năm 2009 Xue – Ying Deng và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu đánh giá sự xâm lấn vùng của UTHH dựa vào CLVT trên 65 trường hợp. Xác định mức độ xâm lấn và đánh giá chính xác mức độ xâm lấn khu vực của UTHH [4]. Tiếp theo, năm 2011 Jeannon và cộng sự nghiên cứu 450 bệnh nhân ung thư đầu cổ trong đó có 41 bệnh nhân UTHH tại London vương quốc Anh từ tháng 1 năm 2006 đến cuối tháng 12 năm 2007. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán bệnh và chụp CLVT đầu cổ ngực để chẩn đoán. Trong 44 bệnh nhân từ chối điều trị số bệnh nhân UTHH là 4 người bệnh. Thời gian sống thêm của các bệnh nhân UTHH từ chối điều trị lần lượt là 32 ngày, 37 ngày, 51 ngày, 80 ngày [16]. Năm 2015

khi J. Robert Newman và cộng sự nghiên cứu bệnh nhân UTHH từ năm 1973 và 2003 tại Mỹ và đưa ra nhận định: Khối u hạ họng có xu hướng xâm nhập vào khu vực hạch bạch huyết và di căn xa. Tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với UTHH đã được cải thiện. Tỷ lệ sống trung bình của bệnh nhân UTHH đã tăng lên 41,3% ở những bệnh nhân được chẩn đoán từ 1990 đến 2003 từ 37,5% ở những người được chẩn đoán UTHH từ năm 1973 đến năm 1989 ($P < 0,0001$) [17]. Năm 2016, PracyP và cộng sự khi nghiên cứu UTHH tại Anh đã chỉ ra: Chụp cắt lớp vi tính của đầu, cổ và ngực là cần thiết cho tất cả bệnh nhân. Có 80% bệnh nhân UTHH là giai đoạn III hoặc IV. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của UTHH là khoảng 30-35%. Đối với bệnh giai đoạn IV tỷ lệ sống thêm 5 năm là 14–22% [18]. Gần đây nhất, vào năm 2018 Abrahão và cộng sự khi nghiên cứu 146 bệnh nhân UTHH tại châu Âu. Nghiên cứu được kết thúc việc thu thập số liệu ngày 31 tháng 12 năm 2011 và theo dõi thời gian sống thêm hết năm 2015. Nghiên cứu đưa ra kết luận tỷ lệ sống 5 năm đối với UTHH là 35% [7]. Cũng thời gian này, Petersen và cộng sự khi nghiên cứu xu hướng điều trị, tỷ lệ mắc và tỷ lệ sống thêm của UTHH từ năm 1991 đến 2010 tại Hà Lan đưa ra kết luận tỷ lệ sống thêm 5 năm là 28% trong giai đoạn 1991-2000 đã tăng là 34% trong giai đoạn 2001-2010 [3]. Đánh giá kết quả so sánh giai đoạn T lâm sàng và CLVT với T sau phẫu thuật 23 bệnh nhân UTHH – TQ tại Ấn Độ (2018), Jaipuria và cộng sự đưa ra kết quả chẩn đoán trước và sau phẫu thuật của tổn thương cạnh thanh môn là 82,6%, tổn thương hạ thanh môn là 60% [8]. Năm 2018 Graboyes và cộng sự đánh giá có hệ thống về mối liên quan giữa thời gian chậm trễ điều trị và kết quả điều trị bệnh nhân UTHH đã chỉ ra rằng chăm sóc và điều trị kịp thời có liên quan đến thời gian sống thêm của cho bệnh nhân UTHH [9].

1.1.2. Ở Việt Nam

Tại Việt Nam, Trần Hữu Tước là người đầu tiên nghiên cứu về UTHH. Theo ông, các triệu chứng UTHH thường bắt đầu bằng nuốt khó, nuốt đau lúc đầu nhẹ bệnh nhân thường ít chú ý. Ung thư lan vào thanh quản gây những triệu chứng như khàn tiếng, khó thở. Hạch cổ có khi là dấu hiệu khá sớm [19]. Năm 1970 tác giả Trần Ngọc Dung đã nghiên cứu tổn thương hạch cổ, theo đó hạch cổ là vấn đề đáng lo ngại nhất trong UTHH [20]. Về phân bố ung thư theo vị trí, Trần Hữu Tước cho thấy trong số các UTHH thì ung thư xoang lê hay gặp nhất, rồi đến tổn thương sau nhân phế. Bệnh nhân đến khá muộn từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên, ở giai đoạn III, IV với bệnh tích lan khá rộng [21],[22],[23]. Theo tác giả Nguyễn Đình Phúc (2009) khối u xuất phát chủ yếu từ xoang lê còn các vị trí khác chỉ chiếm khoảng $\frac{1}{4}$ trường hợp. Theo tác giả đa số bệnh nhân đến viện ở giai đoạn muộn. Hướng lan tràn vào thanh quản là sớm và tỷ lệ cao 86,9% [5]. Còn theo Lê Minh Kỳ, Nguyễn Quốc Dũng (2012), biểu hiện lâm sàng của UTHH thấy 100% bệnh nhân có rối loạn về nuốt, triệu chứng hạch cổ hiện diện trong hơn 40% trường hợp. Hầu hết khối u có xuất phát từ xoang lê, đa số bệnh nhân đều ở giai đoạn khá muộn T2 T3 trong đó hạch cổ giai đoạn N1 gặp nhiều nhất chiếm khoảng 40% trường hợp [24]. Cũng theo hai tác giả này, đánh giá sự xâm lấn tại vùng hạ họng của u cho thấy: Vị trí bị xâm lấn thường gặp hơn cả là xoang lê, tiếp đến là thành sau họng và sụn nhẫn. Đánh giá sự xâm lấn ở vùng này của ba phương pháp lâm sàng, CLVT, phẫu thuật có sự khác biệt rõ rệt CLVT cho kết quả gần với phẫu thuật hơn là đánh giá trên lâm sàng với độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác từ 91,3% đến 100%. Sụn giáp, tuyến giáp, miệng thực quản thì rất khó đánh giá bằng lâm sàng. CLVT cho kết quả gần giống với phẫu thuật [24]. Cũng theo Lê Minh Kỳ và cộng sự (2012) hướng lan tràn xuống dưới nội soi rất khó đánh giá:

Sụn giáp là phần khó đánh giá trên lâm sàng vì vậy để đánh giá tổn thương sụn giáp người ta dựa vào CLVT hoặc xác định được sau phẫu thuật. Tổn thương xâm lấn thực quản cổ thường bị bỏ qua khi khám lâm sàng. Đây là những vị trí sâu mà hạ họng và thực quản lại là khoang ảo rất khó đánh giá trên lâm sàng. Kết quả CLVT cho thấy vai trò quan trọng khi phát hiện tổn thương vùng này [6]. Theo Trần Minh Trường, Trần Phan Chung Thủy (2015) các bệnh nhân ở giai đoạn T4 có xâm lấn rộng các cơ quan lân cận thì thấy tất cả đều di căn hạch trong đó bệnh nhân có hạch giai đoạn N1 là 41,67%, bệnh nhân có hạch giai đoạn N2 là 50%, bệnh nhân có hạch xâm lấn ra da cổ là 8,33% [25]. Theo tác giả Trần Minh Trường, Huỳnh Kim Hồng Vân (2016) trong 30 bệnh nhân cắt toàn bộ thanh quản hạ họng thực quản có tái tạo hạ họng thực quản bằng ống dạ dày có tới 26 bệnh nhân UTHH trong đó khối u xuất phát chủ yếu từ xoang lê 84,7%, u xuất phát từ sau nhân 11,5%, u xuất phát từ thành sau họng 3,8% và chuẩn đoán giai đoạn T3 là 3,3%, bệnh nhân ở giai đoạn T4a là 86,7%, T4b là 10%. Các tác giả đưa ra kết luận ống dạ dày có lượng máu nuôi tốt, đủ chiều dài và đường kính để tái tạo hạ họng thực quản. Miệng nối đáy lưỡi – dạ dày và ống dạ dày đảm bảo được chức năng nuốt tốt và khá [26].

1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ HẠ HỌNG

1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng ung thư hạ họng

1.2.1.1. Ung thư xoang lê

Ung thư xoang lê chiếm tỷ lệ lớn trong ung thư hạ họng [27]. Các triệu chứng lâm sàng đầu tiên thường gặp nhất là rối loạn nuốt một bên hoặc cảm giác khó chịu ở một bên họng, đặc biệt khi nuốt nước bọt. Sau vài tuần hoặc vài tháng, cảm giác nuốt ngày càng tăng dần, triệu chứng nuốt đau nhói lên tai [19]. Khi giọng nói thay đổi, khàn tiếng thờ vướng xuất hiện khá rõ rệt là

khối u bắt đầu xâm lấn thanh quản [20]. Trong một số trường hợp, khi đến khám thì đã phát hiện thấy hạch cổ. Chính vì các triệu chứng lâm sàng cũng như hạch cổ ở giai đoạn đầu khá kín đáo, ít rầm rộ hoặc tồn tại một thời gian quá dài làm cho người bệnh dễ bỏ qua, khi bệnh nhân đến thì đã ở giai đoạn muộn. Hạch cổ trong ung thư xoang lê chủ yếu ở ngang tầm xương móng, 88% là hạch 1 bên và phía bên bệnh [23].

- Khám lâm sàng:

Khám vùng hạ họng thanh quản, sờ hạch vùng cổ để đánh giá vị trí, độ di động, kích thước... Đối với khối u vùng hạ họng, soi gián tiếp chỉ mới giúp phát hiện sơ bộ khối u đánh giá được mức độ di động của xoang lê, thanh quản nhưng khó xác định được ranh giới của thương tổn do hiện tượng phù nề hoặc viêm tại chỗ. Vì vậy, cần tiến hành soi hạ họng thanh quản trực tiếp, nội soi đồng bộ Panendoscope, chụp CLVT thì mới đánh giá chính xác được.

- Các khối u giới hạn ở một phần của xoang lê:

+ U ở góc trước, thường gặp là thể loét-thâm nhiễm bị phù nề.

+ U ở thành trong (hay thành họng, thanh quản) thường khu trú ở phía dưới nếp phễu thanh thiệt, loại này hay gặp là thể thâm nhiễm nên nửa thanh quản thường bị cố định. Đây là vị trí gặp nhiều trong nghiên cứu của Lê Minh Kỳ và Cao Minh Thành tỷ lệ này là 54,4% các khối u xoang lê [27].

+ U ở thành ngoài (hay thành bên hạ họng) hay gặp là thể thâm nhiễm hay thể sùi. Loại u của vùng này thường còn khu trú, vì vậy có thể tiến hành phẫu thuật bảo tồn.

Các khối u đã lan rộng ra các thành xoang lê: là loại hay gặp nhất ở người Việt Nam do người bệnh phần lớn đến khám muộn. Xoang lê đã bị thâm nhiễm dưới hình thái một u loét thâm nhiễm, xung quanh bị phù nề. Nửa thanh quản bị cố định, chỉ có thể xác định khối u qua soi hạ họng thanh quản trực tiếp, nội soi đồng bộ Panendoscope kết hợp với chụp CLVT hạ họng.

+ Khu trú ở phần trên xoang lê (phần màng), hay gặp thể loét thâm nhiễm hoặc sùi và phần lớn thanh quản còn di động, thường lan lên trên hoặc vào trong vùng họng miệng và ngã 3 của nẹp.

+ Khu trú ở phần dưới xoang lê (phần sụn), cũng hay gặp thể loét thâm nhiễm, ôm chặt lấy vòng nhẫn và cạnh sụn giáp, nửa thanh quản bị cố định. Chẩn đoán tương đối khó, nếu soi thanh quản gián tiếp thì chỉ phát hiện được một vùng của xoang lê, hay một ứ đọng đờm rãi hoặc chỉ thấy nửa thanh quản bị cố định. Vì vậy, bắt buộc phải dùng ống nội soi soi hạ họng thanh quản trực tiếp, nội soi đồng bộ Panendoscope và chụp CLVT hạ họng. Thực tế, khi một bệnh nhân đến khám nghi có hạch cổ di căn ung thư thì phải kiểm tra hạ họng, nhất là phần dưới xoang lê.

- Các khối u lớn đã lan ra quá phạm vi xoang lê: Loại này cũng hay gặp ở Việt Nam và là giai đoạn lan rộng của ung thư hạ họng, u đã lan ra cả vùng hạ họng lẫn thanh quản. Trong trường hợp này, khi sờ đã thấy mất tiếng lọc cọc thanh quản, trực thanh quản bị cố định hoặc kém di động. Chụp CLVT hạ họng, soi hạ họng thanh quản trực tiếp, nội soi đồng bộ Panendoscope đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương.

- Chẩn đoán: Chẩn đoán ung thư xoang lê không khó khăn lắm trừ một số trường hợp sau đây cần chẩn đoán phân biệt với phù nề một bên nẹp phễu thanh thiệt hoặc phần màng xoang lê do chấn thương hay dị vật, thương tổn lao thể loét sùi của xoang lê ứ đọng đờm rãi xoang lê hai bên do hẹp đoạn thực quản cổ, một khối u vùng cổ gây chèn ép làm cho miệng xoang lê không mở được.

1.2.1.2 Ung thư vùng sau nhẫn phễu

- Ung thư vùng sau nhẫn phễu ít gặp hơn chỉ chiếm khoảng 20% [19], [24], trong các ung thư hạ họng. Là loại ung thư phát sinh từ phần niêm mạc bao phủ sụn phễu, các cơ liên phễu và mặt sụn nhẫn. Về mô học phần lớn vẫn là loại ung thư biểu mô malpighi biệt hoá. Về đại thể hay gặp là thể loét sùi và loét thâm nhiễm.

- Vùng sau nhân phễu là vùng tiếp giáp với miệng thực quản, thường bị đóng kín khi soi gián tiếp, nó chỉ mở rộng ra khi nuốt nên rất khó chẩn đoán sớm. Dấu hiệu nuốt vướng, đau, cản trở thức ăn xuất hiện sớm [19]. Khối u thường lan vào thành trong rồi góc trước của xoang lê nhưng hay gặp nhất là lan xuống miệng thực quản. Triệu chứng hay gặp nhất là nuốt đau nhưng cũng không rầm rộ và tiến triển chậm, vì vậy, người bệnh thường bỏ qua [20]. Về sau giọng nói cũng thay đổi và có rối loạn về hô hấp [20].

- Bệnh nhân thường đến với triệu chứng nuốt đau, nuốt nghẹn và đến khá muộn dễ nhầm với ung thư miệng thực quản [23].

- Soi gián tiếp khó xác định được tổn thương vì thường viêm phù nề nhẹ và vùng sau nhân phễu thường hơi gờ lên, nhiều khi khó phân biệt giữa thương tổn của thành sau thanh quản hay của hạ họng. Vì vậy, phải kiểm tra bằng nội soi hạ họng thanh quản trực tiếp, nội soi đồng bộ Panendoscope. Trong giai đoạn đầu, hạch cổ thường chưa phát hiện được.

- Chẩn đoán:

+ Chụp CLVT giúp đánh giá thương tổn một cách chính xác điểm xuất phát và thương tổn u ở vùng thành sau nhân phễu đã lan xuống miệng thực quản chưa.

+ Soi hạ họng thanh quản trực tiếp, nội soi đồng bộ Panendoscope (giúp thấy rõ được thương tổn, nhất là vùng miệng thực quản, trong khi soi và làm sinh thiết luôn chỗ nghi ngờ).

1.2.1.3 Ung thư thành sau họng

Là loại ung thư phát sinh từ niêm mạc của thành sau họng (vách hầu sau). Là loại ung thư mà nuốt đau là dấu hiệu duy nhất và rất sớm, Khối hạch cổ phát sinh chậm. Ảnh hưởng của giọng nói ít hoặc rất chậm về sau, cũng có thể kèm theo rối loạn về hô hấp [20]. Về mô học phần lớn vẫn là loại ung thư biểu mô malpighi biệt hoá. Về đại thể hay gặp là thể loét sùi và loét thâm

nhiễm. Loại ung thư này ít gặp nhưng tiên lượng rất xấu, phần lớn bệnh nhân đến đều ở giai đoạn quá phẫu thuật, tổ chức ung thư thường lan rộng ra các hướng và khi phẫu thuật thì bệnh tích thường là trầm trọng hơn khi ta khám, vì vậy một số ít còn khả năng phẫu thuật được thì tiên lượng rất xấu, thường tử vong trong vòng 1-2 năm do tái phát hoặc dò họng kéo dài gây suy mòn, bội nhiễm [23]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Phúc khối u ở đây gặp khoảng 5%, có tiên lượng xấu bởi lan tràn theo diện niêm mạc, cả một vạt niêm mạc trải rộng trước cột sống cổ, không có các cản trở và sự bảo vệ của các mốc giải phẫu, sớm thâm nhiễm. Phẫu thuật cắt bỏ ung thư vùng này khó khăn bởi cần phải ghép vạt da che phủ mặt trước cột sống cổ [19].

- Chẩn đoán:

+ Chụp CLVT giúp đánh giá thương tổn một cách chính xác điểm xuất phát và thương tổn u ở vùng thành sau họng đã lan xuống miệng thực quản ở phía dưới chưa, đã lan tới họng miệng ở phía trên chưa, cần trước cột sống cổ và khoang cận hầu ở phía sau có tổn thương hay không.

+ Soi hạ họng thanh quản trực tiếp, nội soi đồng bộ Panendoscope (nội soi giúp thấy rõ được thương tổn, nhất là vùng thành sau họng, trong khi soi và làm sinh thiết luôn chỗ nghi ngờ).

1.2.1.4. Hướng lan trong ung thư hạ họng

- Xoang lê: Khối u xoang lê ở giai đoạn muộn thường lan ra phía trước liên quan tới nếp phễu nắp và các sụn phễu: xâm lấn cạnh thanh môn, khoang trước nắp thanh quản. Sự lan rộng của các u bên có thể liên quan đến các phần của sụn giáp, cho phép xâm nhập vào khoang cổ bên. Với các u xuất hiện từ vách giữa, vị trí phổ biến nhất liên quan tới các khối u của xoang lê, có thể có sự liên quan tới các cơ nội thanh quản dẫn tới cố định dây thanh âm. Sự lan rộng của khối u bên dưới vượt qua đỉnh xoang lê có thể liên quan tới tuyến giáp.

- Vùng sau nhãn phễu: Ung thư xuất phát ở khu vực sau nhãn có thể lan theo chu vi tới sụn nhãn hoặc ra trước liên quan đến thanh quản dẫn tới việc cố định dây thanh âm. U liên quan tới dây thần kinh thanh quản quặt ngược cũng có thể làm cố định dây thanh âm. Các khối u nguyên phát sau nhãn thường lan tới xoang lê, khí quản hoặc thực quản, hậu quả là chúng thường có tiên lượng xấu hơn so với u ở các vị trí khác của hạ họng. Hướng lan chủ yếu là miệng thực quản và thành sau họng [23]. U xuất phát từ sau nhãn phễu thường xâm lấn vào phần sau của dây thanh quản gây liệt dây thanh, khàn tiếng. Vị trí này thường xâm lấn về phía bên xoang lê, xuống dưới liên quan đến khí quản và miệng thực quản [27].

- Thành sau họng: U xuất phát từ niêm mạc che phủ thành sau hạ họng có thể lan tới họng miệng ở phía trên, thực quản cổ ở phía dưới, cân trước cột sống cổ và khoang cận hầu ở phía sau.

- Bạch huyết của xoang lê có thể dẫn lưu qua màng giáp móng, qua các hạch trước khí quản, tới hạch cổ chặng II, III. Các khối u xuất phát điếm từ thành sau hạ họng có thể liên quan đến các hạch sau hầu (hạch của Rouviere) lan lên phía đầu tới đáy sọ. Ung thư xuất phát từ hạ họng theo dẫn lưu bạch huyết có nhiều nguy cơ di căn hạch cổ hai bên.

- Vị trí di căn xa phổ biến nhất phát triển ở những bệnh nhân UTHH là phổi. Gần ¼ số bệnh nhân UTHH vừa có biểu hiện di căn xa vừa phát triển di căn trong suốt giai đoạn bệnh. Những bệnh nhân này không biểu hiện nhiều bệnh tại chỗ tại vùng sau điều trị ban đầu, tỷ lệ di căn xa tăng đáng kể cùng với độ dài thời gian theo dõi tiếp theo điều trị ban đầu.

1.2.1.5. Kiểm tra và phát hiện hạch cổ

Đa số bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn nên tỷ lệ đã có hạch cổ là rất cao. Hạch cổ là dấu hiệu quan trọng thường gặp, thường thấy ở rãnh cảnh, ngang tầm xương móng, có khi ở dưới cơ hai thân, các nhóm hồi quy và trước

thanh quản, có khi ở dưới hàm hoặc thượng đòn, có thể gặp hạch cổ cùng bên, hạch cổ một bên đối diện, còn có khi gặp hạch cổ 2 bên [23]. Tổn thương hạch cổ trong các trường hợp ung thư hạ họng là vấn đề đáng lo ngại trong ung thư hạ họng, có thể phát hiện bệnh nhân có một hạch hoặc có nhiều hạch vùng cổ. Nạo vét khối hạch cổ và các chuỗi hạch cổ là giai đoạn phẫu thuật hết sức trọng yếu. Có thể cắt bỏ nạo vét hạch một bên nhưng nhiều khi phải cắt nạo vét hạch cả 2 bên [20]. Trên lâm sàng hạch sờ thấy có khi dính lại thành một khối và đã bị cố định, các hạch này thường dính với các mạch máu lớn hoặc các cơ vùng cạnh cổ. Nhóm hạch dưới cơ nhị thân hay gặp nhất và các hạch dễ sờ thấy thường là nhóm ở 1/3 giữa máng cảnh, còn nhóm hạch hồi qui ít khi sờ thấy. Việc đánh giá thương tổn di căn ung thư lúc khám và lúc mổ thường khác nhau, chỉ khi mổ mới phát hiện được. Số lượng hạch di căn bao giờ cũng nhiều hơn và kích thước thường lớn hơn lúc đánh giá trên lâm sàng vì vậy cần chụp CLVT hạ họng đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương.

1.2.1.6. Khám và phát hiện một ung thư thứ hai

Hiện nay nhiều tác giả trên thế giới đã có nghiên cứu và báo cáo về ung thư thứ hai trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ. Dù xuất hiện cùng một thời điểm hay sau đó một thời gian, vị trí của của ung thư thứ 2 hay gặp nhất là ở vùng miệng họng và khoang miệng. Ung thư xoang lê rất hiếm gặp cùng xuất hiện cả 2 bên. Nhiều tác giả cũng nhấn mạnh sự tồn tại đồng thời của một ung thư miệng- thực quản. Ống nội soi mềm ra đời và các tiến bộ kỹ thuật của ngành nội soi ngày càng phát triển đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện ung thư thứ hai.

1.2.2. Khám nội soi chẩn đoán ung thư hạ họng

- Soi họng miệng và hạ họng thanh quản gián tiếp: Kỹ thuật này sử dụng đèn Clar, gương nhỏ đặt ở mặt sau của miệng để nhìn vào cổ họng, đáy lưỡi, và một phần của thanh quản.

- Soi hạ họng thanh quản trực tiếp: Dụng cụ sợi phát quang gắn thấu kính và camera để quan sát các khu vực không thấy qua gương gián tiếp.

- Panendoscopy: Cho xác định các khối u ác tính ở cả hạ họng, thanh quản, thực quản, khí quản và phế quản, các tổn thương tiền UT, các yếu tố nguy cơ và sinh thiết khối u làm mô bệnh học. Phát hiện và loại trừ ung thư thứ 2 hay u trên đường tiêu hóa hô hấp trên có tỷ lệ vào khoảng 10 - 15% bệnh nhân [28].

1.2.3. Chẩn đoán cắt lớp vi tính ung thư hạ họng

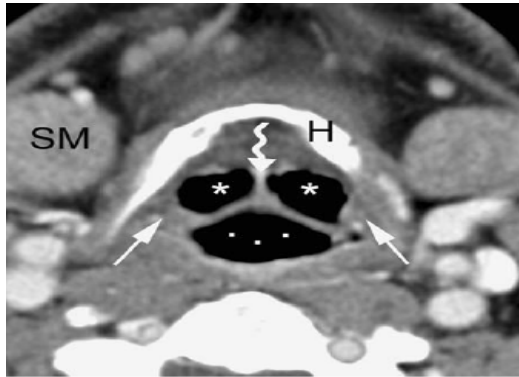
Chụp cắt lớp vi tính là một lựa chọn tốt trong chẩn đoán ung thư hạ họng. Nó cho phép xác định được tiến triển sâu của ung thư, khắc phục được rất nhiều nhược điểm mà nội soi không thể đánh giá được. Chẩn đoán cắt lớp vi tính rất quan trọng trong việc đánh giá phạm vi của khối u, đôi khi rất kín đáo mắt nhìn thấy tưởng là còn khu trú nhưng trên phim và phẫu thuật thấy phạm vi lan rộng gấp hai, ba lần [4], [6].

Trên các phim chụp cắt lớp vi tính thường thanh quản bị đẩy sang một bên. Vị trí tổn thương xoang lê thường mờ, thường thấy toàn bộ xoang lê bên bệnh mờ đậm, có thể thấy được giới hạn ở phía trên (nếp họng thanh thiệt ứng với bờ trên của xoang lê ở thiết đồ cắt ngang qua xương móng), phía dưới (thiết đồ cắt ngang qua phía dưới của sụn nhẫn) và phía trong thanh quản của tổn thương ung thư [4], [6].

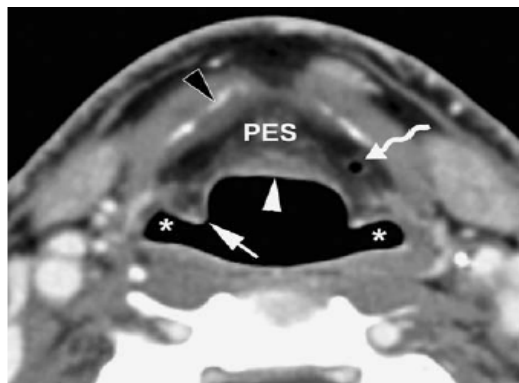
Ngày nay với kỹ thuật cao như máy chụp cắt lớp đa dãy và lát cắt 1-2 mm cho tái tạo hình ảnh được nhiều bình diện khác nhau theo ba chiều trong không gian giúp cho chẩn đoán chính xác.

1.2.3.1. Giải phẫu CLVThạ họng

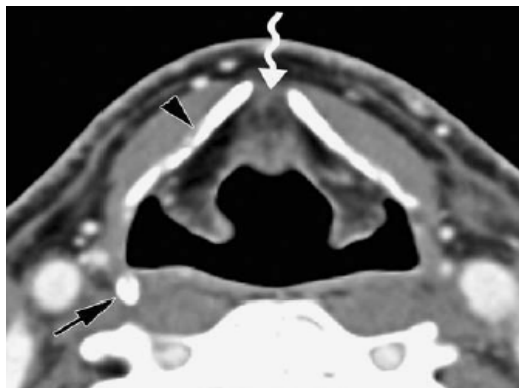
Giải phẫu hình ảnh CLVT (Các lớp cắt ngang) [29].



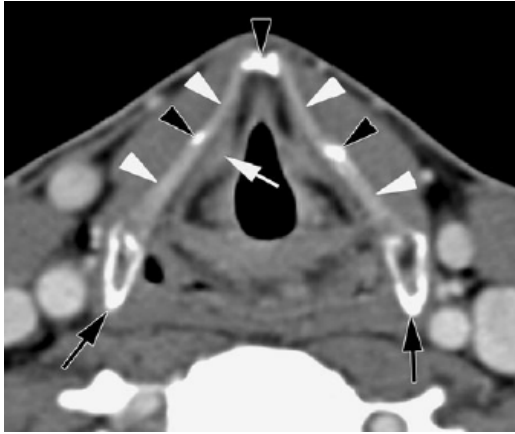
Hình 1.1. Lớp cắt ngang qua mức xương móng. Dây chằng lưỡi thanh thiệt (mũi tên cong) chia thành hai thung lũng nắp thanh môn (dấu hoa thị). Sụn nắp chia họng miệng và tiền đình thanh quản (các dấu chấm). Nếp họng thanh thiệt (mũi tên) tương ứng với bờ trước trên của xoang lê. Tuyến dưới hàm (SM) [29].



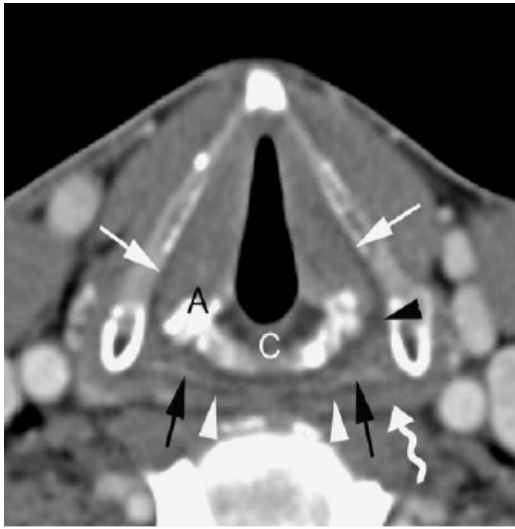
Hình 1.2. Lớp cắt ngang qua đầu trên sụn giáp (đầu mũi tên đen). Nắp thanh thiệt (đầu mũi tên trắng). Nếp phễu thanh thiệt (mũi tên) xoang lê (dấu hoa thị). Khoảng mỡ phía trước nắp thanh thiệt là khoang giáp móng thanh thiệt (PES). Khoảng mỡ phía ngoài hơn là khoang cạnh thanh môn [29].



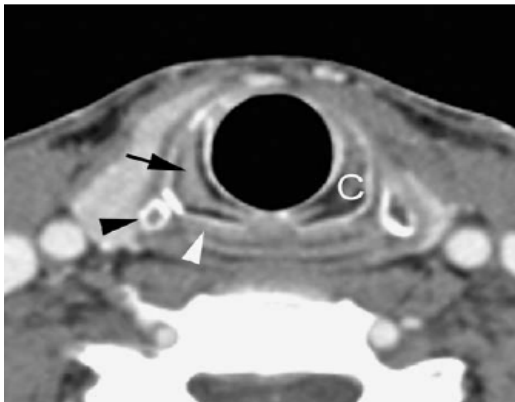
Hình 1.3. Lớp cắt ngang qua sụn giáp (đầu mũi tên đen). Khuyết giáp (mũi tên cong). Sừng giáp trên (mũi tên đen) [29].



Hình 1.4. Lớp cắt ngang qua mức băng thanh thất. Trong lớp mỡ khoang cạnh thanh môn có một số điểm tăng đậm độ tương ứng với cơ nội thanh quản và tiền đình thanh quản (mũi tên trắng). Sụn giáp có những khu vực vôi hoá (mũi tên đen) và những khu vực không vôi hoá (mũi tên trắng) [29].



Hình 1.5. Lớp cắt ngang qua bình diện dây thanh. Sụn phễu (A). Sụn nhẫn (C). Lớp mỡ khoang cạnh thanh môn còn một lớp mỏng (mũi tên trắng) giữa sụn giáp và cơ giáp phễu. Phía sau khoang cạnh thanh môn liên tiếp với lớp mỡ dưới niêm mạc của vùng sau nhẫn (đầu mũi tên đen). Niêm mạc hạ họng (mũi tên đen). Lớp mỡ dưới niêm mạc thành sau họng (đầu mũi tên trắng) Cơ xiết họng (mũi tên cong) [29].



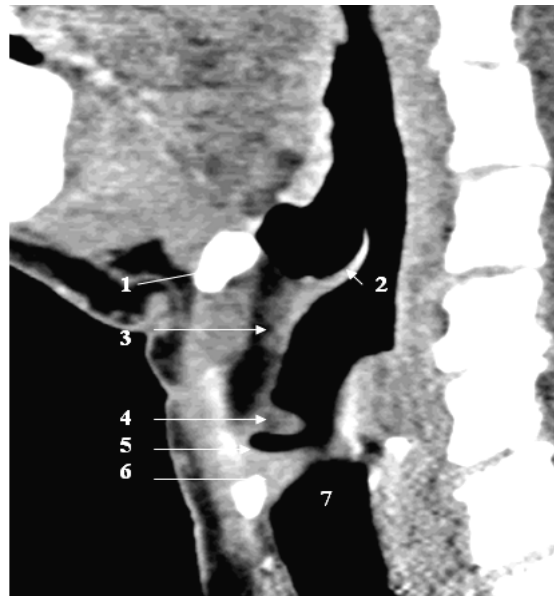
Hình 1.6. Lớp cắt ngang qua vùng hạ thanh môn. Cung sụn nhẫn (C). Khu vực sau nhẫn (đầu mũi tên trắng). Sừng dưới sụn giáp (đầu mũi tên đen) [29].

Hình ảnh bình thường trên lớp cắt đứng ngang.



Hình 1.7. Lớp cắt coronal qua phần giữa dây thanh. Khoảng giáp móng thanh thiệt (1) nối liền với khoang cạnh thanh môn (7). Băng thanh thất (2). Cánh sụn giáp (3). Dây thanh (4). Cuống sụn nắp thanh thiệt (5). Sụn nhẫn (6). Tuyến giáp (8) [29].

Hình ảnh bình thường (Lớp cắt đứng dọc).



Hình 1.8. Lớp cắt sagital qua phần giữa thanh quản. Xương móng (1). Sụn nắp thanh thiệt (2). Khoảng giáp móng thanh thiệt (3). Băng thanh thất (4). Bùồng Morgagni (5). Dây thanh (6). Hạ thanh môn (7).[29].

1.2.3.2. Những tiêu chí đánh giá tổn thương của UTHH trên phim CLVT

- Đánh giá khối u:

- + Sự dày lên phần mềm ở vị trí khối u
- Mất đối xứng 2 bên.

- Mất khoảng giảm đậm của tổ chức mỡ giảm tỷ trọng 30 -40 HU ở các khoang trước thanh thiệt, khoang cạnh thanh môn, vùng ngoài thanh quản.

- Sự giãn rộng của sụn phễu và cánh sụn giáp.

+ Đánh giá sự xâm lấn sụn:

- Sụn bị tiêu hủy.
- Sụn bị tăng phản ứng xơ
- Khoang tủy ở cánh sụn giáp bị thu hẹp.

- Đánh giá sự di căn hạch: số lượng, kích thước, vị trí. Xác định hạch di căn trên CLVT dựa vào: kích thước > 10 mm, tỷ lệ đường kính dọc/ngang < 2, hạch dính, bờ không đều, phá vỡ vỏ, hạch vôi hóa, hoại tử trung tâm. Bệnh nhân có một trong các yếu tố trên thì khả năng nhiều là hạch ung thư.

- Các mốc để định vị tổn thương trên phim CLVT.

* Phần mô mềm của các thành trong thanh quản là mốc thứ nhất.

Thành của thanh quản tại mức băng thanh thất và toàn bộ vùng thượng thanh môn được tạo nên bởi lớp mô mỡ bao gồm khoang trước thanh thiệt ở phía trước và khoang cạnh thanh môn ở ngoài.

Mức thanh thất ở phía dưới có cơ giáp phễu làm đầy thành và đại diện là vùng nhô ra nhất của dây thanh.

Vùng hạ thanh môn thấp hơn, thành phía trong lại có sự biến đổi. Độ rộng của thành hẹp lại và biến mất. Sự thu hẹp của niêm mạc hạ thanh môn và mô mềm thì không có ý nghĩa phân chia cột khí hạ thanh môn và sụn

Sự xuất hiện mô mỡ, cơ, khác nhau trên CLVT, nên sự xuất hiện của thành là mốc đầu tiên để định vị.

* Sự xuất hiện của xương móng và các sụn trên phim CLVT là một mốc thứ 2 để định vị.

Xương móng tương ứng nếp hõng thanh thiệt là bờ trước trên của xoang lê.

Nếp phễu thanh thiệt ứng với đỉnh của xoang lê. Các phần khác nhau của sụn giáp được nhìn thấy hầu hết qua vùng xoang lê, lớp cắt ngang qua đầu trên sụn giáp khoảng mỡ phía trước nắp thanh thiệt là khoang giáp móng

thanh thiệt (PES). Khoảng mỡ phía ngoài hơn là khoang cạnh thanh môn. Chiều dài của sụn phễu tương ứng với mức thanh thất. Đỉnh tương ứng với băng thanh thất. Mấu thanh tương ứng với vị trí của dây thanh. Sụn nhẫn tương ứng với mức hạ thanh môn với bờ dưới của nó tương ứng với bờ dưới của thanh quản. Lớp cắt ngang qua bình diện dây thanh, sụn phễu, sụn nhẫn. Lớp mỡ khoang cạnh thanh môn còn một lớp mỏng giữa sụn giáp và cơ giáp phễu. Phía sau khoang cạnh thanh môn liên tiếp với lớp mỡ dưới niêm mạc của vùng sau nhẫn. Vùng phía sau nhẫn tương ứng với mức dây thanh và hầu hết vùng thanh thất.

1.2.4. Chẩn đoán mô bệnh học ung thư hạ họng

1.2.4.1. Phân loại mô bệnh học ung thư hạ họng

Trong chẩn đoán ung thướn chung, UTHH nói riêng, bộ ba chẩn đoán: Nội soi, hình ảnh và mô bệnh học luôn được sử dụng đồng thời. Để có chẩn đoán xác định bắt buộc phải dựa vào kết quả mô bệnh học qua mảnh sinh thiết trúng vùng tổn thương. Đây là một yêu cầu bắt buộc trước khi tiến hành điều trị cho bệnh nhân. Cũng như nhiều loại ung thư khác, UTHH đã có nhiều bảng phân loại mô học. TCYTTG cũng đã có tới 4 lần phân loại mô học về các u này vào các năm 1978, 1991, 2005 [30]. và lần gần đây nhất là năm 2017 [31]. Các bảng phân loại này vừa có tính kế thừa, vừa có sự thay đổi phù hợp với những hiểu biết cập nhật được tri thức của nhân loại và cũng chính vì vậy phân loại của TCYTTG luôn được chào đón và sử dụng rộng rãi trên toàn cầu. Hơn 90% các ung thư biểu mô bề mặt hạ họng là các ung thư biểu mô vảy (UTBMV). Điểm khác biệt của phân loại mô bệnh học năm 2017 so với các phân loại trước đó là thêm typ ung thư biểu mô vảy cổ điển, bỏ thứ typ ung thư biểu mô vảy tiêu gai. Cụ thể phân loại ung thư biểu mô vảy theo phân loại cập nhật năm 2017 [31].

PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UTHH THEO TCYTTG NĂM 2017

CÁC U BIỂU MÔ ÁC TÍNH BỀ MẶT	Mã COD
Ung thư biểu mô tế bào vảy cổ điển (truyền thống)	8070/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy mụn cóc (Verrucous)	8051/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy	8083/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy nhú	8052/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy tế bào hình thoi	8074/3
Ung thư biểu mô tuyến vảy	8060/3
Ung thư biểu mô dạng lympho biểu mô	8082/3
U THẦN KINH NỘI TIẾT	
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết biệt hóa tốt	8240/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết biệt hóa vừa	8249/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết biệt hóa kém	
+ Ung thư biểu mô tế bào nhỏ thần kinh nội tiết	8041/3
+ Ung thư biểu mô tế bào lớn thần kinh nội tiết	8013/3
CÁC U TUYẾN NƯỚC BỌT	
Ung thư biểu mô nang dạng tuyến	8200/3
U tuyến đa hình	8940/0
U tuyến nang nhú tế bào lớn ưa axit	8290/0

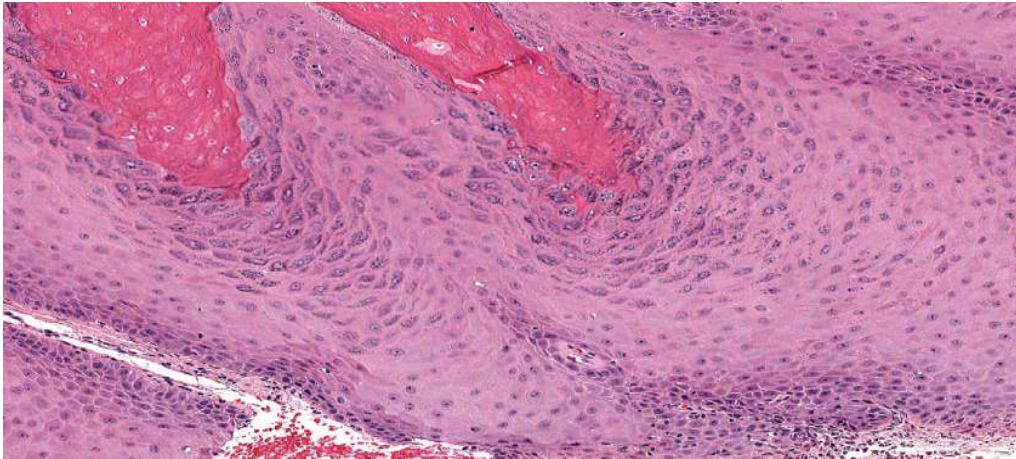
1.2.4.2. Một số typ mô học thường gặp nhất của ung thư hạ họng

Trong các u ác tính của hạ họng, ung thư biểu mô chiếm khoảng 95%, trong đó, UTBMV truyền thống chiếm tới >80%. Bởi vậy, trong phần này chúng tôi chỉ đề cập tới đặc điểm chính của ung thư biểu mô của hạ họng.

a, Ung thư biểu mô vảy cổ điển: UTBMV cổ điển là một u ác tính hay gặp nhất của hạ họng. Bệnh đặc trưng bởi sự biệt hóa vảy thể hiện ở đặc điểm có cầu nối gian bào và bào tương tế bào sừng hóa. Bao gồm biệt hóa cao, biệt hóa vừa và kém biệt hóa. Thời gian sống thêm 5 năm của những bệnh nhân UTBMV hạ họng là khoảng 62,5% [31].

- Biến thể ung thư biểu mô vảy hạ họng

+ Ung thư dạng mụn cóc: Biến thể này về sinh bệnh học được coi là liên quan đến nhiễm HPV (typ 16 và 18). Bề mặt u thường dày sừng hoặc có hình ảnh cận sừng (parakeratosis). Tỷ lệ bộc lộ p53 trong khoảng 40%.

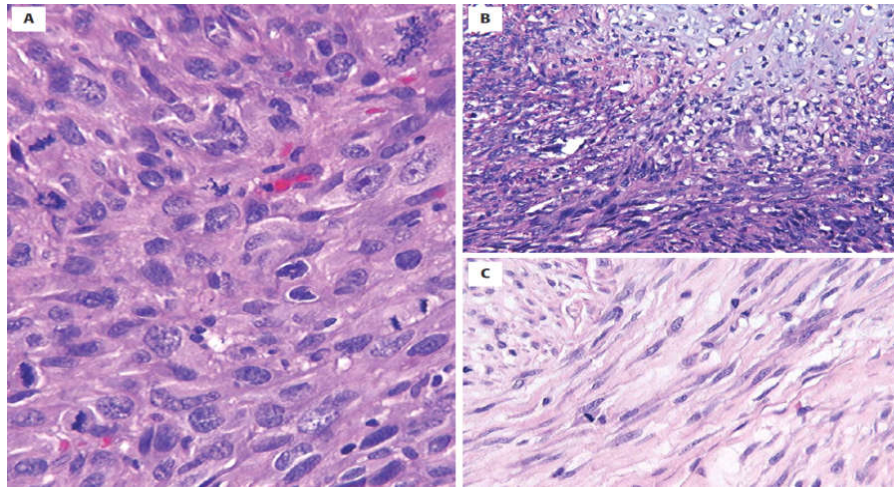


Hình 1.9. Biến thể dạng mụn cóc. HE x 200 [32].

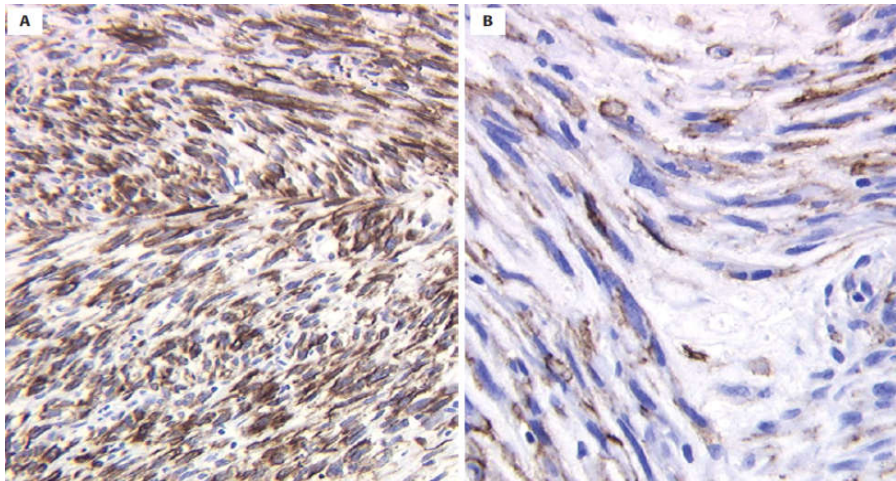
+ Ung thư biểu mô tế bào hình thoi: Còn gọi là ung thư biểu mô dạng sacoma (sarcomatoid” carcinoma (SCSC) hay Lane tumor) là một u hai pha bao gồm UTBMV tại chỗ hoặc xâm nhập và những tế bào hình thoi ác tính với mẫu dạng trung mô nhưng có nguồn gốc từ biểu mô. Tổn thương thường thấy loét ở bề mặt, có hoại tử dạng tơ huyết. Trên vi thể sẽ khó phân biệt giữa vùng chuyển tiếp biểu mô với vùng tế bào hình thoi. Chẩn đoán biến thể này dựa trên hóa mô miễn dịch. Các tế bào u thường bộc lộ dấu ấn biểu mô và trung mô. Tế bào u bộc lộ CK trong khoảng 40% các trường hợp, tùy loại kháng thể song nhạy cảm nhất là các dấu ấn AE1/ AE3, K1, K18 và kháng nguyên màng biểu mô (EMA) [33]. Gần đây, dấu ấn p53 được đề nghị thay thế dấu ấn biểu mô [34].

+ Ung thư biểu mô vảy nhú: Là một biến thể phổ biến của ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. Về hình thái, thể hiện như các nhú, dễ mụn nát, mềm, kích cỡ từ 2mm - 4cm. Về vi thể, mô u gồm các cấu trúc nhú bao gồm một

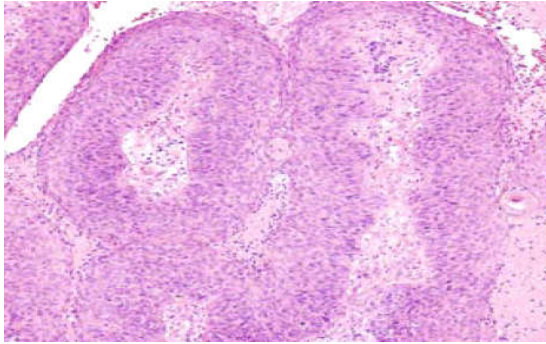
lõi xơ mạch trung tâm và được phủ bởi các tế bào vảy ung thư. Các tế bào u có thể gồm các tế bào dạng đáy hay đa hình hoặc giống ung thư biểu mô vảy tại chỗ. Các tế bào u thường không sừng hóa sừng hóa nhẹ [35].



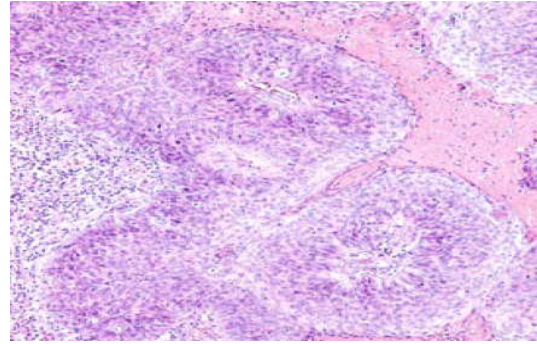
Hình 1.10. A. Vùng tế bào hình thoi (HE x 400). B. Vùng dị sản sụn. C. các tế bào hình thoi có bào tương nhạt màu chiếm ưu thế. HE x 200 [36].



**Hình 1.11. A. Các tế bào u dương tính với CK.
B. Các tế bào u dương tính với EMA [31].**



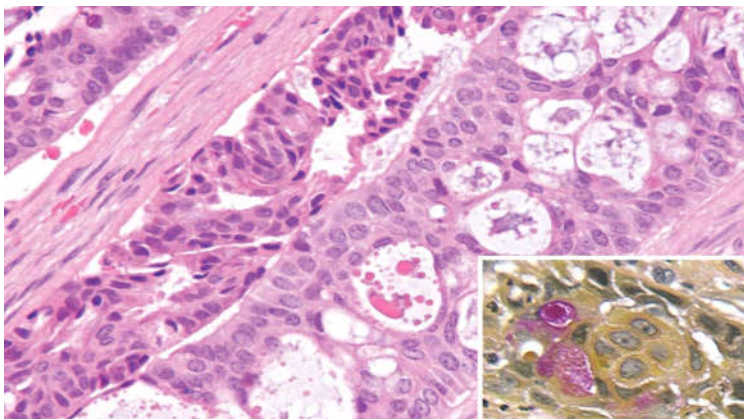
Hình 1.12. Ung thư biểu mô vảy nhú với lõi xơ mạch và các tế bào vảy bao quanh nhú. HE x 100 [31].



Hình 1.13. Ung thư biểu mô vảy nhú với lõi xơ mạch và các tế bào vảy đa hình bao quanh nhú. HEx100 [31].

+ Ung thư tế bào đáy: Biến thể này hay gặp ở đường hô hấp trên, vùng đầu cổ hay gặp ở xoang sàng, mũi, thanh quản vùng dưới thanh thiệt [37], [38]. Về đại thể, khối u thường có màu trắng, nhô lên bề mặt, giống san hô [39]. Về vi thể, mô u tạo bởi các tế bào nhỏ, dạng đáy với nhân tăng sắc, có hay không có hạt nhân, bào tương hẹp. Mô u sắp xếp dạng tiểu thùy với những lớp dạng hàng rào ở ngoại vi [38], [40].

+ Ung thư biểu mô vảy tuyến: Có cả hai thành phần biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến thực sự, thường đứng cạnh nhau nhưng tách biệt, không pha trộn như trong ung thư dạng biểu bì nhầy. Nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào vảy và tuyến dương tính với CK7 và âm tính với CK20 [41].



Hình 1.14. Ung thư biểu mô tuyến vảy và vùng chất nhầy (+) với PAS (ảnh nhỏ) [41].

1.2.5. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng (TNM)

Phân loại giai đoạn TNM của hiệp hội ung thư mỹ năm 2010 áp dụng với ung thư hạ họng (AJCC) [30].

Giai đoạn khối U (T)

TX: U nguyên phát không thể đánh giá được

T0: Không có bằng chứng của u nguyên phát

Tis: Ung thư biểu mô tại chỗ

T1: U giới hạn đối với một chỗ của hạ họng và có đường kính lớn nhất ≤ 2 cm.

T2: U xâm nhập đến hơn một vị trí hạ họng, hoặc một vị trí kế cận, hoặc u có kích thước lớn hơn 2cm nhưng không vượt quá 4cm; không cố định ở $\frac{1}{2}$ thanh quản.

T3: U có đường kính lớn nhất > 4 cm hoặc cố định ở $\frac{1}{2}$ thanh quản.

T4a: U xâm nhập bất kỳ các vị trí sau: sụn giáp, sụn nhẫn, xương móng, tuyến giáp trạng, thực quản, mô mềm ở cổ (bao gồm cơ trước thanh quản và mô mỡ dưới da).

T4b: U xâm nhập vào khoang trước đốt sống, trong bao động mạch cổ hoặc xâm nhập các cấu trúc trung thất.

Giai đoạn hạch (N)

Nx: không thể đánh giá được hạch vùng.

No: không có DC hạch vùng.

N1: DC đơn hạch cùng bên có đường kính lớn nhất ≤ 3 cm.

N2a: DC đơn hạch cùng bên có đường kính lớn nhất > 3 cm ≤ 6 cm.

N2b: DC nhiều hạch cùng bên đường kính lớn nhất ≤ 6 cm.

N2c: DC hạch hai bên, đối bên đường kính lớn nhất ≤ 6 cm.

N3: DC hạch có đường kính lớn nhất > 6 cm.

Các hạch ở đường giữa được xem như hạch cùng bên.

Di căn xa (M)

Mx: không xác định được có DC xa.

Mo: không có DC xa.

M1: có DC xa.

Xếp giai đoạn theo T N M

GĐ 0	Tis	N0	M0
GĐ I	T1	N0	M0
GĐ II	T2	N0	M0
GĐ III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
GĐ IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
GĐ IVB	T4b	N bất kỳ	M0
	T bất kỳ	N3	M0
GĐ IV C	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

1.3. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UTHH**1.3.1. Phương pháp phẫu thuật**

- + Cắt hạ họng bán phần: Chỉ định ung thư hạ họng xoang lê còn nhỏ T1, T2.
- + Cắt hạ họng thanh quản bán phần: Chỉ định với các UTHH đã lan vào thành trong xoang lê và một tầng thanh quản (T2).
- + Cắt thanh quản bán phần ngang trên thanh môn mở rộng: Chỉ định cho UTHH đã lan vào tầng trên thanh môn (T3).
- + Cắt thanh quản – hạ họng bán phần ngang trên nhẫn: Chỉ định cho UTHH xuất phát từ vùng nhẫn phễu hoặc từ xoang lê lan vào vùng này và nội thanh quản (T3,T4).

+ Phẫu thuật cắt nội soi bằng laser CO2: Ưu điểm của phương pháp trên là bảo tồn các cơ trên móng giúp giữ chức năng nuốt, không yêu cầu các phẫu thuật tạo hình thêm, có thể không cần mở khí quản, thời gian nằm viện giảm xuống, bệnh nhân quay lại chế độ ăn bằng miệng sớm. Chỉ định: T1, T2 (có thể T3, T4).

+ Phẫu thuật qua miệng bằng robot: Ưu điểm của phương pháp này tương tự như kỹ thuật vi phẫu nội soi qua đường miệng bao gồm: khả năng thực hiện các thao tác kỹ thuật mà không cần rạch đường ngoài, bảo tồn các cấu trúc hạ họng, nhanh chóng quay lại chế độ ăn qua đường miệng. Chỉ định: Khối u T1, T2.

+ Cắt thanh quản toàn phần và một phần hạ họng: Được chỉ định cho các UTHH lan rộng chiếm 2/3 chu vi của hạ họng, u lan rộng tới thành họng sau, u vùng sau sụn nhẫn và nội thanh quản, ở các giai đoạn T3, T4.

+ Cắt thanh quản hạ họng toàn phần + cắt đoạn thực quản: Được chỉ định khi khối u lan rộng xuống miệng thực quản.

Việc nạo vét hạch cổ chọn lọc, nạo vét hạch cổ chức năng, nạo vét hạch cổ tiết căn ở một hoặc hai bên trong UTHH sẽ phụ thuộc vào chẩn đoán N và giai đoạn bệnh [42],[43],[44].

1.3.2. Xạ trị

Xạ trị được áp dụng từ cuối thế kỷ 19. Ở giai đoạn u tiến triển tại chỗ thường phẫu thuật với xạ hậu phẫu. Xạ trị trên diện tổ chức đã phẫu thuật cần phân đồng đều liều tia trên diện cắt u nhằm tránh biến chứng da và vùng tủy cổ. Các thử nghiệm lâm sàng đã được ứng dụng với các máy tia xạ có điều biến liều, phân nhỏ liều, áp dụng công nghệ cao tia theo không gian ba chiều sẽ giảm được độc tính cho mô lành kế cận và tăng khả năng thoái triển u [45],[5]. Liều xạ trong trường hợp tiến hành xạ trị hậu phẫu phải căn cứ vào:

+ Loại can thiệp, phẫu thuật một phần hay phẫu thuật toàn bộ.

+ Các thể thức tái tạo sau khi tiến hành thủ thuật cắt bỏ toàn bộ hầu thanh quản vòng.

+ Các nhận định tiền phẫu của bác sỹ phẫu thuật.

+ Kết quả phân tích mô vùng phẫu thuật và phân tích hạch.

Đối với trường hợp cắt bỏ không hoàn toàn, liều xạ trị chỉ định đối với khối u sẽ là 65 Gy. Trong trường hợp tiến hành thủ thuật cắt bỏ hoàn toàn nhưng có sự xâm lấn của hạch cùng với hạch bị phá vỡ vỡ, sau khi tiến hành xạ trị với liều xạ trị là 50 Gy đối với khối u và toàn bộ các vùng hạch cổ, sẽ tiến hành xạ trị tăng cường với liều xạ trị là 15 Gy đối với các hạch bị phá vỡ vỡ.

1.3.3. Các phương pháp điều trị hóa chất chủ yếu

- Hóa chất tân bổ trợ - bổ trợ trước
- Hóa xạ trị đồng thời (Concomitant – Concurrent Chemoradiotherapy).
- Hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật (Adjuvant –Chemotherapy).
- Hóa xạ trị tuần tự (Sequential Chemoradiotherapy).
- Hóa xạ trị xen kẽ (Alternating Chemoradiotherapy).
- Hóa trị dẫn đầu (Introduction Chemotherapy)
- Điều trị đích (Targeted Therapy)

1.4. MỘT SỐ YẾU TỐ CÓ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG BỆNH UTHH

UTHH là bệnh ung thư phổ biến của vùng đầu cổ [1], [2], [46]. Giống như hầu hết các typ mô học ung thư vùng đầu cổ, UTHH chủ yếu là typ ung thư biểu mô vảy. Cho đến nay, các yếu tố như giai đoạn bệnh của T và N, độ mô học, khả năng điều trị, thể trạng người bệnh, tình trạng thiếu máu... đã được coi là các yếu tố tiên lượng trong bệnh UTHH. Trong những năm gần đây, các nghiên cứu về tầm quan trọng của một số gen và sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch (p53, Ki67, và EGFR) đã được thực hiện và khẳng định một số yếu tố cũng có ảnh hưởng đến kết quả điều trị và thời gian sống thêm của bệnh nhân UTHH.

1.4.1. Kích thước khối u và phân độ T

Một số nghiên cứu về UTHH đã cho thấy rằng kích thước của khối u cũng đóng vai trò quan trọng và được coi là yếu tố độc lập trong tiên lượng bệnh và đánh giá hiệu quả của điều trị. Trong một nghiên cứu của Markou K và cộng sự (2011) cho thấy mối tương quan giữa kích thước khối u hạ họng và giai đoạn lâm sàng của bệnh nhân dựa trên hệ thống TNM ($p= 0.001$) [47]. Một nghiên cứu khác của Birsen Yücel và cộng sự cho thấy các khối u ở giai đoạn T1-T2 có thời gian sống thêm 3 năm là 81%, trong khi các khối u ở giai đoạn T3-T4 có tỷ lệ sống thêm 3 năm là 56%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0.006$ [48]. Một nghiên cứu của Strongin và cộng sự (2012) đã chứng minh trong các u vùng thanh quản- hạ họng giai đoạn III-IV của ung thư biểu mô vảy với thể tích u tổng thể $>35\text{cm}^3$ có thời gian sống thêm 5 năm ngắn hơn đáng kể so với các u có thể tích $<35\text{cm}^3$ (41% so với 84%; $p <0,05$) [49]. Janssens và cộng sự (2014) chứng minh trong một nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ điều trị bằng xạ trị điều biến liều cho thấy rằng có một liên kết chặt chẽ hơn giữa kích thước khối u và kiểm soát tại chỗ hơn so với mối liên hệ giữa T (TNM) và kiểm soát tại chỗ [50].

1.4.2. Giai đoạn (TNM)

Hệ thống phân loại này giúp hỗ trợ chẩn đoán, lựa chọn phương pháp điều trị và các nỗ lực trong nghiên cứu bao gồm việc so sánh các kết quả và các phương pháp thử nghiệm lâm sàng [51]. Tiên lượng của ung thư hạ họng phụ thuộc phần lớn vào các giai đoạn của bệnh với các yếu tố quan trọng nhất là sự hiện diện của hạch di căn vùng cổ (có di căn hạch cổ sẽ làm giảm 50% thời gian sống thêm toàn bộ) [52]. Phương pháp điều trị bệnh thường được dựa trên sự kết hợp của giai đoạn khối u, mong muốn của bệnh nhân và trường phái điều trị [53].

1.4.3. Một số dấu ấn phân tử của ung thư biểu mô hạ họng

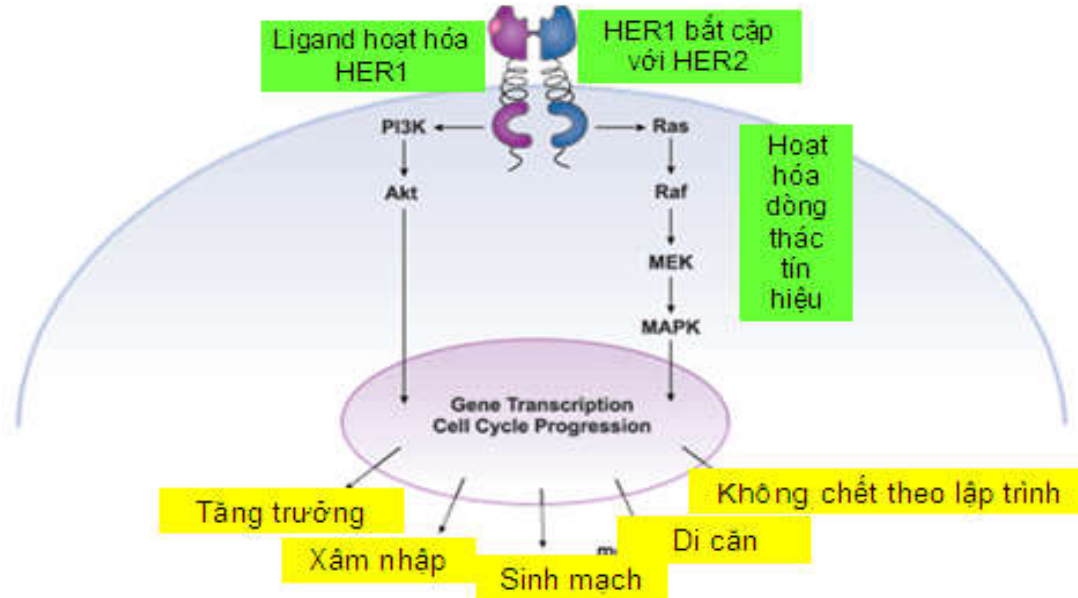
Mặc dù có những tiến bộ trong mọi lĩnh vực của chẩn đoán và điều trị, tiên lượng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy hạ họng vẫn không thay đổi trong suốt 2 thập kỷ qua. Hơn nữa, việc tăng nhẹ số lượng bệnh nhân giai đoạn xâm lấn chỉ ra rằng những nỗ lực hướng tới việc phát hiện sớm đã không thành công [54]. Hiện nay, kết quả điều trị UTHH đã được cải thiện đáng kể trong những năm gần đây kể cả về chức năng, thẩm mỹ, đã có sự tiến bộ liên tục trong việc tìm hiểu những bất thường phân tử liên quan cơ chế bệnh sinh của bệnh với việc xác định các gen gây ung thư, tính không ổn định di truyền và yếu tố liên kết phát triển con đường truyền tín hiệu. Nhiều sự chú ý đã tập trung vào sự khuếch đại của gen EGFR, gen p53, Ki67, ...

1.4.3.1. Gen EGFR

Gen EGFR nằm trên nhiễm sắc thể số 7, với chiều dài gần 200 kb, chứa 28 exon, mã hóa cho protein có 1210 amino acid. Protein EGFR có nhiều vùng chức năng quan trọng, bao gồm vùng ngoại bào phía đầu tận amin có vai trò gắn với phối tử (ligand), vùng xuyên màng ưa lipid và vùng nội bào phía đầu tận carboxyl có hoạt tính men tyrosine kinase. Hoạt tính tyrosine kinase của EGFR đóng vai trò quan trọng trong sự điều khiển sự tăng sinh và sinh tồn của tế bào, thông qua 2 con đường truyền tín hiệu trung gian hạ nguồn [60].

Sau khi có sự gắn kết giữa phối tử và thụ thể EGFR trên màng tế bào, các thụ thể sẽ hình thành homodimer hoặc heterodimer, khởi động cho sự hoạt hóa men tyrosine kinase tiềm ẩn trong vùng nội bào của thụ thể. Hiện tượng nhị trùng hợp gây ra do phối tử dẫn đến hệ quả là các vị trí tyrosine quan trọng trong vùng nội bào được tự phosphoryl hóa để trở thành các vị trí tập kết cho các phân tử dẫn truyền tín hiệu hạ nguồn. Sự hoạt hóa của protein EGFR là khởi nguồn cho các dòng thác tín hiệu nội bào có liên

quan đến một số con đường truyền tin để gây ra những đáp ứng tế bào vô cùng quan trọng bao gồm tăng sinh tế bào, biệt hóa tế bào, sự di động và sinh tồn của tế bào. Vì vậy, tăng biểu lộ EGFR có thể là dấu ấn tiên lượng quan trọng trong nhiều loại ung thư, kể cả UTHH [55]. Mặc dù vai trò của hệ thống gen EGF/EGFR trong sự phát triển ung thư biểu mô vảy thanh quản đã được Stanton và cộng sự mô tả từ 1994 song chưa làm rõ hoàn toàn về vai trò của nó với việc phát triển u và di căn, EGFR bộc lộ quá mức trong ung thư biểu mô vảy thanh quản so với mẫu mô thanh quản bình thường. Những nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng, sự gia tăng hoạt động của EGFR có liên quan mật thiết với quá trình di căn bao gồm độ bám dính với protein mô đệm (protein matrix), quá trình di cư và sự hiện diện của typ matrix metalloproteinase (MMP), các enzyme giúp tế bào u xâm nhập thành mạch. Các nghiên cứu khác cũng chứng minh sự bộc lộ quá mức của EGFR làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ, biểu hiện quá mức của gen EGFR ở cấp protein cũng được quan sát trong ung thư biểu mô vảy thanh quản kém biệt hóa và dự báo nguy cơ gia tăng của tình trạng tái phát, di căn [54]. EGFR dương tính khi nhuộm hóa mô miễn dịch trên mẫu mô u đã được chứng minh để dự đoán tái phát ngắn hạn và tiên lượng xấu của bệnh nhân UTBMV hạ họng, độc lập với các yếu tố tiên lượng quan trọng khác bao gồm kích thước khối u, tình trạng hạch và độ mô học [56]. Nó như là một dấu ấn sinh học phân tử tiên lượng, biểu hiện EGFR có thể tạo nên một dấu ấn sinh học dự báo cho việc xác định các bệnh nhân UTBMV hạ họng có nhiều khả năng được hưởng lợi từ liệu pháp xạ trị gia tốc với carbogen và nicotinamide, một phương pháp điều trị nhằm kiểm soát tại chỗ cao, đặc biệt đối với UTBMV hạ họng với mức bộc lộ EGFR thấp [57]. Biểu hiện EGFR dương tính được phát hiện tại thời điểm chẩn đoán có thể hỗ trợ việc ra quyết định liên quan đến điều trị UTBM vảy hạ họng.

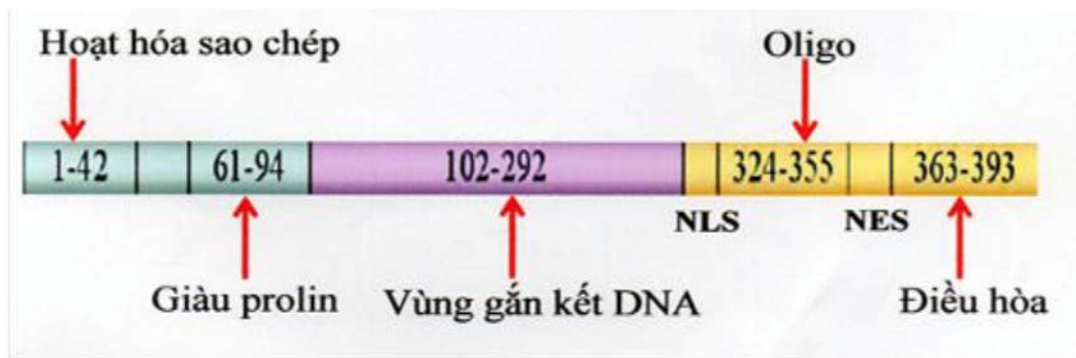


Hình 1.15. Chức năng của EGFR [58]

1.4.3.2. Gen p53

Gen p53 là một gen ức chế u, nằm ở cánh tay ngắn nhiễm sắc thể số 17 (ký hiệu u 17p13), có trách nhiệm tổng hợp một protein thuộc nhân có trong lượng phân tử 53kd. Protein này đảm nhiệm nhiều chức năng, trong đó quan trọng nhất là chức năng chặn quá trình phân bào lại, thúc đẩy tế bào chết theo chương trình và biệt hóa tế bào [64]. 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 apoptosis. Khi AND của tế bào bị tổn thương thì gen này sẽ ngăn cản tế bào không phân chia để có thời gian tế bào sửa chữa AND hoặc khi không sửa chữa được thì thúc đẩy tế bào chết theo chương trình. Tuy nhiên, những tế bào ung thư phân chia liên tục và không có hiện tượng chết theo chương trình. Người ta cho rằng có thể gen p53 đã bị “biến đổi” không kiểm tra được sự phân chia tế bào một cách bình thường. Các nghiên cứu về gen đều cho rằng sự đột biến gen p53 là nguyên nhân của ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ (typ ung thư chiếm tới 80-90% các ung thư vùng đầu cổ) [65]. Người ta

cũng nhận thấy có tới >50% các ung thư nói chung có bộc lộ dấu ấn này [66]. Mặc dù vậy, sự xác định đột biến của gen này không dễ dàng, vì thế trong thực tế, người ta phát hiện protein của gen này đơn giản hơn (phát hiện gián tiếp sự hiện diện của gen đột biến bằng sản phẩm đột biến do nó chịu trách nhiệm tổng hợp ra). 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, 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. 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 ung thư vì sự thay đổi p53 diễn ra ở >50% số ung thư ở người [64].



Hình 1.16: Cấu trúc gen P53 [59]

Mặc dù gen p53 đã được nghiên cứu từ hơn 20 năm qua trong UTBMV hạ họng song các kết quả nghiên cứu là không thống nhất, đã có nhiều tranh luận về vai trò của p53 trong dự đoán thất bại xạ trị và tái phát tại chỗ của bệnh nhân UTBMV hạ họng. Hình như sự bộc lộ p53 quá mức không kết hợp với các đặc điểm sinh học của UTBMV hạ họng [60].

1.4.3.3. Ki67

Ki-67 là một protein non-histon được mô tả năm 1983, là kháng nguyên trong nhân của tế bào đang phân bào được bộc lộ trong chu kỳ tế bào ở pha G1, pha S và pha G2 trong phân kỳ và không có ở thời kỳ nghỉ (G0). Mức độ Ki-67 thấp ở pha G1, S và tăng cao nhất khi nhân chia, sau đó giảm mạnh ở pha cuối. Ki-67 liên quan mật thiết với hình thái tăng sinh tế bào, đặc biệt là chỉ số phân bào và độ biệt hóa của u. Những bệnh nhân UT có thời gian sống thêm ngắn thường có tỉ lệ bộc lộ Ki-67 cao. Biểu hiện dương tính mạnh của Ki-67 là một yếu tố nguy cơ cho thấy khả năng tái phát cao, tiên lượng xấu. Tuy nhiên định lượng tăng sinh tế bào dựa vào đếm số lượng nhân chia là một việc không dễ và thường cho kết quả khác nhau giữa các nhà giải phẫu bệnh. Những khối u có bộc lộ Ki-67 cao sẽ tiến triển nhanh, làm tăng nguy cơ tái phát ở bệnh nhân UTHH, có ý nghĩa cao trong đánh giá tiên lượng của nhiều loại u. Một vài nghiên cứu cho thấy giá trị tiên lượng của sự bộc lộ Ki-67 trong UTTB đáy vẫn còn đưa ra các kết quả khác nhau [61].

Ki67 tham gia vào RNA ribosome (rRNA) tổng hợp và phát triển tế bào, liên quan mật thiết với hình thái tăng trưởng tế bào, đặc biệt là chỉ số nhân chia. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng bộc lộ cao của Ki67 gắn liền với độ ác tính cao. Biểu hiện quá mức của Ki67 cũng tỷ lệ thuận với tình trạng di căn hạch [60]. Bệnh nhân có biểu hiện Ki67 cao thì tỷ lệ tái phát tại chỗ thường xuyên hơn [62]. Tỷ lệ bộc lộ Ki67 quá mức cũng có thể dự đoán sự hiện diện của di căn hạch cổ trong UTBMV hạ họng [60].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 61 bệnh nhân ung thư hạ họng được khám, chẩn đoán xác định và điều trị tại bệnh viện Tai mũi họng Trung ương từ 1/2011 đến 12/2013 theo dõi thời gian sống thêm đến 12/2017.

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

- Các bệnh nhân được khám chẩn đoán lâm sàng, nội soi phóng đại, CLVT và điều trị phẫu thuật tại trung tâm ung bướu – khoa B1 Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương. Bệnh nhân tia xạ hậu phẫu tại bệnh viện K Trung ương.

- Các bệnh nhân được soi treo sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học trước mổ, bệnh phẩm sinh thiết được xét nghiệm P53, Ki67, EGFR.

- Trước phẫu thuật thực hiện gây mê toàn thân để soi Panendoscopy.

- Các bệnh nhân được lập hồ sơ bệnh án theo dõi sau ra viện đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (tháng 12 năm 2017) và có được giải thích đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu

- Tất cả các trường hợp không thỏa mãn một trong bất kỳ điều kiện chọn mẫu nào đã nêu ở trên.

- Các trường hợp có 2 ung thư.

- Các ung thư thứ phát, di căn tới hạ họng, các trường hợp UTHH tái phát, đã điều trị bằng hóa chất hay xạ trị trước đó.

- Bệnh nhân không hợp tác nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, có theo dõi dọc.

- Chọn mẫu không xác suất, loại mẫu chủ đích gồm 61 bệnh nhân

2.3. Nội dung các biến số nghiên cứu

Mục tiêu	Biến số	Định nghĩa biến số	Phương pháp thu thập
1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của ung thư biểu mô hạ họng.	<ul style="list-style-type: none"> - Tuổi - Giới - Nghề nghiệp - Nơi cư trú - Hút thuốc lá, thuốc lào - Lạm dụng rượu - Trào ngược DD-TQ - Các triệu chứng cơ năng * Nuốt nghẹn * Nuốt vướng * Đau * Sặc * Khàn tiếng * Ho * Khó thở - Triệu chứng thực thể * Vị trí u * Hình thái * Hạch cổ - Tổn thương trên CLVT * Vị trí u * Kích thước * Mức độ xâm lấn * Hạch cổ * Dấu hiệu DC xa 	<ul style="list-style-type: none"> - Tính theo năm - Nam/nữ - Cán bộ, nông dân, công nhân, nghề khác. - Thành thị, nông thôn - Thời gian hút, số lượng thuốc/ngày - Thời gian, lượng rượu đã uống - Thời gian phơi nhiễm - Thời gian bắt đầu, mức độ - Tính chất - Mức độ, cách lan - Mức độ - Thời gian, mức độ khàn - Thời gian, kiểu ho - Thời gian bắt đầu, mức độ - Xoang lê, thành sau họng, sau nhân phễu. - Sùi, loét, thâm nhiễm, phối hợp - Tại chỗ, mô kế cận, ra ngoài vùng - Số lượng, vị trí, kích thước hạch - Nơi biểu hiện 	<ul style="list-style-type: none"> - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Khám, hỏi - Khám, hỏi - Khám, hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Hỏi - Khám nội soi - Chẩn đoán trên phim CLVT

2. Xác định typ mô bệnh học, tỷ lệ typ Ki67, Gen P53, EGFR và mối với đặc điểm lâm sàng CLVT và kết quả điều trị UTHH.	- Typ mô bệnh học - Độ biệt hóa - GĐTNM - Bộc lộ p53, Ki67, EGFR - Thời gian sống thêm	- Theo phân loại của TCYTTG 2017 - Theo phân loại của AJCC-2010 - Các mức độ (-; +; ++; +++) - Theo tháng	Thuật toán thống kê
--	--	--	---------------------

2.4. Quy trình nghiên cứu

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

- Lý do vào viện
- Tuổi, giới.
- Tiền sử trào ngược dạ dày – thực quản, u nhú.
- Thói quen hút thuốc, lạm dụng rượu.
- + Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào
 - * Hút thuốc là tình trạng của một người hút thuốc trên 100 điếu thuốc lá và đã hút kéo dài trên 28 ngày.
 - * Số bao năm = (Số bao hút/ngày)* tổng thời gian hút theo năm
 - * Đối với thuốc lào: 1 (g) tương đương 1 điếu thuốc lá = 0,05 bao.
 - * Số bao năm hút thuốc = Số bao năm hút thuốc lá + Số bao năm hút thuốc lào.
- + Tiền sử uống rượu
 - * 1 đơn vị rượu bằng 10g nguyên chất (Theo tổ chức y tế thế giới WHO)
 - * Sử dụng rượu bia hợp lý là uống không quá 2 đơn vị rượu/ngày (tương đương 20 g rượu) đối với nam giới và không quá 1 đơn vị rượu/ ngày (tương đương 10 g rượu) đối với nữ giới.
 - * Quy ước: 30 ml Whisky tương đương 10g rượu

100 ml rượu vang tương đương 10g rượu

200 ml bia tương đương 10g rượu

Thu thập số liệu dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.4.2. Nghiên cứu lâm sàng

- Dụng cụ, trang thiết bị:

* Bộ khám TMH thông thường, kìm sinh thiết

* Bộ nội soi phóng đại ống mềm, bộ nội soi đồng bộ Panendoscope và thiết bị kèm theo đầy đủ.

- Phát hiện các triệu chứng toàn thân: Mức độ giảm cân (<5kg, 5-10kg, > 10 kg).

- Thời gian tới viện từ khi có triệu chứng đầu tiên (< 3 tháng, ≥ 3-6 tháng, ≥ 3 6 tháng).

- Phát hiện các triệu chứng cơ năng: Khàn tiếng, ho, khó thở, nuốt nghẹn, nuốt vướng, đau, sặc.

- Phát hiện các triệu chứng thực thể:

* Khám hạch cổ: Xác định hạch di căn theo nhóm, số lượng hạch, mật độ, độ di động, xét nghiệm tế bào hạch.

* Nội soi tai mũi họng: soi ống cứng hoặc ống mềm quan sát tổn thương và sinh thiết u để xác định:

+ Vị trí u và kích thước u ở xoang lê, thành sau hạ họng, sau nhân phễu.

+ Hình thái đại thể u: Sùi, sùi loét, sùi loét hoại tử, loét thâm nhiễm.

+ Mức độ xâm lấn khối u ra ngoài xoang lê, thành sau hạ họng, sau nhân phễu.

+ Sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học.

2.4.3. Nghiên cứu chụp cắt lớp vi tính

+ Sau khi đã xác định là UTHH. Bệnh nhân được đi chụp CLVT (thường sau sinh thiết 48h để tránh phù nề hoặc chảy máu do sinh thiết làm lẫn kết quả chẩn đoán). Để cửa sổ phần mềm độ rộng 4000 HU, trung tâm cửa sổ 40 HU.

+ Bệnh nhân được chụp với các lớp cắt ngang 2mm, sau đó sẽ được tái tạo các lớp đứng ngang và đứng dọc. Tất cả bệnh nhân đều được chụp phim trước và sau khi tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch.

+ Đánh giá các đặc điểm sau:

* Vị trí u trên CLVT: Xoang lê, Sau nhĩ phễu, Thành sau hạ họng.

Vị trí lan rộng; Sụn thanh thiệt, tiền đình thanh quản, khoảng cạnh thanh môn, băng thanh thất, dây thanh, mép trước, hạ thanh môn, sụn phễu, sụn nhĩ, vùng sau nhĩ, khoảng liên phễu, thành sau hạ họng, nếp phễu thanh thiệt, thành bên họng miệng, đáy lưỡi, khoang trước thanh thiệt, sụn giáp, miệng thực quản, khí quản, trung thất, phổi, lồng ngực.

* Kích thước u trên CLVT đo 3 trục trong không gian (chiều cao, chiều rộng, chiều trước sau).

* Mức độ xâm lấn, phá hủy tại chỗ, mô kế cận, xương.

* Hạch: số lượng, kích thước, vị trí. Di căn hạch trên CLVT là hạch có kích thước > 10 mm, tỷ lệ đường kính dọc/ngang < 2, hạch dính, bờ không đều, phá vỡ vỏ, hạch vôi hóa, hoại tử trung tâm.

* DC sang tạng khác: Vị trí, số lượng ổ DC.

+ Kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính.

* *Tư thế chụp*

- Bệnh nhân nằm ngửa nín thở, cổ hơi ưỡn ra sau, đầu và chân phải đảm bảo thẳng trục để các cấu trúc đối xứng, và bệnh nhân tư thế thoải mái.

* *Tiêu chuẩn chụp CLVT*

- Lớp cắt ngang từ đốt đội tới đáy phổi.

- Các cắt lớp song song với bình diện dây thanh.

- Tái tạo lớp đứng ngang và đứng dọc theo bình diện cắt lớp ngang.

- Được tiến hành trước khi sinh thiết khối u hoặc sau khi sinh thiết 48h để tránh phù nề hoặc chảy máu tại chỗ sinh thiết.

** Sự phối hợp của bệnh nhân trong kỹ thuật chụp CLVT*

Bệnh nhân nín thở: Tư thế này 2 dây thanh khép vào nhau. Phương pháp này nhằm hạn chế tối đa các ảnh hưởng từ động tác thở và nuốt.

Bệnh nhân phát âm: " i i i i " lúc này 2 dây thanh mở từng phần ở cạnh đường giữa cho phép đánh giá sự di động của dây thanh.

Bệnh nhân làm nghiệm pháp Valsalva cải biên.

Bệnh nhân hít một hơi sâu rồi nén hơi cho phình má “ puff cheek”. Mục đích để cho thành sau hạ họng tách rời khỏi mặt sau nhĩ và xoang lê nở rộng ra để đánh giá khối u liên quan đến nếp phễu thanh thiệt, xoang lê, thành sau họng.

** Các mốc để định vị tổn thương trên phim CLVT.*

+ Phần mô mềm của các thành trong thanh quản là mốc thứ nhất.

Điểm mốc quan trọng trong chẩn đoán đó là làm nổi rõ các thành. Đặc điểm của mô mềm dọc theo thanh quản giữa niêm mạc và sụn rất khác giữa mức lượng thanh môn ở trên mức thanh thất hơn ở vùng dây thanh. Sự thay đổi của thành lặp lại vùng hạ thanh môn.

Xác định rõ mức là chìa khoá để đánh giá sự tiến triển của ung thư hạ họng.

Thành của thanh quản tại mức băng thanh thất và toàn bộ vùng thượng thanh môn được tạo nên bởi lớp mô mỡ bao gồm khoang trước thanh thiệt ở phía trước và khoang cạnh thanh môn ở ngoài.

Mức thanh thất ở phía dưới có cơ giáp phễu làm đầy thành và đại diện là vùng nhô ra nhất của dây thanh.

Vùng hạ thanh môn thấp hơn, thành phía trong lại có sự biến đổi. Độ rộng của thành hẹp lại và biến mất. Sự thu hẹp của niêm mạc hạ thanh môn và mô mềm thì không có ý nghĩa phân chia cột khí hạ thanh môn và sụn.

Sự xuất hiện mô mỡ, cơ, khác nhau trên CLVT, nên sự xuất hiện của thành là mốc đầu tiên để định vị.

+ Sự xuất hiện của xương móng và các sụn trên phim CLVT là một mốc thứ 2 để định vị.

Xương móng tương ứng với vùng trên thanh quản.

Các phần khác nhau của sụn giáp được nhìn thấy hầu hết qua vùng thanh quản. Chiều dài của sụn phễu tương ứng với mức thanh thất. Đỉnh tương ứng với băng thanh thất. Mấu thanh tương ứng với vị trí của dây thanh. Sụn nhẫn tương ứng với mức hạ thanh môn với bờ dưới của nó tương ứng với bờ dưới của thanh quản. Vùng phía sau nhẫn tương ứng với mức dây thanh và hầu hết vùng thanh thất.

- Đánh giá di căn xa:

Soi phế quản, soi thực quản dạ dày phát hiện u thứ hai. Chụp CLVT ngực, xạ hình xương toàn thân khi lâm sàng nghi ngờ có di căn xa.

2.4.4. Nghiên cứu mô bệnh học

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

* Gửi bệnh phẩm tới Khoa Giải phẫu bệnh 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.

2.4.5. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch

- Những trường hợp cần phân biệt giữa u BM với u lympho sẽ nhuộm hai marker: CK và LCA (UT BM dương tính với CK và âm tính với LCA và ngược lại).

- Những trường hợp cần CD phân biệt giữa UTBM với u hắc tố ác tính sẽ nhuộm marker HMB61 (u hắc tố sẽ dương tính với dấu ấn này).

- Những trường hợp u thần kinh nội tiết sẽ nhuộm 3 marker để khẳng định: NSE, Chromogranin, Synaptophysin vì nếu là u thần kinh nội tiết sẽ dương tính với các marker này.

- Tất cả các trường hợp nghiên cứu sẽ được nhuộm với marker p53 và Ki67, EGFR.

Tất cả các trường hợp này được nhuộm tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học Bạch Mai hoặc Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K Hà nội theo phương pháp ABC. Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch như sau:

*** Các bước chuẩn bị trước khi nhuộm**

- *Chuẩn bị tiêu bản*

+ Các lam kính dùng để nhuộm HMMD cần được xử lý trước với dung dịch Silane (3-aminopropyltriethoxy- silane) nhằm làm cho các lát cắt gắn chặt vào lam kính, không bị bong trong quá trình nhuộm.

+ Các lát cắt cắt mỏng 3-4 micromet, để trong tủ ẩm 37độ C qua đêm.

+ Pha dung dịch đệm: Đệm TBS (Tris Buffer Saline), pH 7,2.

Kỹ thuật bộc lộ kháng nguyên : Kháng nguyên được bộc lộ bằng lò vi sóng.

- *Khử hoạt động men peroxydase nội sinh*: Tiêu bản đã tẩy nên được đặt vào dung dịch H₂O₂ trong 5 phút, sau đó rửa nước cất trong 2 phút.

- *Pha loãng kháng thể*: Pha loãng kháng thể theo nồng độ thích hợp. Dung dịch pha loãng là dung dịch PBS trộn với 0.2% bovine serum albumin.

*** Các bước nhuộm**

• Sấy khô tiêu bản có mảnh cắt ở tủ ẩm 37độ C trong 12 giờ.

• Tẩy paraffin trong xylen, chuyển vào các dung dịch cồn có nồng độ giảm dần rồi rửa trong nước chảy.

• Khử Peroxydaza nội sinh bằng dung dịch 3% H₂O₂ trong 5 phút.

• Rửa tiêu bản bằng nước cất: 5 phút.

• Bộc lộ kháng nguyên trong nồi cao áp hoặc lò vi sóng.

- Rửa nước cất trong 5 phút.
- Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS qua 2 bể, mỗi bể 3 phút.
- Ủ với kháng thể thứ nhất trong 60 phút.
- Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS qua 2 bể, mỗi bể 3 phút.
- Ủ với kháng thể thứ hai có gắn với biotin trong 30 phút.
- Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS qua 2 bể, mỗi bể 3 phút.
- Ủ với phức hợp ABC trong 30 phút.
- Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS qua 2 bể, mỗi bể 3 phút.
- Phủ dung dịch tạo màu DAB (Diamino Benzidine trong 10 phút.
- Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS qua 2 bể, mỗi bể 3 phút.
- Nhuộm nhân bằng Hematoxylin trong 1 phút.
- Rửa nước chảy.
- Khử nước. Gắn lamên bằng Resin

Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch:

- Âm tính: tế bào u không có màu nâu hoặc ít hơn 10% tế bào u có màu nâu.
- Dương tính +: Khi có nhiều hơn 10% tế bào u bắt màu nhưng những tế bào này chỉ bắt màu ở từng phần màng bào tương tế bào.
- Dương tính ++: Khi tế bào bắt màu mức yếu đến trung bình ở toàn bộ màng bào tương tế bào với >10% tổng số tế bào u
- Dương tính +++: Khi màng bào tương tế bào bắt màu toàn bộ với cường độ mạnh được quan sát thấy trên 10% tế bào u.

Tất cả các trường hợp nhuộm hóa mô miễn dịch đều có chứng dương và âm.

2.5. Chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán GD dựa vào phân loại TNM của AJCC năm 2010 [30].

2.6. Theo dõi thời gian sống thêm

- Gọi điện và đến tận nhà BN để hẹn khám theo dõi định kỳ 3 tháng/lần trong hai năm đầu. Sau 2 năm đánh giá 6 tháng/ lần. Đánh giá thời gian sống

thêm sau điều trị bằng cách lấy thông tin người bệnh còn sống hay đã chết. Thời điểm xác nhận đánh giá là < 6 tháng, 6 – <12 tháng, 12-< 24 tháng, 24-<36 tháng, 36- <48 tháng, \geq 48 tháng.

- Thời gian sống thêm toàn bộ

- + Phân tích thời gian sống thêm sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier.

- + Thời gian sống thêm (ST): Là khoảng thời gian từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu và thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu.

- + Tình trạng người bệnh: Sống hay chết.

- + Sự kiện nghiên cứu là sự kiện chết đối với các tính toán ST toàn bộ.

- + Thời gian ST toàn bộ được tính từ khi bắt đầu điều trị tới lúc tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng.

- + Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi bắt đầu điều trị tới thời điểm bệnh tái phát hoặc chết trước khi tái phát hoặc đến khi có thông tin cuối cùng nếu chưa tái phát.

- Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước tính thời gian ST, dựa trên các dữ kiện như: Thời gian ST; tình trạng người bệnh (sống hay chết). Đây là ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát (theo dõi) chưa hoàn tất. Xác suất ST tích lũy được tính toán dựa trên tính xác suất các sự kiện thành phần sự kiện nghiên cứu.

2.7. Xử lý số liệu

- Các số liệu thu thập được nhập, quản lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

- Phân tích thời gian sống thêm sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier.

- Phân tích hồi quy đa biến dựa trên thuật toán hồi quy logistic để xác định mối liên quan giữa giai đoạn T, N, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR với thời gian sống thêm.

2.8. Sai số và khắc phục sai số

+ Sai số do:

- Chẩn đoán mô bệnh học không đúng, phản ứng hóa mô miễn dịch âm tính giả hoặc dương tính giả.

- BN không liên lạc được lại theo định kỳ.

+ Khắc phục:

- Mời các chuyên gia của các chuyên ngành hội chẩn các trường hợp khó.

- Loại trừ âm tính giả và dương tính giả của hóa mô miễn dịch bằng nhuộm chứng âm và chứng dương.

- Loại những BN không liên lạc được lại theo định kỳ để xác định về thời gian sống thêm.

- Sử dụng thuật toán phù hợp.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

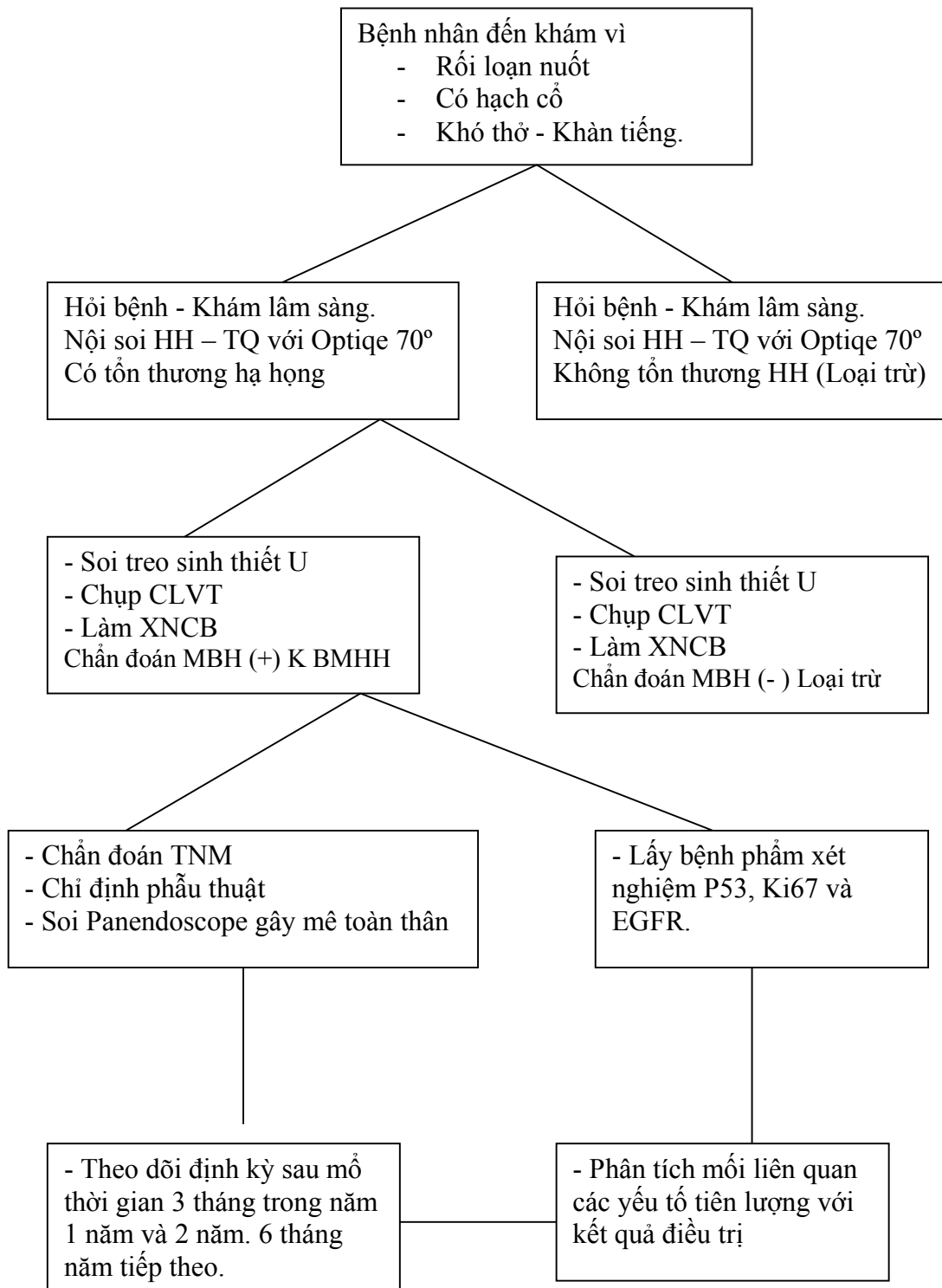
- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Bệnh viện Tai Mũi Họng trung ương, Bệnh viện K, Bộ môn Tai Mũi Họng và Khoa sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội.

- Các BN tham gia nghiên cứu đều được giải thích rõ về bệnh của mình và chấp nhận hợp tác.

- Các BN đều giữ bí mật về các thông tin cá nhân và liên quan.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh cho BN, không sử dụng vào bất kỳ mục đích nào khác.

2.10. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

- Phân bố theo tuổi

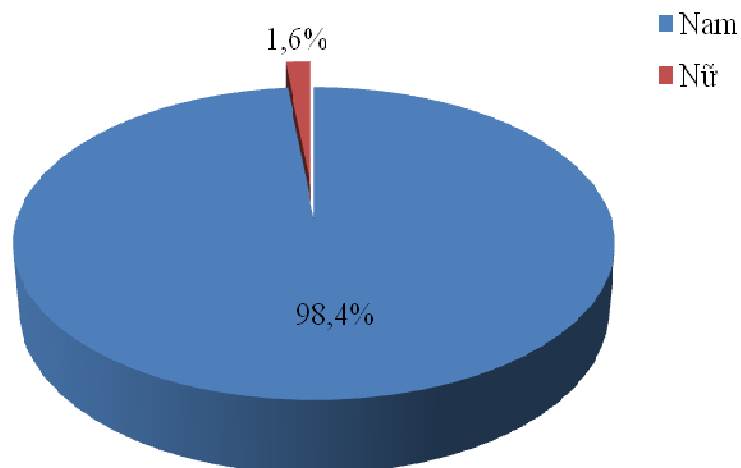
Bảng 3.1. Phân bố theo tuổi

Tuổi	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
≤40	2	3,3
41- 50	17	27,9
51- 60	31	50,8
61- 70	9	14,7
>70	2	3,3
Tổng	61	100,0

Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân trong 3 nhóm tuổi từ 41 đến 60 có tỷ lệ cao nhất (48 trường hợp $\approx 78,7\%$). Bệnh nhân trẻ nhất: 28 tuổi, lớn tuổi nhất: 75 tuổi.

- Phân bố theo giới



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo giới

Nhận xét:

Trong nghiên cứu đa số bệnh nhân là nam: 60 bệnh nhân (98,4%), chỉ có 01 trường hợp bệnh nhân là nữ (1,6%).

- Một số yếu tố nguy cơ của ung thư hạ họng

Bảng 3.2. Một số yếu tố nguy cơ của ung thư hạ họng

Yếu tố nguy cơ	< 10 năm	≥10năm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Hút thuốc lá	6	3	16	26,2
Uống rượu đơn thuần	5	6	15	24,6
Hút thuốc lá + Uống rượu	7	11	13	21,3
H/C Trào ngược	15	0	15	24,6
Không rõ yếu tố nguy cơ			2	3,3
Tổng	61			100,0

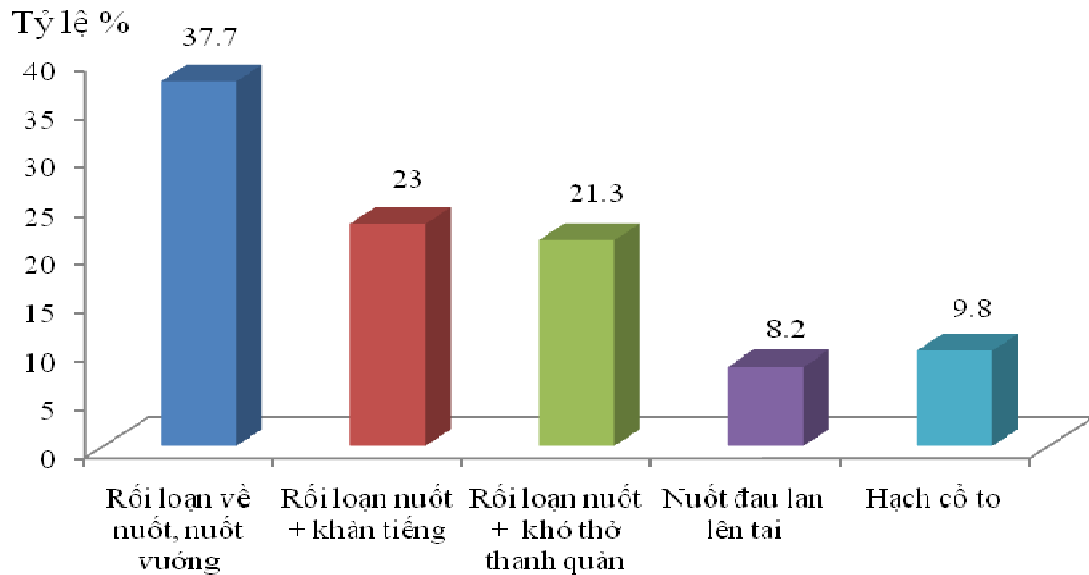
Nhận xét:

Trong ung thư hạ họng số bệnh nhân có yếu tố nguy cơ 59/61 trường hợp (96,7%).

- Lý do khám bệnh

Bảng 3.3. Lý do khám bệnh

Lý do vào viện	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Rối loạn về nuốt, nuốt vướng	23	37,7
Rối loạn nuốt + khàn tiếng	14	23,0
Rối loạn nuốt + khó thở thanh quản	13	21,3
Nuốt đau lan lên tai	5	8,2
Hạch cổ to	6	9,8
Tổng	61	100,0



Biểu đồ 3.2. Lý do khám bệnh

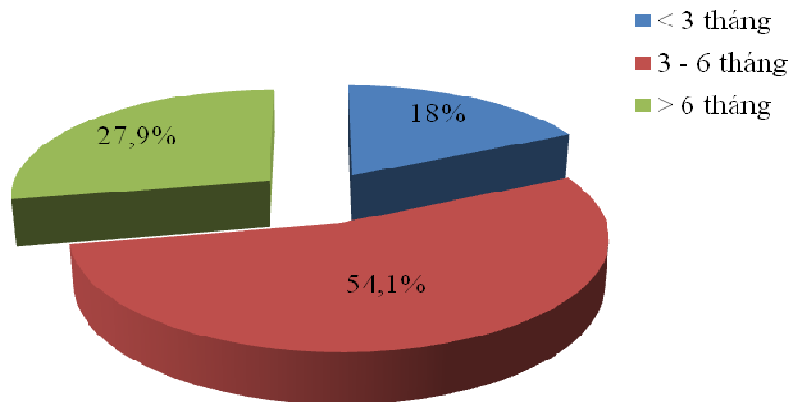
Nhận xét:

Trong số 5 lý do chính khiến bệnh nhân đi khám bệnh, số có rối loạn nuốt chiếm nhiều nhất (37,7%), tiếp đến là nhóm vừa có rối loạn nuốt và khàn tiếng (23,0%). Rối loạn nuốt + khó thở thanh quản là 21,3%. Nhóm người bệnh nuốt đau lan lên tai chỉ có 8,2%. Lý do đến viện do hạch cổ to dưới 9,8%.

- Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện

Bảng 3.4. Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện

Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
< 3 tháng	11	18,0
3 tháng – 6 tháng	33	54,1
> 6 tháng	17	27,9
Tổng	61	100,0



Biểu đồ 3.3. Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện

Nhận xét:

Số bệnh nhân đến khám bệnh trong khoảng 3 - 6 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên chiếm nhiều nhất là 54,1%. Số bệnh nhân đến khám bệnh trong khoảng > 6 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên chiếm nhiều nhất là 27,9%.

3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng của ung thư hạ họng

3.1.2.1. Triệu chứng cơ năng của ung thư hạ họng khi vào điều trị

Bảng 3.5. Triệu chứng cơ năng của ung thư hạ họng

Triệu chứng cơ năng	Số bệnh nhân (Tần số)	Tần suất (%)
Nuốt vướng + Nuốt đau/sặc	20	32,8
Nuốt vướng + Khàn tiếng	14	23,0
Nuốt vướng + Khó thở	13	21,3
Nuốt vướng đơn thuần	9	14,8
Nuốt đau lan lên tai	5	8,2
Tổng	61	100,0

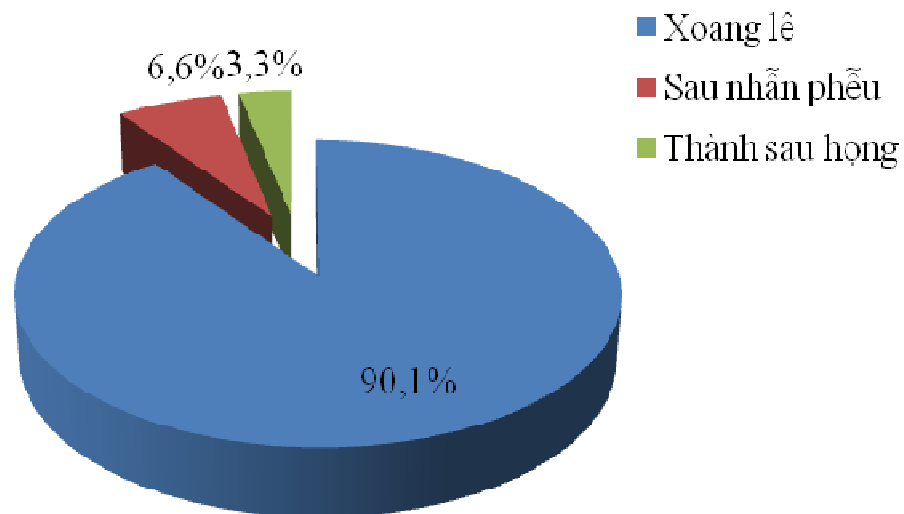
Nhận xét:

Trong các triệu chứng cơ năng, nuốt vướng là triệu chứng phổ biến nhất, có thể nuốt vướng đơn thuần (14,8%) hoặc kèm theo các triệu chứng cơ năng khác; trong đó nuốt vướng kèm nuốt đau hoặc sặc chiếm nhiều nhất (32,8%); nuốt vướng kèm khó thở và nuốt vướng kèm khàn tiếng, mỗi nhóm đều chiếm >20%.

3.1.2.2. Triệu chứng thực thể của UTHH qua nội soi

Bảng 3.6. Vị trí xuất phát điểm của khối u hạ họng

Vị trí	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Xoang lê	55	90,1
Sau nhân phễu	4	6,6
Thành sau họng	2	3,3
Tổng	61	100,0



Biểu đồ 3.4. Vị trí xuất phát điểm của khối u hạ họng

Nhận xét:

Trong 61 trường hợp ung thư hạ họng, có 55 trường hợp u xuất phát ở xoang lê (90,2%); các vị trí khác rất hiếm gặp.

- Vị trí khối u của UTHH xuất phát ở xoang lê

Bảng 3.7. Vị trí khối u của UTHH xuất phát ở xoang lê

Vị trí	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Thành trong	39	70,9
Đáy	11	20,0
Thành ngoài	5	9,1
Tổng	55	100,0

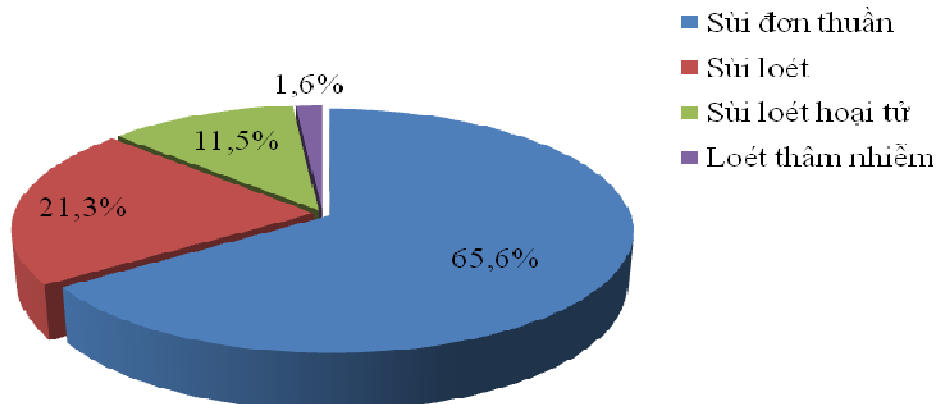
Nhận xét:

U xuất phát ở thành trong xoang lê có 39/55 chiếm 70,9%, u xuất phát từ đáy xoang lê có 11 trường hợp chiếm 20,0%. U xuất phát từ thành ngoài xoang lê có 5 trường hợp chiếm 9,1%.

- Hình thái tổn thương trên nội soi của ung thư hạ họng

Bảng 3.8. Hình thái tổn thương trên nội soi của ung thư hạ họng

Hình thái tổn thương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Sùi đơn thuần	40	65,6
Sùi loét	13	21,3
Sùi loét hoại tử	7	11,5
Loét thâm nhiễm	1	1,6
Tổng	61	100,0



Biểu đồ 3.5. Hình thái tổn thương trên nội soi của ung thư hạ họng

Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy tổn thương dạng sùi đơn thuần là chủ yếu (40 trường hợp- 65,6%). Tổn thương dạng sùi loét gặp 13 trường hợp (21,3%). Tổn thương sùi loét hoại tử 11,5%. Dạng loét thâm nhiễm hiếm gặp.

3.1.3. Kết quả cắt lớp vi tính của ung thư hạ họng

- *Tổn thương khối u tại hạ họng qua CLVT*

Bảng 3.9. Tổn thương khối u tại hạ họng qua CLVT

Vị trí xuất phát		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Xoang lê	<i>Thành trong</i>	39	63,9
	<i>Đáy</i>	11	18,0
	<i>Thành ngoài</i>	5	8,2
Sau nhân		4	6,6
Thành sau họng		2	3,3
Tổng		61	100,0

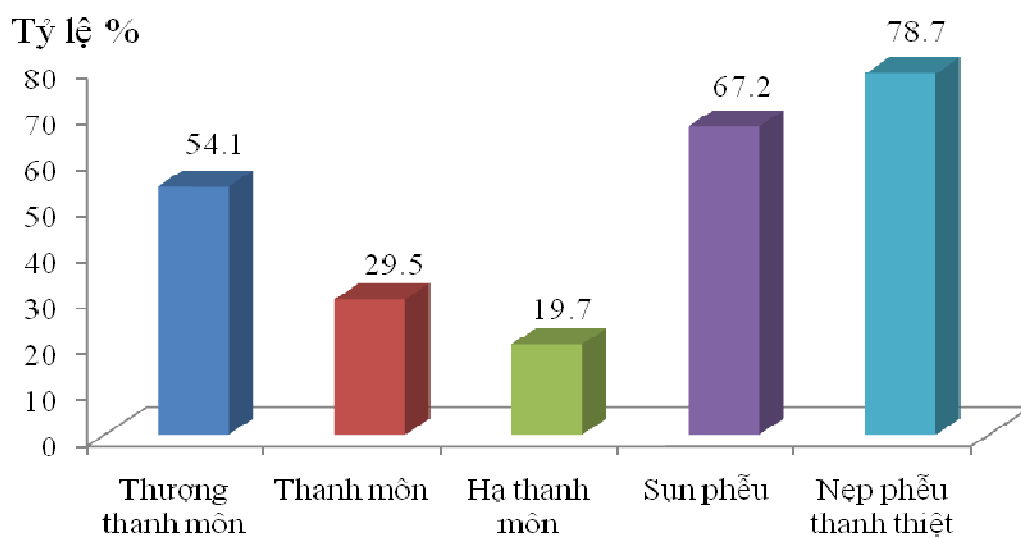
Nhận xét:

Trên phim chụp CLVT vị trí tổn thương xoang lê là nhiều nhất 90,1% trong đó tổn thương xuất phát từ thành trong chiếm ưu thế với 63,9% so với 18,0% từ đáy và 8,2% từ thành ngoài. Tổn thương xuất phát từ sau nhân hầu gặp 6,6%, tổn thương từ thành sau họng chỉ gặp 3,3%.

- Khối u hạ họng xâm lấn tại vùng thanh quản

Bảng 3.10. Khối u hạ họng xâm lấn tại vùng thanh quản

Vị trí xâm lấn thanh quản	Số bệnh nhân (Tần số)	Tần suất (%)
Thượng thanh môn	33	54,1
Thanh môn	18	29,5
Hạ thanh môn	12	19,7
Sụn phễu	41	67,2
Nẹp phễu thanh thiệt	48	78,7



Biểu đồ 3.6. Khối u hạ họng xâm lấn tại vùng thanh quản

Nhận xét:

Vị trí xâm lấn thường gặp hơn cả là: nẹp phễu thanh thiệt (78,7%) và sụn phễu (54, 1%).

- Lan tràn ngoài vùng hạ họng - thanh quản.

Bảng 3.11. Tổn thương và lan rộng của ung thư hạ họng

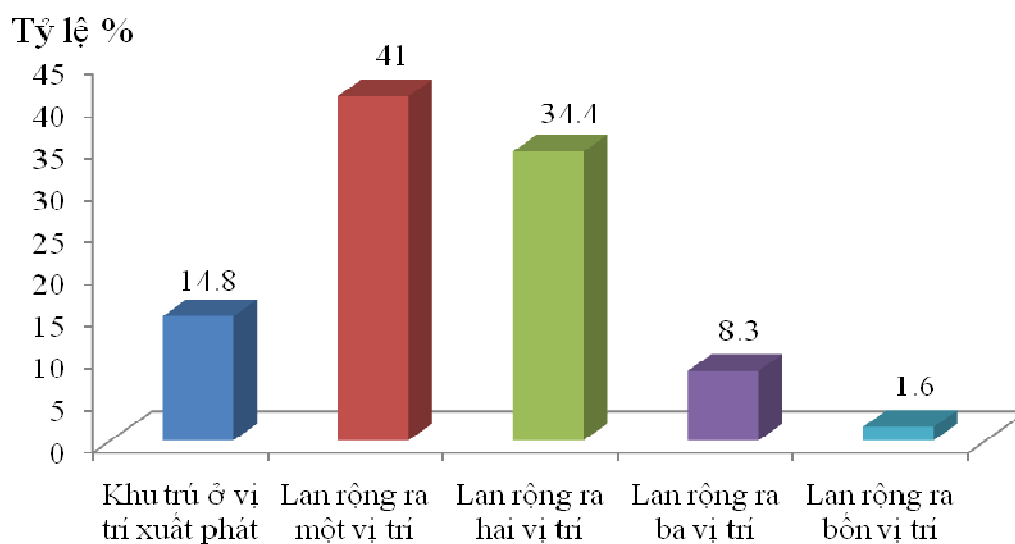
Lan rộng trên CLVT	Vị trí lan rộng	Xoang lê	Tần suất (%)	Sau nhĩ hầu	Tần suất (%)	Thành sau hạ họng	Tần suất (%)
Thượng thanh môn	Sụn thanh thiệt	33	54,1				
	Tiền đình thanh quản	6	9,8				
	Băng thanh thất	24	39,3				
Thanh môn	Khoảng cạnh thanh môn	34	55,7				
	Dây thanh	14	23,0				
	Mép trước	4	6,6				
Hạ thanh môn	Hạ thanh môn	9	14,8	1	1,6	2	3,3
Sụn thanh quản	Sụn hầu	24	39,3	2	3,3	2	3,3
	Sụn nhĩ	2	3,3	2	3,3	2	3,3
	Vùng sau nhĩ	2	3,3	4	6,6	2	3,3
	Khoảng liên hầu	6	9,8	4	6,6	2	3,3
Thành sau hạ họng	Thành sau hạ họng	15	24,6	4	6,6	2	3,3
Vùng bờ thành thanh quản	Nếp hầu thanh thiệt	48	78,7	2	3,3	2	3,3
Lên trên	Thành bên họng miệng	1	1,6				
	Đáy lưỡi	4	6,6				
	Khoang trước thanh thiệt	5	8,2				
Lan rộng	Sụn giáp	1	1,6				
	Miệng thực quản	4	6,6	2	3,3	2	3,3
	Khí quản	1	1,6				

Nhận xét:

Vị trí xâm lấn thường gặp hơn cả là: nếp hầu thanh thiệt có 52 trường hợp tần suất gặp 85,3%, khoảng cạnh thanh môn có 34 trường hợp tần suất gặp 55,7%, sụn hầu có 28 trường hợp tần suất gặp 45,9%.

Bảng 3.12. Phân loại khối u lan tràn theo các vị trí

Số vị trí lan tràn	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Khu trú ở vị trí xuất phát	9	14,8
Lan rộng ra 1 vị trí	25	41,0
Lan rộng ra 2 vị trí	21	34,4
Lan rộng ra 3 vị trí	5	8,2
Lan rộng ra 4 vị trí	1	1,6
Tổng	61	100,0

**Biểu đồ 3.7. Phân loại khối u lan tràn theo các vị trí**

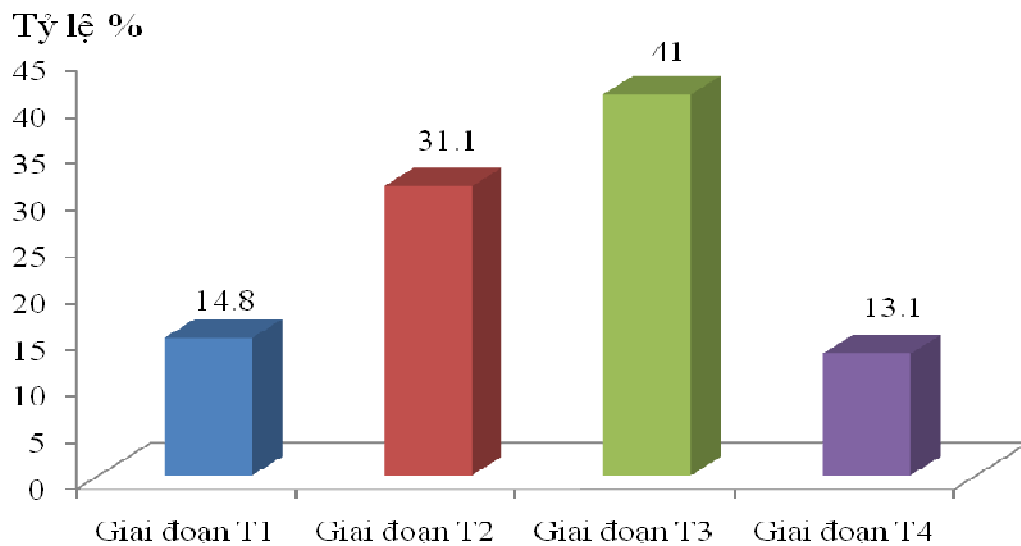
Nhận xét:

Ung thư chỉ ở vị trí xuất phát có 9 trường hợp (14,8%). Có 85,2% bệnh nhân có lan rộng hơn một vị trí. Lan rộng ra 1 vị trí gặp 25 bệnh nhân (41,0%), lan rộng ra 2 vị trí có 21 bệnh nhân (34,4%), lan rộng ra 3 vị trí có 5 bệnh nhân (8,2%), lan rộng ra 4 vị trí có 1 bệnh nhân (1,6%).

3.1.4. Chẩn đoán giai đoạn (T)

Bảng 3.13. Chẩn đoán giai đoạn T

Phân độ T	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
T1	9	14,8
T2	19	31,1
T3	25	41,0
T4	8	13,1
Tổng	61	100,0



Biểu đồ 3.8. Chẩn đoán giai đoạn T

Nhận xét:

Khối u giai đoạn T3 có 25 trường hợp (41,0%). T2 có 19 trường hợp (31,1%). Giai đoạn T1 có 9 trường hợp (14,8%). Có 8 trường hợp giai đoạn T4 (13,1%).

3.1.5. Chẩn đoán giai đoạn hạch cổ (N)

Bảng 3.14. Chẩn đoán N

Phân loại	Hạch cổ	
	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
N1	18	58,1
N2	12	38,7
N3	1	3,2
Tổng	31	100,0

Nhận xét:

Có tới 31 trường hợp bệnh nhân có di căn hạch cổ trong 61 bệnh nhân nghiên cứu. Trong đó 18/31 ở giai đoạn N1 chiếm 58,1%, hạch giai đoạn N2 có 12/31 trường hợp chiếm 38,7% . Có 1 trường hợp hạch có đường kính lớn nhất > 6 cm chiếm 3.2%.

- Tỷ lệ phân bố hạch

Bảng 3.15. Tỷ lệ phân bố hạch

Vị trí hạch	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Hạch cùng bên	25	80,6
Hạch đối bên	2	6,5
Hạch 2 bên	4	12,9
Tổng	31	100,0

Nhận xét:

Nhóm hạch cùng bên chiếm 80,6%; hạch đối bên chiếm 6,5% và hạch 2 bên gặp 4 trường hợp (12,9%).

- Phân bố theo nhóm hạch

Bảng 3.16. Phân bố nhóm hạch

Vị trí nhóm hạch	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Hạch nhóm I	3	9,7
Hạch nhóm II	6	19,3
Hạch nhóm III	10	32,3
Hạch nhóm I và II	1	3,2
Hạch nhóm II và III	8	25,8
Hạch nhóm I, II và III	2	6,5
Hạch nhóm III và IV	1	3,2
Tổng	31	100,0

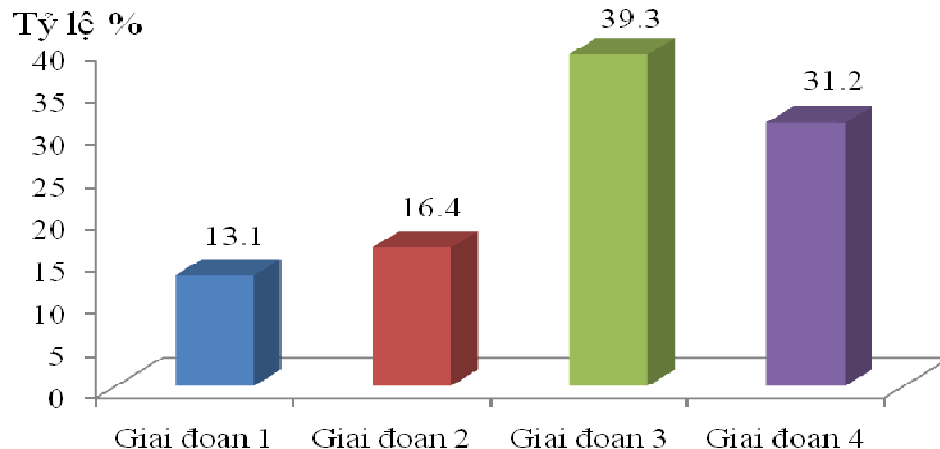
Nhận xét:

Trong 31 bệnh nhân có hạch cổ: Bệnh nhân có 1 nhóm hạch gặp 19 trường hợp (61,3%) gồm: nhóm III gặp 10 (32,3%), nhóm II gặp 6 (19,3%), nhóm I gặp 3 (9,7%). Có 12 trường hợp gặp nhiều hơn 1 nhóm hạch gồm: nhóm II và III là gặp 8 (25,8%), bệnh nhân có 3 nhóm I,II,III gặp 2 bệnh nhân (6,5%). Gặp 1 trường hợp hạch nhóm I, II, và nhóm III, IV (3,2%).

3.1.6. Xếp loại giai đoạn (S)

Bảng 3.17. Xếp loại giai đoạn

Xếp loại giai đoạn	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn 1	8	13,1
Giai đoạn 2	10	16,4
Giai đoạn 3	24	39,3
Giai đoạn 4	19	31,2
Tổng	61	100,0



Biểu đồ 3.9. Xếp loại giai đoạn (S)

Nhận xét:

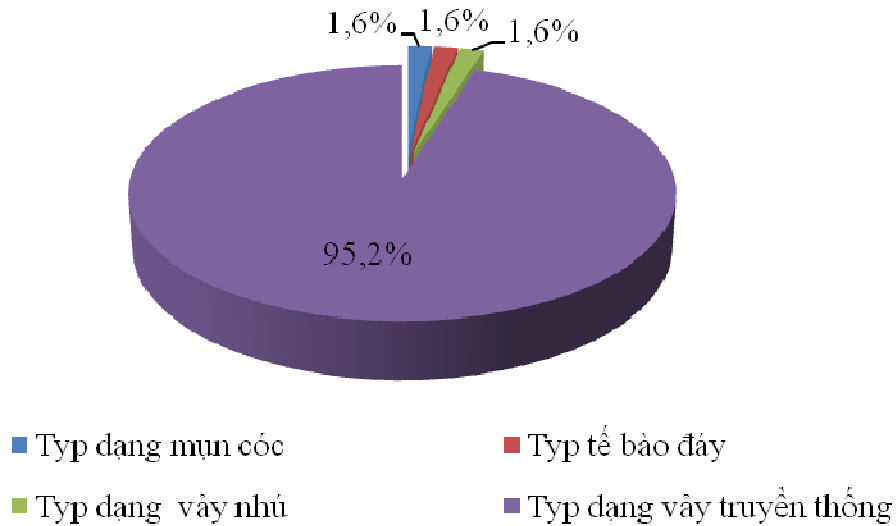
Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân ở giai đoạn 1 rất ít có 8 trong tổng số 61 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 13,1%. Số bệnh nhân ở giai đoạn 2 gặp 10 trong tổng số 61 chiếm tỷ lệ 16,4%. Bệnh nhân điều trị gặp nhiều ở giai đoạn 3 có 24 trong tổng số 61 bệnh nhân chiếm 39,3%. Giai đoạn 4 chúng tôi gặp 19 trong tổng số 61 bệnh nhân chiếm 31,2%.

3.2. Tỷ lệ typ mô bệnh học, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và mối liên quan với kết quả điều trị ung thư hạ họng

3.2.1. Tỷ lệ các typ mô bệnh học

Bảng 3.18. Tỷ lệ các typ mô bệnh học

Typ mô bệnh học		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Ung thư BM vảy	Typ dạng mụn cóc	1	1,6
	Typ tế bào đáy	1	1,6
	Typ dạng vảy nhú	1	1,6
	Typ dạng vảy truyền thống	58	95,2
Tổng		61	100,00



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ các typ mô bệnh học

Nhận xét:

Typ mô bệnh học của cả 61 trường hợp đều là ung thư biểu mô vảy (100%), trong đó có 3 biến thể. Trong số 61 trường hợp ung thư biểu mô vảy, có 1 trường hợp là ung thư biểu mô vảy biến thể dạng mụn com, 1 trường hợp ung thư biểu mô vảy biến thể tế bào dạng đáy, 1 trường hợp ung thư biểu mô vảy biến thể nhú. Các biến thể khác của ung thư biểu mô chúng tôi không gặp.

3.2.2. Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn p53, Ki67 và EGFR

3.2.2.1. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch p53

Bảng 3.19. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch p53

Mức độ bộc lộ	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Tổng (%)	P
Âm tính	16	26,2	26,2	<0,001
Dương tính (+)	10	16,4	73,8	
Dương tính (++)	11	18,0		
Dương tính (+++)	24	39,4		
Tổng	61	100,0	100,0	100,0

Nhận xét:

Tỷ lệ p53 dương tính chiếm 73,8%, trong đó dương tính (+++) chiếm 39,4%. Tỷ lệ p53 dương tính (++) chiếm 18,0%. Tỷ lệ p53 dương tính (+) chiếm 16,4%. Số trường hợp âm tính là 26,2%. Sự khác biệt giữa số dương tính với p53 và âm tính với p53 là có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$).

3.2.2.2. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch Ki67

Bảng 3.20. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch Ki67

Mức độ bộc lộ	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Dương tính (+)	19	31,2
Dương tính (++)	11	18,0
Dương tính (+++)	31	50,8
Tổng	61	100,0

Nhận xét:

Tỷ lệ Ki67 dương tính 100%, trong đó dương tính (+++) chiếm 50,8%. Tỷ lệ Ki67 dương tính (++) chiếm 18,0%. Tỷ lệ Ki67 dương tính (+) chiếm 31,2%.

3.2.2.3. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch EGFR

Bảng 3.21. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch EGFR

Mức độ bộc lộ	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Tổng (%)	P
Âm tính	17	27,8	27,8	< 0,001
Dương tính (+)	12	19,7	72,2	
Dương tính (++)	10	16,4		
Dương tính (+++)	22	36,1		
Tổng	61	100,0	100,00	

Nhận xét:

- Tỷ lệ EGFR dương tính chiếm 72,2%, trong đó dương tính (+++) chiếm 36,1%. Tỷ lệ EGFR dương tính (++) chiếm 16,4 và tỷ lệ EGFR dương tính (+) chiếm 19,7%. Âm tính chiếm 27,8%.

3.2.3. Các tổn thương lâm sàng với một số yếu tố tiên lượng của UT BM HH.

3.2.3.1. Phân bố typ mô bệnh học của bệnh nhân UTHH có hạch di căn

Bảng 3.22. Phân bố typ mô bệnh học của BN UTHH có hạch di căn

		Di căn hạch	
Typ mô bệnh học		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Ung thư BM vảy	<i>Typ dạng mụn cóc</i>	1	3,2
	<i>Typ tế bào đáy</i>	1	3,2
	<i>Typ dạng vảy nhú</i>	1	3,2
	<i>Typ dạng vảy truyền thống</i>	28	90,4
Tổng		31	100,0

Nhận xét:

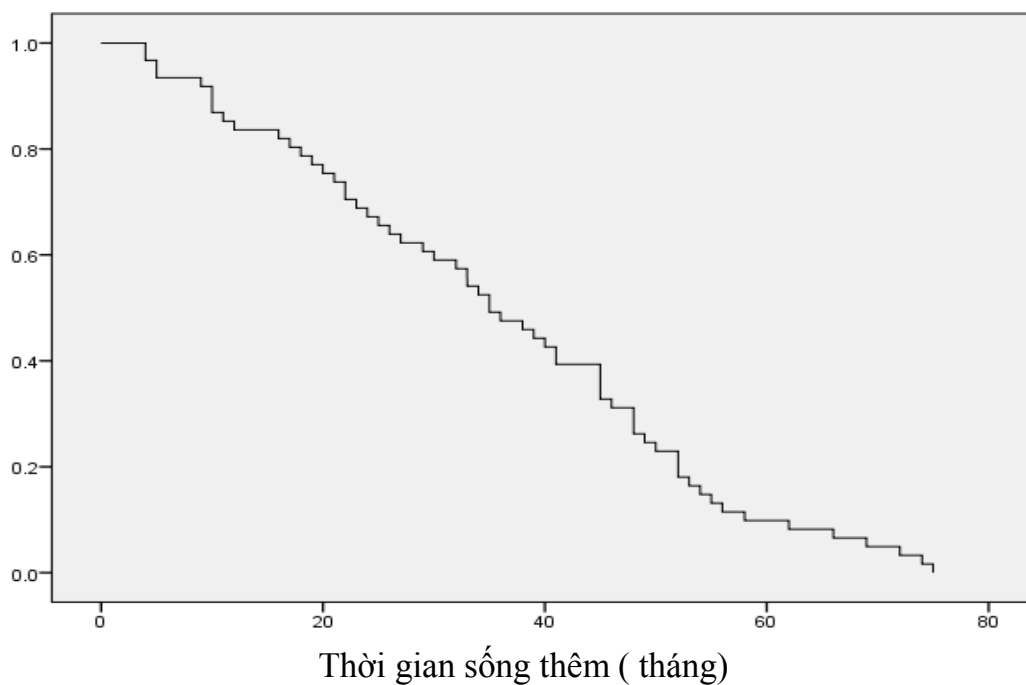
Trong 31 bệnh nhân UTHH có di căn hạch thì 28 bệnh nhân ở dạng ung thư biểu mô vảy chiếm 90,4%. Trong 3 bệnh nhân còn lại là ung thư biểu mô vảy dạng mụn cóc, dạng tế bào đáy, dạng vảy nhú mỗi dạng 1 trường hợp chiếm 3,2%.

3.2.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ

**Bảng 3.23. Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp
Keplan – Meier**

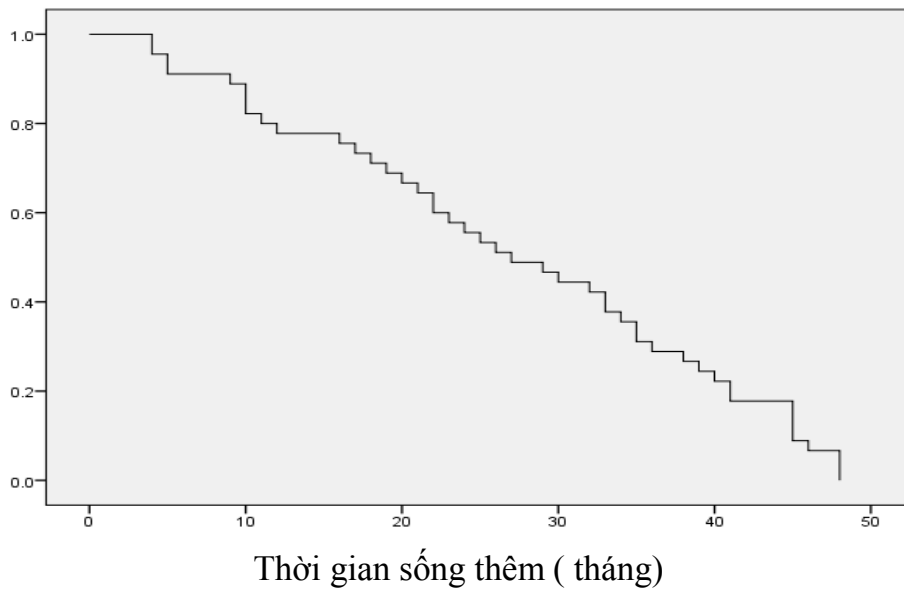
Thời gian sống thêm	Keplan – Meier	SE
< 6 tháng	0,934	0,032
Từ 6 – < 12 tháng	0,852	0,045
Từ 12 – < 24 tháng	0,689	0,059
Từ 24 – < 36 tháng	0,492	0,064
Từ 36 – < 48 tháng	0,311	0,059
≥ 48 tháng	0,033	0,023

- Thời gian sống thêm toàn bộ tính đến kết thúc nghiên cứu: $35,66 \pm 2,44$ tháng



Biểu đồ 3.11: Thời gian sống thêm tính đến kết thúc nghiên cứu

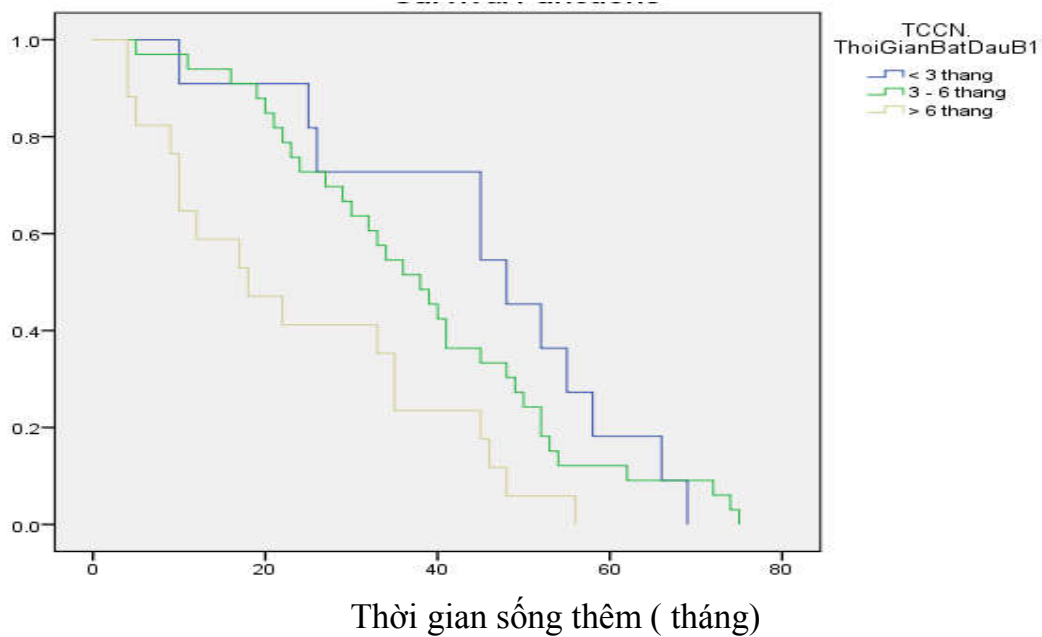
- Thời gian sống thêm tính đến 48 tháng theo dõi: $27,24 \pm 2,06$ tháng



Biểu đồ 3.12: Thời gian sống thêm tính đến 48 tháng theo dõi

Bảng 3.24. Liên quan thời gian từ khi gặp triệu chứng đầu tiên của bệnh cho đến khi vào viện và thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian từ khi gặp triệu chứng đầu tiên của bệnh cho đến khi vào viện	Thời gian sống thêm (tháng)				P
	Trung bình	SE	95% CI		
			Thấp	Cao	
< 3 tháng	45,36	5,50	34,58	56,15	0,009
3 - 6 tháng	38,39	3,08	32,36	44,43	
> 6 tháng	24,06	4,28	15,78	32,34	
Chung	35,66	2,44	30,88	40,44	

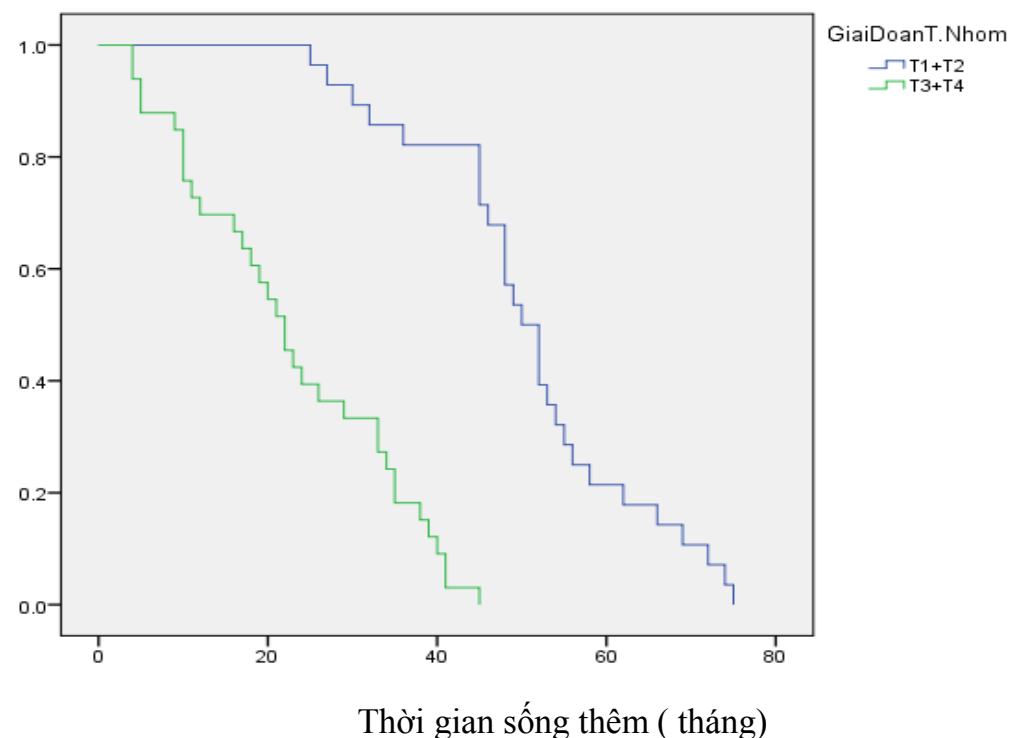


Biểu đồ 3.13: Thời gian từ khi gặp triệu chứng đầu tiên của bệnh cho đến khi vào viện và thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình của nhóm bệnh nhân từ khi xuất hiện bệnh cho đến khi vào viện <3 tháng là 45,36 tháng, nhóm bệnh nhân từ khi xuất hiện bệnh cho đến khi vào viện 3 tháng - 6 tháng là 38,39 tháng, nhóm bệnh nhân từ khi xuất hiện bệnh cho đến khi vào viện > 6 tháng là 24,06 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$

Bảng 3.25. Liên quan giai đoạn T và thời gian sống thêm toàn bộ

Giai đoạn	Thời gian sống thêm (tháng)				P
	Trung bình	SE	95% CI		
			Thấp	Cao	
T1 + T2	50,86	2,51	45,96	55,69	<0,001
T3 + T4	22,76	2,18	18,44	27,03	
Chung	35,66	2,44	30,64	40,51	

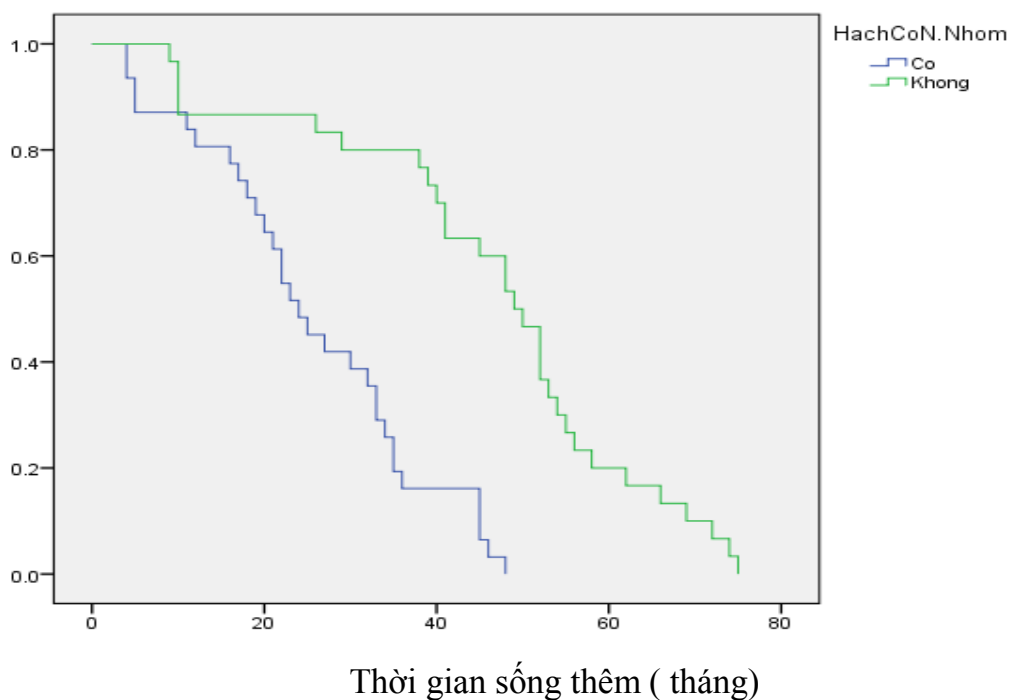


Biểu đồ 3.14: Liên quan giai đoạn T và thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp Kaplan - Meier của 2 nhóm T1, T2 là 50,86 tháng và T3,T4 là 22,76 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$

Bảng 3.26. Liên quan có hạch và không hạch và thời gian sống thêm

Giai đoạn	Thời gian sống thêm (tháng)				P
	Trung bình	SE	95% CI		
			Thấp	Cao	
Không hạch	46,10	3,43	38,71	52,18	<0,001
Có hạch	25,55	2,34	20,88	29,96	
Chung	35,66	2,44	30,64	40,51	

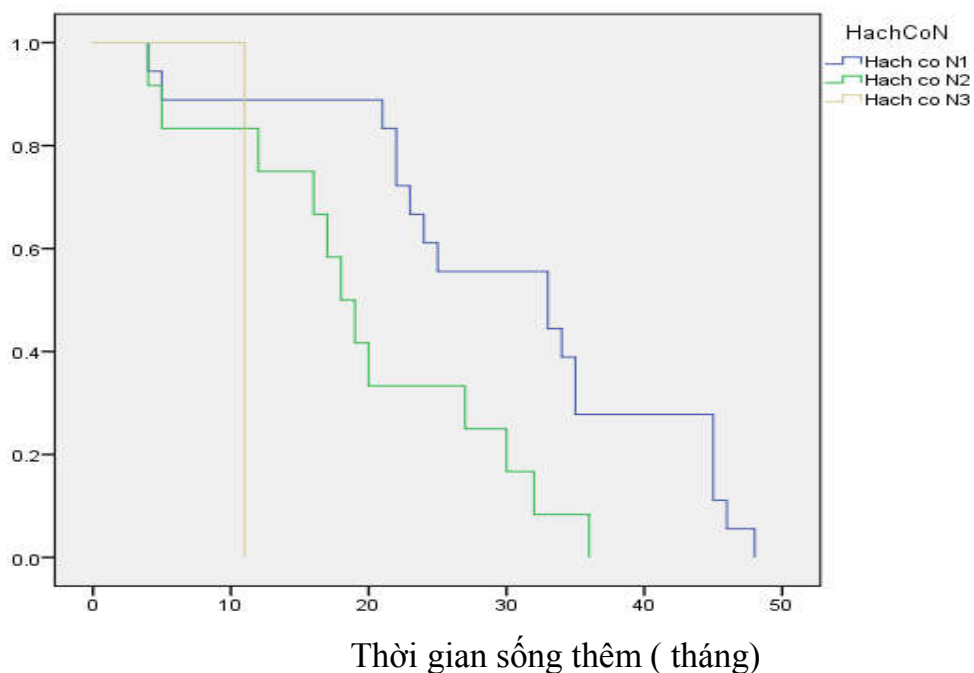


Biểu đồ 3.15: Liên quan có hạch và không hạch và thời gian sống thêm

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp Kaplan - Meier của nhóm không hạch là 46,10 tháng và có hạch là 25,55 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$

Bảng 3.27. Liên quan giai đoạn N và thời gian sống thêm toàn bộ

Giai đoạn	Trung bình	95% CI		Trung vị	95% CI		P
N1	30,28	24,18	36,37	33,00	16,47	49,53	0,003
N2	19,67	13,95	25,38	18,00	14,61	21,40	
N3	11,00	11,00	11,00	11,00	.	.	
Tổng	25,55	20,95	30,14	24,00	18,55	29,45	

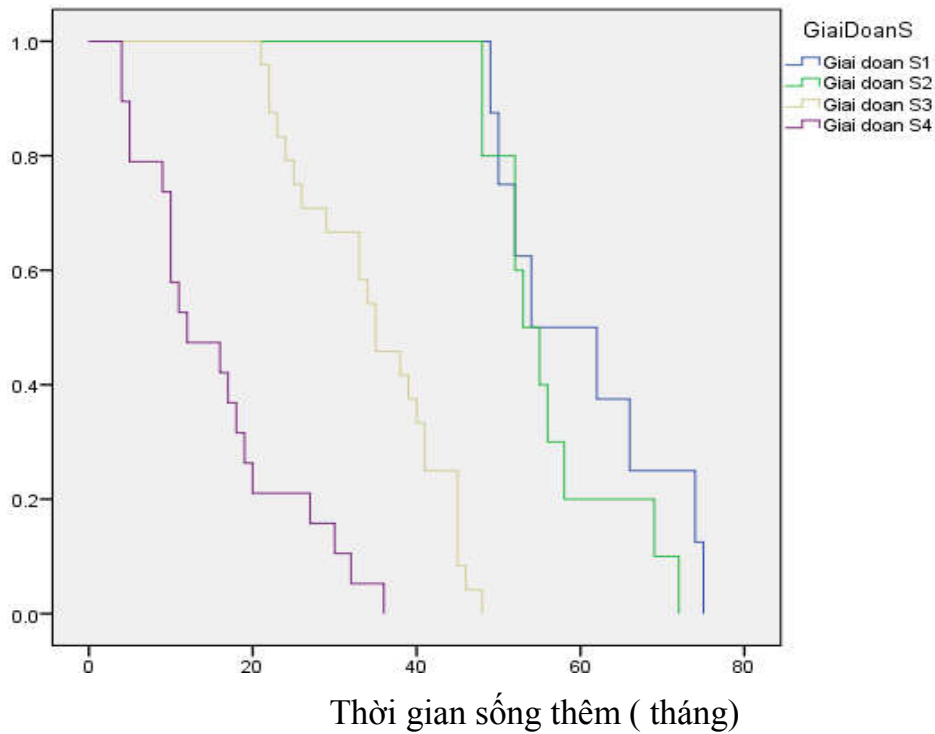


Biểu đồ 3.16. Liên quan giai đoạn N và thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp Kaplan - Meier của nhóm hạch N1 là 30,28 tháng, N2 là 19,67 tháng, N3 là 11,00 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,005$.

Bảng 3.28. Liên quan giai đoạn và thời gian sống thêm toàn bộ

	Trung bình	95% CI		Trung vị	95% CI		P
S1	60,25	52,93	67,57	54,00	40,14	67,86	$<0,001$
S2	56,30	51,25	61,35	53,00	48,35	57,65	
S3	34,79	31,22	38,37	35,00	29,02	40,98	
S4	15,53	11,12	19,93	12,00	3,47	20,53	
Tổng	35,66	30,88	40,44	35,00	28,30	41,70	



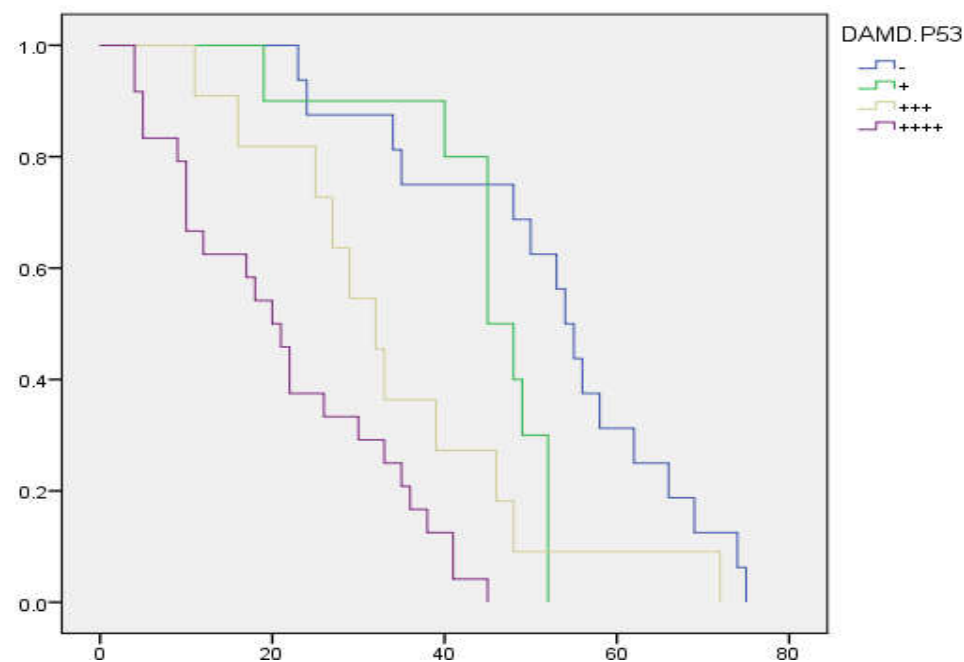
Biểu đồ 3.17. Liên quan giai đoạn và thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp Kaplan - Meier của giai đoạn S1 là 60,25 tháng, S2 là 56,30 tháng, S3 là 34,79 tháng, S4 là 15,53 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

3.2.3.3. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ dấu ấn phân tử

Bảng 3.29. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ P53

P53	Trung bình	95% CI		Trung vị	95% CI		P
Âm tính	52,25	44,32	60,17	54,00	50,08	57,92	< 0,001
+	44,70	38,60	50,80	45,00	38,80	51,20	
++	34,36	24,44	44,29	32,00	25,53	38,47	
+++	21,42	16,17	26,72	20,00	15,20	24,80	
Tổng	35,66	30,88	40,44	35,00	28,30	41,70	



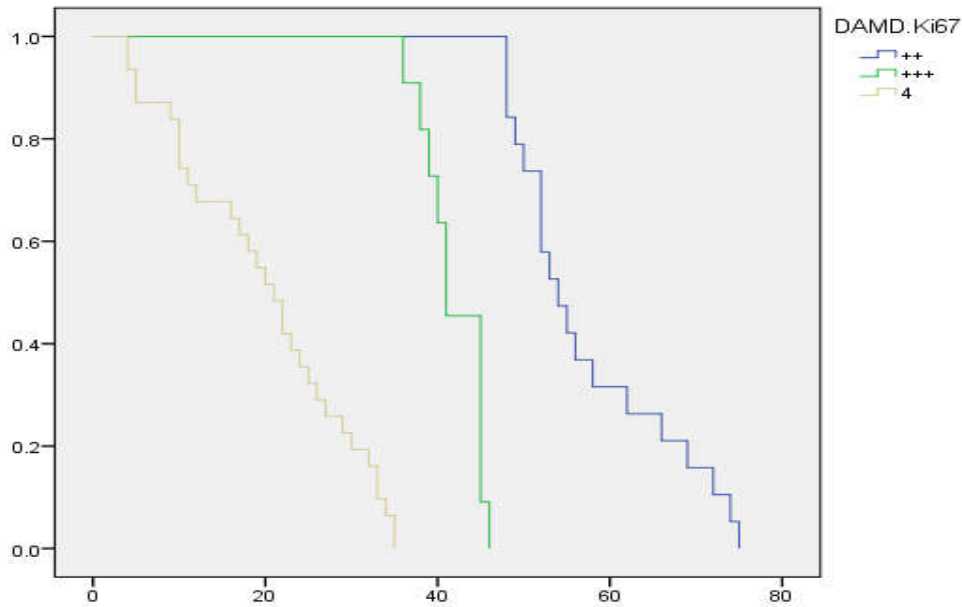
Thời gian sống thêm (tháng)

Biểu đồ 3.18. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ P53

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp Kaplan - Meier của bệnh nhân có P53 âm tính cao nhất 52,25 tháng, P53 (++++) là thấp nhất 21,42 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Bảng 3.30. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ Ki67

Ki67	Trung bình	95% CI		Trung vị	95% CI		P
+	57,53	53,36	61,69	54,00	49,73	58,27	<0,001
++	41,91	39,87	43,98	41,00	38,30	43,70	
+++	20,03	16,51	23,56	21,00	16,637	25,36	
Tổng	35,66	30,88	40,44	35,00	28,30	41,70	



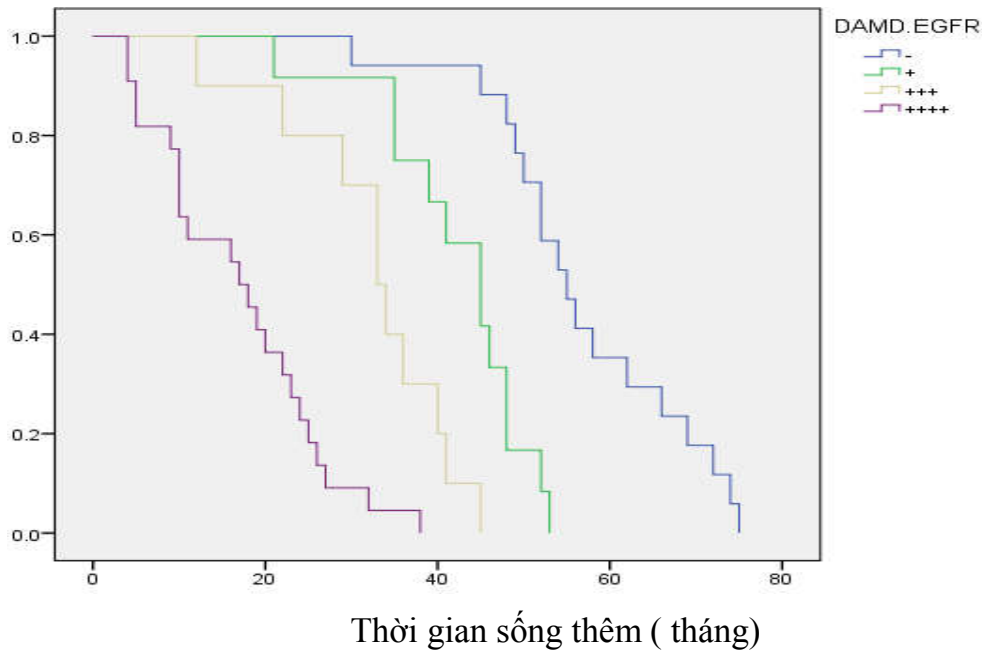
Thời gian sống thêm (tháng)

Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ Ki67

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp Kaplan - Meier của bệnh nhân có Ki67 + cao nhất 57,53 tháng, Ki67 (+++) là thấp nhất 20,03 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Bảng 3.31. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ EGFR

EGFR	Trung bình	95% CI		Trung vị	95% CI		P
Âm tính	56,88	51,28	62,48	55,00	49,62	60,38	< 0,001
+	42,33	37,29	47,38	45,00	38,31	51,70	
++	32,50	26,50	38,50	33,00	27,84	38,17	
+++	17,05	13,06	21,03	17,00	7,81	26,19	
Tổng	35,66	30,88	40,44	35,00	28,30	41,70	



Biểu đồ 3.20. Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ EGFR

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình tính theo phương pháp Kaplan - Meier của bệnh nhân có EGFR âm tính cao nhất 56,88 tháng, EGFR (+++) là thấp nhất 17,05 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Bảng 3.32. Phân tích hồi quy đa biến để xác định mối liên quan giữa T, N, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và thời gian sống thêm

Các biến độc lập	Thời gian sống thêm			p	R ²
	Coef (B)	95% CI			
Giai đoạn T T1+T2 / T3+T4	-0,56	-27,05	-15,58	<0,001	0,713
Hạch cổ Có Hạch/ Chưa có hạch	0,33	6,91	17,93	<0,001	
P53 Âm tính/ Dương tính	-0,25	-17,21	-4,38	0,001	

Nhận xét: $R^2 = 0,713$: Cho thấy đây là một mô hình tốt. Tức là dựa vào chẩn đoán giai đoạn T, sự xuất hiện hạch ở cổ (N) và sự xuất hiện Dấu ấn miễn dịch P53 chúng ta có thể tiên lượng chính xác tới 71,3% thời gian trung bình mà bệnh nhân có thể sống thêm; 28,7% còn lại bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác.

Cụ thể:

+ Trung bình thời gian sống thêm của bệnh nhân ở giai đoạn T1+T2 có thời gian nhiều hơn bệnh nhân giai đoạn T3+T4 là 0,56 lần (5,6%).

+ Trung bình thời gian sống thêm của bệnh nhân chưa có hạch cổ nhiều hơn bệnh nhân có hạch cổ là 0,33 lần (3,3%).

+ Trung bình thời gian sống thêm của bệnh nhân chưa xuất hiện dấu ấn miễn dịch P53 nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch P53 là 0,25 lần (2,5%).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. VỀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC VÀ CẮT LỚP VI TÍNH UNG THƯ HẠ HỌNG

4.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng

- Phân bố bệnh nhân theo khoảng tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trong độ tuổi từ 41 đến 60 tuổi có 48 trường hợp (78,7%). Người thấp nhất 28 tuổi, cao nhất 75 tuổi (Bảng 3.1). Trong nghiên cứu của các tác giả Juloori A, Koyfman SA, Geiger JL và các cộng sự bệnh nhân trong phạm vi tuổi từ 42 tuổi đến 74 tuổi, tuổi trung bình là 60 tuổi [16]. Tỷ lệ này phù hợp với các nghiên cứu của Xue – Ying Deng, Nguyễn Đình Phúc [4],[5]. Theo Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V và các cộng sự tỷ lệ tử vong gia tăng ở những bệnh nhân trên 70 tuổi [7]. Theo nhiều nghiên cứu khác, tỷ lệ mắc bệnh ở hai giới nam/nữ là 3/1. Phụ nữ mắc UT vùng sau hầu cao hơn nam giới liên quan đến thiếu dinh dưỡng (hội chứng Plummer-Vinson). Tiên lượng bệnh ở nữ thường tốt hơn. Tuổi mắc bệnh thường tăng ở lứa tuổi trên 40; hiếm gặp ở người trẻ dưới 30 tuổi. Kéo dài thời gian tiếp xúc với các tác nhân sinh ung sẽ thúc đẩy quá trình mất điều chỉnh tế bào bởi sự thay đổi gen ức chế sinh ung như P53; khuếch đại tiền gen như Cyclin D1 và làm tổn hại các yếu tố tự điều chỉnh như: yếu tố biến đổi phát triển TGF β và các thụ thể Retinoic acide. Bệnh nhân nam có 60 trường hợp chiếm 98,4%, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp là bệnh nhân nữ chiếm 1,6% (Biểu đồ 3.1), như vậy tỷ lệ nam/nữ là 60/1. Theo nghiên cứu của Lê Minh Kỳ [6], bệnh nhân nam chiếm 96,8% tỷ lệ này cũng tương tự như Xue – Ying Deng [4]. Theo Ravindra Uppaluri [63] tỷ lệ ung thư hạ họng khác nhau ở nam và nữ còn phụ

thuộc vào màu da, phụ nữ da đen bị nhiều hơn phụ nữ da trắng. Hơn nữa đàn ông sử dụng thuốc lá rượu – những yếu tố nguy cơ, nhiều hơn nên khả năng mắc bệnh cao hơn. Theo Bradley và cộng sự (2019) UTHH là không phổ biến trong thế giới phát triển; bệnh chủ yếu được chẩn đoán ở những người đàn ông hút thuốc lá và uống quá nhiều rượu và không phổ biến ở phụ nữ [64]. Tuy nhiên, các xu hướng gần đây trong thế giới phát triển cho thấy đã có sự gia tăng hàng năm về tỷ lệ phụ nữ mắc bệnh ung thư hạ họng. Ở Pháp, đã có một sự thay đổi đáng kể hàng năm về tỷ lệ mắc bệnh ung thư này - giảm ở nam giới và tăng nhiều hơn ở phụ nữ kể từ những năm 1980. Mỗi năm, ước tính 3.000 người ở Hoa Kỳ được chẩn đoán mắc bệnh ung thư hạ họng. Tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân UTHH thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố, đặc biệt là giai đoạn bệnh. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đối với tất cả các trường hợp UTHH là 33%. Nếu ung thư được phát hiện ở giai đoạn sớm, phát triển cục bộ, tỷ lệ sống sót thêm 5 năm của những bệnh nhân này là 53% (có khoảng 17% trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn này). Nếu ung thư đã lan đến các khu vực lân cận và /hoặc các hạch bạch huyết (giai đoạn II và III), tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 36% đến 39%. Nếu ung thư di căn xa, tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 24% (có khoảng 54% trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn này).

- Yếu tố nguy cơ:

Trong ung thư hạ họng số bệnh nhân có yếu tố nguy cơ 59/61 trường hợp chiếm 96,7%. Trong đó uống rượu kéo dài, hút thuốc kéo dài đơn thuần hoặc cả uống rượu và hút thuốc kéo dài chiếm đa số các yếu tố nguy cơ chiếm 72,1%. Bệnh nhân bị hội chứng trào ngược dạ dày gặp 24,6% (Bảng 3.2). Theo tác giả Juloori A, Koyfman SA, Geiger JL và các cộng sự bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá kéo dài hơn 10 năm là 65% [16]. Các tác giả Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V và các cộng sự trong nghiên cứu

của mình đã chỉ ra rằng bệnh nhân hầu họng hút thuốc hơn 20 năm có nguy cơ tử vong cao gấp 3 lần so với những người không hút thuốc [7]. Tác giả Ravindra Uppaluri đề cập đến liên quan giữa ung thư hạ họng với các viêm nhiễm mạn tính vùng hạ họng đặc biệt là hội chứng trào ngược dạ dày [63]. Ở các nước đang phát triển như tại Ấn Độ, Đài Loan và một số nước khác, tỷ lệ mắc UTHH tăng ở cả nam và nữ. Những quần thể này thường có thói quen của việc sử dụng thuốc lá ở độ tuổi sớm cả hút thuốc và nhai, uống rượu quá mức, cùng với việc nhai hạt cau trong ăn trầu. Nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng hạt cau có chứa chất gây ung thư độc lập. Sự kết hợp giữa thuốc lá và rượu có tác động cấp số nhân lên trong việc tăng nguy cơ UTHH, trong khi sự liên quan của hạt cau vẫn còn cần được chứng minh thêm. Việc giảm hút thuốc và uống rượu đã có tác động tích cực trong việc giảm số lượng mắc UTHH và các ung thư đầu cổ khác [64].

- Lý do vào viện:

Ung thư hạ họng với các biểu hiện như rối loạn về nuốt như: Cảm giác nuốt vướng, nuốt vướng. Khi khối u khá lớn gây vướng với các thức ăn đặc kèm nuốt đau. Khi đã lan vào nội mạc thanh quản mới gây ra khàn tiếng hoặc khó thở. Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân đến khám là do rối loạn nuốt. Rối loạn về nuốt, nuốt vướng chúng tôi gặp 23 trường hợp chiếm 37,7%. Có 27 bệnh nhân đến khám vì lý do nuốt vướng khàn tiếng và khó thở, đây là các trường hợp khối u đã lan từ hạ họng vào thanh quản chiếm 44,3% trên tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu, trong đó 14 trường hợp rối loạn nuốt có khàn tiếng chiếm 23,0%, có 13 trường hợp rối loạn nuốt có khó thở thanh quản đây là những trường hợp di căn từ hạ họng đến thanh quản cố định ½ dây thanh và khối u to làm bệnh nhân khó thở chiếm 21,3%. Lý do vào viện do phát hiện có hạch cổ gặp 6 trường hợp là những trường hợp hạch cổ ở giai đoạn N2 chiếm 9,8%. Gặp 5 trường hợp đau lan lên tai chiếm 8,2%.

Gây sút ít khi là lý do đưa bệnh nhân đến khám, do bệnh nhân không có thông tin đầy đủ về bệnh (Biểu 3.2).

- Thời gian xuất hiện bệnh:

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân đến khám bệnh đa số trong thời gian từ 3 tháng đến 6 tháng kể từ khi mắc bệnh có 33 bệnh nhân với tỷ lệ là 54,1%. Có 11 bệnh nhân đến khám có thời gian từ khi xuất hiện bệnh < 3 tháng chiếm tỷ lệ là 18,0%. Bệnh nhân đến sau 6 tháng có 17 bệnh nhân chiếm tỷ lệ là 27,9% (Biểu đồ 3.2). Theo tác giả Trần Hữu Tuân là 60% bệnh nhân đến khám khi đã hơn 6 tháng kể từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên [65]. Tỷ lệ này ở Nguyễn Đình Phúc và cộng sự là 12,9 % [5].

Theo Graboyes EM, Kompelli AR, Neskey DM và các cộng sự thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng bệnh đến khi điều trị, thời gian chẩn đoán đến khi bắt đầu điều trị, thời gian từ khi phẫu thuật đến khi bắt đầu xạ trị sau phẫu thuật, thời gian từ khi phẫu thuật đến khi kết thúc xạ trị sau phẫu thuật có liên quan đến sự sống còn của người bệnh UTHH. Các tác giả đã tìm thấy mối liên quan giữa thời gian chẩn đoán đến khi bắt đầu điều trị dài hơn và khả năng sống kém hơn. Thời gian từ khi phẫu thuật đến khi kết thúc xạ trị sau phẫu thuật kéo dài tương quan với khả năng sống kém hơn [9].

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng ung thư hạ họng

- Triệu chứng cơ năng ung thư hạ họng

Nghiên cứu 61 bệnh nhân ung thư hạ họng chúng tôi thấy 100% bệnh nhân có rối loạn nuốt ở các mức độ khác nhau, tỷ lệ này cũng tương đương tác giả Lê Minh Kỳ là 100% [24], Đình Phúc và cộng sự là 100% [5], và tương đồng với nghiên cứu của Ravindra là 100% [63], Paul là 99% [66], rối loạn nuốt là triệu chứng có sớm, giai đoạn đầu thường nhẹ và không liên tục, bệnh nhân dễ bỏ qua. Rối loạn nuốt tiến triển tăng dần, luôn xuất hiện. Triệu

chúng nuốt vướng đơn thuần gặp 9 trường hợp chiếm là 23,0%. Nuốt vướng có nuốt đau hoặc sặc gặp 20 trường hợp chiếm là 32,8%, trong đó chúng tôi gặp 2 trường hợp nuốt vướng nuốt đau có nghẹn là những trường hợp khối u có đường kính > 4 cm, gặp 1 trường hợp nuốt vướng có nuốt sặc. Trong nghiên cứu chúng tôi gặp 14 trường hợp nuốt vướng có kèm khàn tiếng chiếm là (23,0%). Nuốt vướng có kèm khó thở cùng gặp 13 trường hợp chiếm là 21,3%. Trong nghiên cứu gặp 5 trường hợp đau lan lên tai chiếm là 8,2%. (Bảng 3.5).

Các triệu chứng lâm sàng đầu tiên thường gặp nhất là nuốt khó một bên hoặc cảm giác khó chịu ở một bên họng, đặc biệt khi nuốt nước bọt. Sau vài tuần hoặc vài tháng, cảm giác nuốt ngày càng tăng dần [19].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khàn tiếng gặp 14 trường hợp chiếm 23,0%, thấp hơn của Paullà là 30% [66], Lê Minh Kỳ là 35,5% [6], Ravindra là 35,6% [63]. Triệu chứng khó thở gặp 21,3%, cao hơn nghiên cứu của Ravindra là 11,8% [63], các nghiên cứu khác: Paul là 14% [66], Lê Minh Kỳ là 14,5% [24].

- Triệu chứng đau lan lên tai gặp 5 bệnh nhân (chiếm 8,2%) liên quan đến dây thần kinh tai lớn (dây Arnold) tương đương tác giả Lê Minh Kỳ là 8,1% [24], Paul là 9% [66], thấp hơn Ravindra là 17,5% [63].

- Triệu chứng thực thể của UTHH qua nội soi Panendoscope

+ Vị trí xuất phát điểm của khối u hạ họng

Có 55 trường hợp u xuất phát ở xoang lê (90,1%). Có 4 trường hợp xuất phát từ sau nhẫn phễu (6,6%). Khối u xuất phát thành sau hạ họng gặp 2 chiếm là 3,3% (Biểu đồ 3.4). Theo Trần Minh Trường, Huỳnh Kim Hồng Vân tỷ lệ vị trí xuất phát là xoang lê 84,7% sau nhẫn phễu 11,5%, thành sau họng 3,8% [26]. Petersen JF, Timmermans AJ, Van Dijk BAC và các cộng sự đưa ra kết quả UTHH xuất phát từ xoang lê chiếm từ 65% đến 85%, có từ

10% đến 20% UTHH phát sinh từ thành sau họng và từ 5% đến 15% UTHH từ sau nhân phễu [3].

+ *Vị trí xuất của khối u xoang lê*

U xuất phát ở thành trong và xuất phát ở đáy 50/55 (90,9%). U xuất phát ở thành trong là 39/55 (70,9%), khối u xuất phát từ đáy có 11 trường hợp chiếm 20,0% (Bảng 3.7). U xuất phát từ thành ngoài có 5 trường hợp (9,1%). Theo tác giả Lê Minh Kỳ [24], u hạ họng xuất phát từ thành trong xoang lê, đáy xoang lê, thành ngoài xoang lê lần lượt có tỷ lệ là 54,4%, 38,6% và 7%, kết quả này cũng phù hợp nghiên cứu của Seungwon Kim [67].

- Tổn thương dạng sùi đơn thuần 40 trường hợp (65,6%). Tổn thương dạng sùi loét gặp 13 trường hợp (21,3%). Tổn thương sùi loét hoại tử gặp 7 trường hợp (11,5%). Tổn thương dạng loét thâm nhiễm gặp 1 trường hợp chiếm 1,6% (Biểu đồ 3.5).

4.1.3. Về tổn thương hình ảnh chụp cắt lớp vi tính

Trong nghiên cứu của Hermans R và cộng sự (1999), nhằm xác định giá trị của chụp CLVT trên 103 bệnh nhân ung thư biểu mô vảy hạ họng, cho thấy CLVT có ý nghĩa tương quan đáng kể với tỷ lệ tái phát tại chỗ ($p < 0,001$) giống như vai trò của sự xâm lấn dây thanh hay sụn nhân. Kết quả nghiên cứu cho thấy khối lượng khối u là yếu tố tiên đoán độc lập mạnh nhất về khả năng thất bại trong việc cắt bỏ khối u tại chỗ ($p < 0,01$). Các tác giả cho rằng các thông số khối u được xác định bằng CLVT là những yếu tố tiên đoán mạnh mẽ kết quả điều trị tại chỗ bằng phẫu thuật và điều trị u bằng xạ trị [68]. Deng XY và cộng sự (2009) cho biết kết quả nghiên cứu phân tích hồi cứu hình ảnh chụp CLVT của 65 bệnh nhân ung thư biểu mô vùng hạ họng được điều trị tại Trung tâm Ung thư Đại học Sun Yat-sen từ tháng 8 năm 2000 đến tháng 9 năm 2008 như sau: Có 58 bệnh nhân nam và 2 bệnh nhân nữ, với độ tuổi trung bình là 55 tuổi. Kết quả chụp cho thấy xâm nhập xoang lê là 100%,

xâm nhập sụn nhẵn 80%, xâm nhập dây thanh 60% và màng mềm 72% [4]. Nghiên cứu của Wu Z và cộng sự (2014) về giá trị của CLVT và cộng hưởng từ ở 186 bệnh nhân ung thư hạ họng được xác nhận về mô bệnh học từ tháng 8 năm 2000 đến tháng 12 năm 2010 được phân tích hồi cứu, sử dụng test χ^2 (2) và hồi quy đa biến để phân tích sự xâm nhập tại chỗ và sự lan rộng trong khu vực và để xác định mối liên quan của chúng. Kết quả cho thấy: Trong số 186 bệnh nhân, chỉ có 01 trường hợp xâm lấn vùng hạ họng không xâm lấn nền sọ. Tỷ lệ di căn hạch vùng là 79%, không có mối liên quan giữa giai đoạn T và hạch lympho ($P = 0,1$). Vị trí u nguyên phát, sự di căn hạch cổ hai bên và kích thước hạch cổ góp phần đáng kể cho sự xuất hiện của di căn hạch vùng hạ họng [69].

Ung thư biểu mô vảy là một trong những khối u ác tính phổ biến nhất ở vùng hạ họng. Đánh giá mức độ lan rộng của u và tình trạng di căn hạch có ảnh hưởng thiết yếu đến quyết định điều trị ung thư biểu mô vảy và mức độ xâm lấn, lan rộng của u được xác định dựa trên hình ảnh của CLVT ngày càng được xem là có ý nghĩa quan trọng nhất trong tiên lượng đối với sự tái phát cục bộ [70]. Mức độ xâm lấn và lan rộng của u sẽ có thể đo chính xác phụ thuộc nếu chất lượng hình ảnh của phim CLVT tốt. Tuy nhiên, việc đánh giá tình trạng lan rộng và thể tích của ung thư biểu mô vảy hạ họng không thể đánh giá chính xác bằng phương pháp chụp CLVT thông thường [71],[72]. Đôi khi, vì khối u quá nhỏ để tìm, cơ hội điều trị tốt nhất là bỏ qua. Do vậy, làm thế nào để cải thiện chất lượng hình ảnh CLVT luôn luôn là một vấn đề. Sự hiện diện của hạch lympho di căn có nghĩa là tiên lượng xấu của bệnh. Hai phương pháp chụp ảnh được sử dụng phổ biến nhất là chụp CLVT và chụp cộng hưởng từ (CHTI) cho phép phát hiện các hạch mở rộng có hoại tử và lan truyền bên ngoài [68], nhưng không có phương pháp nào có thể phân biệt chính xác hạch di căn với hạch mở rộng do quá sản phản ứng với

khối u [4]. Với sự xuất hiện của CLVT quang phổ (speCLVTrum CLVT), có thể giải quyết được. CLVT quang phổ có độ phân giải mô mềm cao hơn và tỷ lệ tương phản cao hơn so với CLVT đa hình thông thường [69]. Quyết định điều trị trong những trường hợp ung thư biểu mô vảy hầu họng được dựa trên giai đoạn và phân loại khối u cũng như các điều kiện chung của bệnh nhân. Giai đoạn khối u theo truyền thống được xác định bởi phân loại TNM, theo vị trí, sự lan rộng tại vùng của bệnh, tính chất di động của dây thanh và tình trạng di căn hạch. Trong thực hành lâm sàng, một số nghiên cứu báo cáo rằng khối lượng của khối u là yếu tố tiên đoán mạnh mẽ hơn của sự tái phát tại chỗ [68],[70],[73]. Tuy nhiên, việc đưa CLVT đa dãy có sự tiên bộ rất ít trong việc giải thích hình ảnh của u [74] và khối lượng khối u vẫn còn bị đánh giá quá cao do chụp CLVT và CHT, dẫn đến điều trị quá mức ở một số bệnh nhân (cắt thanh quản toàn bộ) [75]. Nhiều nghiên cứu cho thấy khi so sánh kết quả chẩn đoán hình ảnh trên CLVT với phân loại T của mô bệnh học, phân đoạn T được tìm thấy trên CLVT có độ chính xác 82,6%. Nhiều nghiên cứu cũng đồng ý rằng CLVT là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn có độ chính xác và độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu tương đối thấp hơn do tăng dương tính giả. Hình ảnh CLVT có thể hữu ích trong việc hướng dẫn lựa chọn phương pháp phẫu thuật, điều có thể ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

- *Đánh giá sự xâm lấn tại hạ họng* : Kết quả tổn thương lâm sàng và hình ảnh chụp CLVT vị trí xâm lấn thường gặp là xoang lê, nếp phễu thanh thiệt, khoảng cạnh thanh môn, thanh thiệt. Tổn thương xoang lê có 55 trường hợp chiếm 90,2% trong số bệnh nhân nghiên cứu. Vùng sau nhân phễu CLVT phát hiện có 4 trường hợp tổn thương, kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Lê Minh Kỳ , Xue – Ying Deng. Đây là vùng phần mềm niêm mạc dễ bị phù nề, ứ đọng dịch, xơ hóa, che lấp, đè đẩy. Wenig và cộng sự, Becker và cộng sự chỉ

ra trong nghiên cứu của mình độ chính xác là 80 – 85%, $p < 0,005$. Thành sau họng, CLVT phát hiện có 2 trường hợp phát hiện có tổn thương (Bảng 3.9).

- *Xâm lấn tại vùng thanh quản*: Thượng thanh môn: Có 33 trường hợp tổn thương xâm lấn thượng thanh môn cho tần suất 54,1%. Tổn thương xâm lấn tới băng thanh thất có 24 trường hợp. Có 2 trường hợp thể sùi xâm lấn, đè đẩy vào băng thanh thất, rất khó để đánh giá các thành phần bị che lấp. Trong những trường hợp này CLVT có vai trò rất lớn trong việc phát hiện tổn thương. Trong nghiên cứu của chúng tôi tổn thương xâm lấn sụn thanh thiệt có 33 trường hợp. Tiền đình thanh quản có 6 trường hợp được phát hiện có tổn thương trên CLVT. Tại thanh môn có 18 trường hợp tổn thương xâm lấn thanh môn. Khoảng cạnh thanh môn có tổn thương xâm lấn ghi nhận 34 trường hợp (55,7%), kết quả này của Xue – Ying Deng 87,2% và Lê Minh Kỳ 98%. Theo Becker và cộng sự khối u ở giai đoạn T3, T4 có phù nề ứ đọng dịch ở vị trí này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 14 trường hợp bị xâm lấn dây thanh, kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Minh Kỳ, Xue – Ying Deng. với triệu chứng khàn tiếng trên lâm sàng ta thấy có sự phù hợp với 14 trường hợp khàn tiếng trên lâm sàng. Tại mép trước có 4 trường hợp, vị trí này thường gây khàn tiếng sớm. Khi khối u to nó sẽ xâm lấn, đè đẩy thanh quản, vì vậy khi khám lâm sàng bằng nội soi chúng ta rất khó đánh giá hết được. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 bệnh nhân có tổn thương lan tới hạ thanh môn; có 28 trường hợp bị xâm lấn sụn thanh quản; sụn phễu và đây là vị trí dễ quan sát. Kết quả này của Lê Minh Kỳ 100% khi nghiên cứu 61 bệnh nhân ở giai đoạn T3, T4, Ranvindra 95%. Vùng giáp ranh, tại các vị trí nếp phễu thanh thiệt, có 55/61 trường hợp đánh giá có xâm lấn, 6 trường hợp không bị xâm lấn do u ở giai đoạn T1. Vị trí này là ranh giới giữa thanh quản và hạ họng, hơn nữa hầu hết u lại xuất phát từ xoang lê, nên vùng này có tỷ lệ u xâm lấn cao nhất (Bảng 3.10).

- **Xâm lấn tại lan tràn ngoài vùng thanh quản – hạ họng:** Thành bên họng miệng có 1/61 trường hợp, cả lâm sàng và CLVT cho kết quả như nhau. Đây là vị trí dễ đánh giá trên lâm sàng, khi u ở vị trí này bệnh nhân đã ở giai đoạn muộn T4, rất khó cho điều trị và tiên lượng bệnh rất nặng. Đáy lưỡi có 4/61 cả lâm sàng và CLVT cho kết quả như nhau. Khoảng trước thanh thiệt (hố lưỡi thanh thiệt) có 5/61 ca tổn thương đây là vị trí dễ đánh giá trên CLVT và đánh giá chính xác (Bảng 3.11).

- **Đánh giá xâm lấn lan rộng vùng cổ và vùng thực quản:** Trong nghiên cứu này, tại thực quản phát hiện 8 trường hợp; đây là vùng khó phát hiện trên lâm sàng. Trong những trường hợp này CLVT có vai trò rất lớn trong việc phát hiện tổn thương kết quả tương đương của Xue – Ying Deng và của Lê Minh Kỳ với $p < 0,05$. Khối u lan tới khí quản 1 trường hợp, sụn giáp 1 trường hợp đây là vùng khó phát hiện trên lâm sàng. Kết quả của CLVT cho ta thấy vai trò quan trọng trong đánh giá tổn thương ở vùng này với độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác đạt từ 100%. Kết quả này tương tự như của Lê Minh Kỳ 100%, Ranvindra 95%. Tuyến giáp, khoảng trước sống, không ghi nhận trường hợp nào trong nghiên cứu này trên cả lâm sàng và CLVT. Các vị trí đó khi đánh giá thì bệnh nhân đã ở giai đoạn muộn (Bảng 3.11).

- **Số vị trí lan tràn:** U ở vị trí xuất phát điểm chỉ có 9 bệnh nhân (14,75%). Có tới 85,25% bệnh nhân đã tổn thương lan rộng hơn một vị trí giải phẫu ngoài hạ họng. Tỷ lệ này là 13,10% và 86,90% của tác giả Nguyễn Đình Phúc. Trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư lan rộng ra 1 vị trí gặp nhiều nhất 25 bệnh nhân (40,98%), ung thư lan rộng ra 2 vị trí có 21 bệnh nhân (34,43%), lan rộng ra 3 vị trí có 5 bệnh nhân (8,20%), ung thư lan rộng ra 4 vị trí có 1 bệnh nhân (1,64%). Không gặp tổn thương sau nhân phễu đơn độc (Bảng 3.12).

- *Phân độ T*: Theo Shang-Wen Chen và cộng sự (2006) [76] nghiên cứu về giá trị của CLVT trong xác định giai đoạn T và thể tích u với tiên lượng bệnh đã cho thấy chúng có mối liên quan chặt chẽ. Các tác giả thấy với thời gian theo dõi trung bình là 38 tháng, tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 83% cho bệnh nhân mắc bệnh T1 đến T2, 46% cho những người mắc bệnh T3 và 46% cho những người mắc bệnh T3 và 40% cho những người mắc bệnh T4 ($P = 0,01$). Đối với những bệnh nhân mắc bệnh T3 đến T4, chỉ số LRFS 5 năm là 70% đối với những người có khối u dưới 40 mL và 24% khi thể tích là 40 mL hoặc lớn hơn ($P = 0,0005$). Các tác giả kết luận thể tích khối u dựa trên CT là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về kết quả điều trị UTHH bằng xạ trị; những bệnh nhân có thể tích khối u dưới 40 mL, nên được xem xét để bảo tồn thanh quản [76]. Bệnh nhân ở giai đoạn T1,T2 có 28/61 (45,9%),giai đoạn T3, T4 có 33 bệnh nhân chiếm 54,1% (Bảng 3.13). Trong nghiên cứu của tác giả Juloori A, Koyfman SA, Geiger JL và các cộng sự bệnh nhân ở giai đoạn III hoặc IV chiếm 46%, bệnh nhân có khối u T1, T2 chiếm 54% [16]. Khi đánh giá kết quả lâm sàng nội soi và CLVT thấy khối u giai đoạn T3 có 25 trường hợp (41,0%). T2 có 19 trường hợp (31,2%). Giai đoạn T1 có 9 trường hợp (14,8%). Có 8 trường hợp giai đoạn T4 (13,12%). Theo Petersen JF, Timmermans AJ, Van Dijk BAC và các cộng sự 75% bệnh nhân UTHH được phát hiện ở giai đoạn III hoặc IV. Các tác giả chỉ rõ tỷ lệ bệnh nhân ung thư sống trên 5 năm là 34% [3]. Theo nghiên cứu của tác giả Lê Minh Kỳ và cộng sự T1 ghi nhận 05 trường hợp (8,06%), T2 đánh giá 16 trường hợp (26,23%). T3 có 33 trường hợp (53,23%). T4 có 08 trường hợp, giai đoạn T4 là 12,90%. Theo Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V và các cộng sự giai đoạn chẩn đoán được xem là yếu tố chính quyết định sự sống còn của UTHH. Nguy cơ tử vong cao gấp 2 đến 3 lần ở những bệnh nhân giai đoạn III hoặc IV với bệnh nhân ở giai đoạn I [7].

- **Hạch cổ:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạch cổ cũng là triệu chứng thường gặp, có 31 bệnh có hạch cổ (50,82%) kết quả này nghiên cứu của Lê Minh Kỳ và cộng sự 43,3% [24], Nguyễn Đình Phúc và cộng sự 43,4% [5], và nghiên cứu của Ravindra 45,1% [63]. Theo tác giả Nguyễn Đình Phúc và cộng sự nếu so với ung thư thanh quản tỷ lệ xuất hiện hạch cổ cao hơn [77], do vùng hạ họng là vùng giầy bạch huyết và ít bị rào cản như trong ung thư thanh quản nên khả năng di căn hạch cao. Vì vậy trong điều trị ung thư hạ họng điều trị hạch cổ chiếm một vị trí quan trọng.

Nghiên cứu có tới 31 trường hợp bệnh nhân có di căn hạch cổ trong đó 18 ở giai đoạn N1 chiếm 58,1% cao hơn Lê Minh Kỳ 40,3%. Hạch giai đoạn N2 có 12 trường hợp chiếm 38,7% . Có 1 trường hợp hạch có đường kính lớn nhất > 6 cm chiếm 3,2%.

Nhóm cùng bên gặp 25 trường hợp chiếm 80,6%. Hạch đối bên gặp 2 trường hợp chiếm 6,5%. Hạch 2 bên gặp 4 trường hợp chiếm 12,9%.

Có 1 nhóm hạch gặp 18 trường hợp chiếm 58,1%, trong đó hạch nhóm III gặp 10 trường hợp chiếm 32,3%. Hạch nhóm II gặp 6 trường hợp chiếm 19,4%. Hạch nhóm I gặp 2 trường hợp chiếm 6,5%. Có 13 trường hợp gặp nhiều hơn 1 nhóm hạch trong đó hạch nhóm II và III là gặp nhiều nhất 8 trường hợp chiếm 25,8%. Trường hợp bệnh nhân có 2 nhóm hạch nhóm I,II và bệnh nhân có 3 nhóm I,II,III gặp 2 bệnh nhân mỗi nhóm chiếm 6,5%. Trong nghiên cứu chúng tôi gặp 1 trường hợp bệnh nhân có hạch nhóm II,III, IV chiếm 3,2% (Bảng 3.14, Bảng 3.15, và Bảng 3.16).

- **Di căn xa (M):** Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 1 trường hợp di căn phổi. Trường hợp bệnh nhân di căn phổi được phát hiện qua tái tái khám sau 9 tháng điều trị bệnh nhân đến viện với triệu chứng ho, tức ngực. Trước đó bệnh nhân được chẩn đoán ung thư hạ họng giai đoạn IVa. Được phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ hạ họng thanh quản toàn phần.

- **Giai đoạn bệnh:** Bệnh nhân ở giai đoạn III, IV 43/61 (70,5%). Giai đoạn sớm nhất S1 rất ít 8/61 (13,1%). Giai đoạn S2 gặp 10/61 (16,4%). Giai đoạn S3 gặp 24/61 (39,3%). Giai đoạn S4 gặp 19/61 (31,2%). Giai đoạn S1, S2 của chúng tôi (29,5%) cao hơn của Lê Minh Kỳ 25,9% và Nguyễn Đình Phúc 1,7%, nhưng giai đoạn S3, S4 lại thấp hơn 70,5%, so với 74,1% Lê Minh Kỳ và Nguyễn Đình Phúc 98,3%. Lý giải điều này là do bệnh nhân đến khám sớm hơn, các phương tiện chẩn đoán hiện đại hơn (Biểu đồ 3.9).

4.2. Tỷ lệ typ mô bệnh học, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và mối liên quan với kết quả điều trị của ung thư hạ họng

4.2.1. Đặc điểm mô bệnh học ung thư hạ họng

Trong các phương pháp chẩn đoán ung thư nói chung, chẩn đoán UTHH nói riêng, bộ ba chẩn đoán (Trépied diagnostic) gồm chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán nội soi và chẩn đoán mô bệnh học thì chẩn đoán mô bệnh học được coi có ý nghĩa tiêu chuẩn vàng. Chính vì vậy, chẩn đoán mô bệnh học luôn được các nhà ung thư học quan tâm bởi nó không chỉ mang ý nghĩa chẩn đoán quyết định mà còn giúp đánh giá tiên lượng bệnh, lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp. Vì những lý do trên, từ lâu đã có nhiều phân loại mô bệnh học các UTHH được công bố trên y văn, chỉ tính riêng TCYTTG cũng đã có tới 4 lần phân loại vào các năm 1978, 1998, 2005 và lần gần đây nhất là vào năm 2017; mỗi lần phân loại sau lại tỏ rõ sự ưu việt so với các lần phân loại trước đó cả về tiêu chuẩn chẩn đoán, bản chất và sự hiểu biết ngày càng sâu của y học về các ung thư này. Để cập nhật với kiến thức của y học trên thế giới, trong nghiên cứu này chúng tôi đã áp dụng bảng phân loại mô bệnh học cập nhật 2017 của TCYTTG hiện đã được áp dụng rộng rãi trên phạm vi toàn cầu [31].

Về đặc điểm mô bệnh học, typ ung thư biểu mô vảy có thể biểu hiện dưới nhiều hình thái khác nhau, tuy nhiên hầu hết các ung thư biểu mô vảy

thể hiện là một u biểu mô ác tính cho thấy có biệt hóa sừng và cầu nối gian bào đây là typ theo phân loại mới nhất xếp vào thứ typ ung thư biểu mô vảy truyền thống. Tùy vào mức độ biệt hóa có thể chia typ ung thư này thành các mức độ biệt hóa cao, biệt hóa vừa và kém biệt hóa. Nhìn tổng thể về hình thái, mô u gồm các tế bào hình tròn, đa diện, xếp thành các đám đặc, thể hiện có cầu nối gian bào. Bào tương hẹp nhưng dễ nhận, thường ưa toan. Nhân tế bào to nhỏ không đều, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân to, rõ. Mô đệm thường có phản ứng xơ hóa. UTBMV không sừng hóa (tế bào trụ, chuyển tiếp) có đặc trưng bởi mẫu cấu trúc dạng ruy băng, thường xâm nhập mô đệm. Tuy nhiên, đôi khi đánh giá xâm nhập khó khăn do những ổ tế bào u nhỏ. Trong nghiên cứu này, với 61 trường hợp UTHH, chúng tôi gặp chủ yếu là ung thư biểu mô vảy truyền thống (với 95,2%), các thứ typ khác theo như trong phân loại của Tổ chức y tế thế giới thì ít gặp và đặc biệt chúng tôi không gặp trường hợp nào là ung thư biểu mô vảy typ tế bào hình thoi. Do việc sử dụng phân loại cập nhật của TCYTTG năm 2017 nên chúng tôi không có dữ liệu tương tự để so sánh. Tuy nhiên, nếu phiên ngang một cách tương đối, chúng tôi thấy rằng kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.18) cũng tương tự như kết quả phân loại mô bệnh học UTTQ của một số tác giả khác. Theo tác giả Nguyễn Thanh Tùng và cộng sự (2009), tất cả các trường hợp UTTQ đều là ung thư biểu mô vảy, trong đó tỷ lệ ung thư biểu mô vảy biệt hóa có cầu sừng chiếm nhiều nhất với 71% [78]. Kết quả nguyên cứu của Tống Xuân Thắng (2013) về 34 trường hợp UTTQ cũng cho thấy typ ung thư biểu mô vảy chiếm 100% [79]. Kết quả định typ mô bệnh học các trường hợp UTTQ của Tanadech Dechaphunkul cũng cho thấy typ ung thư biểu mô vảy chiếm từ >96% đến gần 99% [80]. Kết quả nghiên cứu của Victor Wünsch Filho (2004) trong tổng số 129 bệnh nhân UTTQ được định typ mô bệnh học có 121 trường hợp ung thư biểu mô vảy (93,7%), 0,8% là typ ung thư dạng mụn

com, 0,8% ung thư biểu mô tuyến và cũng có 0,8% ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, có 4 trường hợp được xác định là ung thư thanh quản – hạ họng [81]. Như vậy, có thể khẳng định rằng typ ung thư biểu mô vảy là typ mô học chiếm >90% các ung thư biểu mô của ung thư hạ họng.

4.2.2. Về sự bộc lộ các dấu ấn P53, Ki67 và EGFR ung thư hạ họng

Trong số các ung thư biểu mô tế bào vảy có xuất phát nguồn từ hạ họng, thanh quản hay đường tiêu hóa trên, việc kiểm soát những ung thư biểu mô tế bào vảy này vẫn là một trong những chủ đề gây tranh cãi nhiều nhất, do tỷ lệ sống thêm ngắn và có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng [82]. Hiện đã có rất nhiều nghiên cứu về nguyên nhân (chủ yếu liên quan lạm dụng rượu và thuốc lá), bệnh sinh, typ mô bệnh học và các dấu ấn sinh học, trong đó có những nhóm yếu tố được quan tâm nhiều bao gồm đột biến gen P53, mức độ bộc lộ dấu ấn tăng sinh tế bào (Ki67) và tình trạng đột biến gen EGFR.

Gen p53 hoạt động dựa trên hoạt động của nhiều gen khác nhau và các sản phẩm gen của nó nhằm đáp ứng lại các tín hiệu stress đa dạng bao gồm chết tế bào theo chương trình, sự lão hóa tế bào, hay sự ngừng chu kỳ tế bào. Các gen điều hòa p53 cũng sản xuất ra các protein truyền tải các tín hiệu stress này đến các tế bào lân cận, ngăn cản hoặc sửa chữa các DNA bị sai hỏng và tạo ra vòng đáp ứng ngược giúp tăng cường hay làm giảm hoạt tính của p53. Gen p53 là một gen đè nén u, nằm ở cánh tay ngắn nhiễm sắc thể số 17 (ký hiệu u 17p13). 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 apoptosis, nó có trách nhiệm tổng hợp một protein thuộc nhân có trọng lượng phân tử 53kd. Protein này đảm nhiệm nhiều chức năng, trong đó quan trọng nhất là chức năng làm ngừng quá trình phân bào lại đối với những tế bào có bộ gen bất thường đi vào trong quá trình phân chia (những tế bào có bộ genome bình thường không bị chặn lại khi tiến hành phân bào). Protein này

còn có nhiệm vụ sửa chữa những khiếm khuyết của bộ gen. Nếu bộ gen hư hỏng đã được sửa chữa thì tế bào sẽ tiếp tục quá trình phân bào bình thường còn nếu sự sửa chữa không đạt được, các gen bất thường không thể sửa chữa thì sẽ thúc đẩy tế bào ngừng phân chia và đi vào quá trình chết theo chương trình. Lượng protein do gen p53 bình thường sản xuất ra là vô cùng nhỏ và chúng ta không thể phát hiện ra chúng bằng các xét nghiệm sinh hóa hay hóa mô miễn dịch và vì vậy, khi nhuộm protein này ở các tế bào bình thường sẽ thấy hiện tượng âm tính. Tuy nhiên, người ta cho rằng trong những trường hợp ung thư thì chính bản thân gen p53 đã bị biến đổi và sẽ sản sinh ra protein bất thường (do cấu trúc của gen p53 bị thay đổi) và những protein do chúng sản xuất ra không còn chức năng sửa chữa, ngăn chặn những tế bào có bộ genome bất thường phân bào nữa. Mặt khác, các gen này vẫn duy trì nhiệm vụ sửa chữa gen lỗi trong quá trình phân bào nên khi những protein “lỗi” này không thể đảm nhiệm nhiệm vụ sửa chữa và các tế bào bất thường vẫn cứ tiếp tục phân chia. Do vậy, gen p53 vẫn cứ tiếp tục sản xuất ra các protein của nó. Sự sản xuất liên tục như vậy sẽ tạo ra một lượng lớn protein p53 trong nhân của tế bào và nhờ vậy mà chúng ta có thể phát hiện ra chúng (cũng còn một nguyên do khác cho việc dễ dàng phát hiện chúng là người ta thấy rằng các protein của những gen p53 bị biến đổi thì có thời gian bán hủy dài hơn nhiều so với protein p53 bình thường). 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. 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 ung thư vì sự thay đổi p53 diễn ra ở >50% số ung thư ở người [83],[84]. Các nghiên cứu về đột biến gen trong ung thư đều cho rằng sự đột biến gen p53 là nguyên nhân của

ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ (typ ung thư chiếm tới 80-90% các ung thư vùng đầu cổ) [85]. Người ta cũng nhận thấy có tới >50% các ung thư nói chung có bộc lộ dấu ấn này [84], [85],[86]. Trong thực tế, việc xác định đột biến của gen này không dễ dàng bằng các kỹ thuật giải trình tự (vì mất rất nhiều thời gian, công sức và tiền bạc), vì thế người ta phát hiện protein của gen này đơn giản hơn (phát hiện gián tiếp sự hiện diện của gen đột biến bằng sản phẩm protein p53 đột biến do nó chịu trách nhiệm tổng hợp ra). Trong nghiên cứu của Go Omura và CS (2017) cho biết tỷ lệ có đột biến gen P53 ở bệnh nhân ung thư hạ họng là 68% và nhóm bệnh nhân có đột biến P53 có thời gian sống thêm ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm không đột biến gen P53 [87]. Một nghiên cứu khác của nhóm tác giả Kumar, Cordell và CS (2008) về sự bộc lộ dấu ấn p53 và Bcl-xL cho biết sự bộc lộ quá mức này dự báo rất quan trọng cho việc đáp ứng điều trị hạ họng thanh quản bằng hóa, xạ trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 73,8% các trường hợp UTBMV hạ họng có bộc lộ p53, trong đó bộc lộ ở mức độ (++++) là cao nhất với 39,4%, tiếp đến là bộc lộ mức độ (++) với 18,0% và thấp nhất là mức độ (+) với 16,4%, số âm tính chiếm 26,2% (Bảng 3.19). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nhiều nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Anwar K và cộng sự trên 43 trường hợp UTTQ (25 trường hợp ung thư nguyên phát, 13 trường hợp di căn và 5 trường hợp tái phát), 13 mẫu mô thanh quản bình thường và 7 mẫu sinh thiết từ nốt lành tính của thanh quản, sử dụng kháng thể đa dòng CM-1 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch [88]. Kết quả cho thấy protein p53 bộc lộ trung bình là 65% với các UTTQ, trong đó bộc lộ 60% ở u nguyên phát, 69% ở u di căn và 80% ở các u tái phát; không có sự bộc lộ nào ở các mẫu mô thanh quản bình thường và mô lành tính ở nốt thanh quản [88]. Ngoài nghiên cứu về giá trị trong đánh giá tiên lượng của đột biến gen P53, một nghiên cứu của Twu CW và cộng sự [89] cho biết đột biến đồng hợp tử p53

codon 72 Pro có liên quan đến nguy cơ phát triển ung thư hạ họng cao hơn. Một nghiên cứu khác của Xin Ren và cộng sự (2016) [90] cho biết việc sử dụng liệu pháp gen kết hợp với ING4 và P53 để điều trị ung thư hạ họng ở vivo cho kết quả khả quan.

Ki-67 là một trong những dấu ấn hữu ích nhất để đánh giá hoạt động tăng sinh tế bào và đã được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu và điều trị khối u. Tuy nhiên, vai trò của nó trong ung thư biểu mô hạ họng ở người vẫn chưa được xác định rõ. Dấu hiệu cho sự tăng sinh tế bào, Ki-67, thường được sử dụng để đánh giá tiến triển lâm sàng và ước tính tiên lượng của khối u ác tính. Người ta đã chứng minh rằng Ki-67 hoạt động như một chất điều chỉnh tích cực sự tiến triển ung thư trong u thần kinh đệm, ung thư vú, khối u tuyến nước bọt và ung thư biểu mô tế bào vảy [91], [92], [93],[94]. Tuy nhiên, biểu hiện Ki-67 trong ung thư biểu mô hạ họng và tầm quan trọng của nó trong tiến triển của ung thư biểu mô hạ họng vẫn chưa được biết rõ. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự bộc lộ cao của dấu ấn Ki67 tỷ lệ nghịch với thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ của bệnh nhân ung thư hạ họng [95]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bộc lộ dấu ấn miễn dịch Ki67 là dương tính 100%, trong đó dương tính (+++) chiếm 50,8%. Tỷ lệ Ki67 dương tính (++) chiếm 18,0%. Tỷ lệ Ki67 dương tính (+) chiếm 31,1%. Không có trường hợp nào âm tính (Bảng 3.20). Do đây là một dấu ấn cho biết sự tăng sinh tế bào nên trên thực tế sẽ hầu như không có trường hợp âm tính, sự bộc lộ dấu ấn này có cả ở mô lành, u lành và ung thư tuy nhiên sự khác biệt quan trọng nằm ở tỷ lệ % bộc lộ Ki67. Để đánh giá chính xác giá trị của dấu ấn, người ta sử dụng điểm cut-off cho các loại u, thí dụ đối với ung thư vú, nếu Ki67 bộc lộ <14 % được coi là tổn thương lành tính còn nếu bộc lộ >70% có thể coi chắc chắn ác tính. Tuy vậy, các nghiên cứu về điểm cut-off của ung thư hạ họng chúng tôi chưa thấy báo cáo nào đưa ra các con số cụ thể, hầu hết dựa trên sự

định tính về tỷ lệ bộc lộ trên nhuộm hóa mô miễn dịch, do vậy ở nghiên cứu này chúng tôi cũng xác định theo phương pháp đó. Với tỷ lệ bộc lộ mạnh (++++) là 50,8% của Ki67, kết quả của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu trước đó.

Về đột biến gen EGFR: 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. Sự liên quan giữa EGFR và ung thư là cơ sở sinh học cho liệu pháp điều trị nhắm trúng đích. Đối với một số ung thư, trong đó có ung thư hạ họng, liệu pháp trúng đích làm giảm tỷ lệ tái phát và tử vong ngày càng có nhiều thuốc điều trị trúng đích được đưa vào sử dụng trên lâm sàng. EGFR dẫn truyền tín hiệu làm ảnh hưởng đến nhiều mặt của mô ung thư. Sự hoạt hóa EGFR cho thấy có gia tăng các tiến trình tăng trưởng và diễn tiến của u, bao gồm thúc đẩy sự tăng sinh tế bào u, tăng sinh mạch, tăng xâm lấn và di căn đồng thời làm tế bào u trở nên bất tử. 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.

Thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì gồm bốn thành viên HER-1 (EGFR), HER-2, HER-3 và HER-4. Thụ thể yếu tố phát triển thượng bì (EGFR: epidermal growth factor receptor) hay HER-1, c-ErbB-1 là thụ thể

tyrosine 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 anpha (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. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ EGFR dương tính chiếm 72,2%, trong đó dương tính (+++) chiếm 36,1%. Tỷ lệ EGFR dương tính (++) chiếm 16,4% và tỷ lệ EGFR dương tính (+) chiếm 19,7%. Âm tính chiếm 27,8%. (Bảng 3.21). Kết quả nghiên cứu này tương tự như kết quả của một số nghiên cứu đã công bố. Nghiên cứu của nhóm tác giả Wen và cộng sự nghiên cứu sự bộc lộ của EGFR trên 68 mẫu bệnh phẩm sinh thiết UTTQ đã chuyển đúc trong paraffin, nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy EGFR bộc lộ ở 42,6%, tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của Ling Ling Luo Minjie Lai Maode và cộng sự (1999) ở 30 trường hợp UTTQ và 10 mẫu mô thanh quản bình thường về sự bộc lộ dấu ấn EGFR cho thấy EGFR hoàn toàn âm tính ở mẫu mô thanh quản bình thường và bộc lộ ở 48% các trường hợp UTTQ. Nghiên cứu của Nikolaos S Mastronikolis và cộng sự (2008) cũng thấy rằng EGFR bộc lộ quá mức ngay từ đầu và rất thường xuyên trong ung thư biểu mô vảy thanh quản [88]. Sự bộc lộ EGFR có giá trị tiên đoán độc lập cho kết quả điều trị (phẫu thuật, hóa trị và xạ trị) và đánh giá thời gian sống thêm cũng như tình trạng tái phát và di căn [96]. Hiện nay, sự bộc lộ EGFR là dấu ấn sinh học đáng tin cậy nhất cho đặc tính ác tính và xâm lấn của ung thư biểu mô vảy thanh quản [88]. Theo Wu, Maoxin; Putti, Thomas C; Bhuiya, Tawfiqul A (2002), nghiên cứu sự bộc lộ của EGFR trên các lát cắt mô vùi nén, nhuộm HMMD

cho thấy tỷ lệ bộc lộ EGFR ở một số typ ung thư vảy đầu cổ như sau: Ung thư dạng mụn cơm là 54%, ung thư vảy biệt hóa tốt là 40% và 100% ở các ung thư biểu mô vảy biệt hóa vừa và kém[97]. Còn theo Sarkis và cs (2010), tỷ lệ bộc lộ EGFR của các ung thư biểu mô vảy là 85,7%, trong đó có 15% dương tính yếu (+) [98]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của nhóm tác giả Tây Ban Nha năm 2005 về sự bộc lộ EGFR bằng phương pháp nhuộm HMMD của các ung thư vùng hạ họng – thanh quản cho thấy tỷ lệ dương tính như sau: Các ung thư biểu mô vảy của hạ họng có tỷ lệ dương tính là 43%, của thanh quản là 37% [99]. Một kết quả nghiên cứu khác của Weg M Ongkeko và cs (2005) về sự bộc lộ EGFR của các ung thư biểu mô vảy đầu cổ bằng hóa mô miễn dịch trên các bệnh phẩm vùi nên cho thấy tỷ lệ bộc lộ dấu ấn này ở hạ họng là 43% còn ở thanh quản là 38% [9].

4.2.3. Thời gian sống thêm và mối liên quan với kết quả điều trị của ung thư hạ họng

Nghiên cứu của Chen SW và cộng sự (2006) về giá trị của chụp CLVT trong đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô hạ họng bằng xạ trị hoàn toàn cho biết từ tháng 1- 2000 đến tháng 2 -2004, 63 bệnh nhân bị ung thư biểu mô hạ họng được lựa chọn nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân đều nhận được 1,8 Gy mỗi ngày với tổng liều từ 68,4 đến 73,8 Gy (trung vị: 70,2 Gy). Theo dõi trung bình 38 tháng (khoảng từ 24-68 tháng), tỷ lệ sống thêm không tái phát tại vùng 5 năm (local relapse-free survival - LRFS) là 83% ở bệnh nhân ở mức T1 đến T2, 46% ở những người bị bệnh T3 và 40% đối với những người bị bệnh T4 (P = 0,01). Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại vùng 5 năm là 75% đối với những người có khối u nhỏ hơn 40 mL và 26% khi thể tích u lớn hơn 40 mL (P = .0001). Đối với bệnh nhân có bệnh từ T3 đến T4, tỷ lệ sống thêm không tái phát tại vùng 5 năm là 70% đối với những người có khối u nhỏ hơn 40 mL và 24% khi thể tích 40 mL hoặc lớn hơn (P =

.0005). Kết quả phân tích đa biến về tỷ lệ sống thêm không tái phát tại vùng cho thấy hai yếu tố tiên lượng: khối lượng khối u với điểm cut off là 40 mL và sự liên quan của thanh quản. Do vậy, các tác giả cho rằng vai trò quan trọng của CLVT là cung cấp một yếu tố tiên lượng cực kỳ quan trọng cho những bệnh nhân ung thư hạ họng thông qua việc cung cấp về thể tích khối u [95]. Theo Habib A, điều trị UTHH bằng phẫu thuật sau đó là xạ trị với liều 50 Gy – 70 Gy, hoặc hóa trị liệu đồng thời sau phẫu thuật bằng cisplatin và theo dõi thời gian sống thêm sau 3 năm của người bệnh cho kết quả là 43% với thời gian sống thêm trung bình là 25 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 3 năm và 5 năm lần lượt là 32% và 27% [2]. Theo Newman JR, Connolly TM, Illing EA và các cộng sự tỷ lệ sống thêm 5 năm được cải thiện từ 37,5% trước năm 1990 lên 41,3% từ 1990 đến năm 2003 [17].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm toàn bộ tính đến kết thúc nghiên cứu: $35,66 \pm 2,44$ tháng (Biểu đồ 3.11). Thời gian sống thêm toàn bộ tính đến 48 tháng theo dõi: $27,24 \pm 2,06$ tháng (Biểu đồ 3.11). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự nghiên cứu của Pracy P, Loughran S, Good J và các cộng sự thời gian sống thêm trong 5 năm là 30% [18]. Theo các tác giả Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V và các cộng sự tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm 5 năm là 35% [7].

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh cho đến khi vào viện <3 tháng là 45,36 tháng, 3 tháng - 6 tháng là 38,39 tháng, > 6 tháng 24,06 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Thời gian sống thêm trung bình của nhóm T1, T2 là 50,86 tháng so với T3, T4 là 22,76 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$ (Bảng 3.24, Bảng 3.25 và Biểu đồ 3.14, Biểu đồ 3.15).

Thời gian sống thêm trung của nhóm không hạch là 46,10 tháng và có hạch là 25,55 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$ (Bảng 3.26 và

Biểu đồ 3.15). Trong đó nhóm hạch N1 là 30,28, N2 là 19,67 tháng, N3 là 11,00 tháng (Bảng 3.27 và Biểu đồ 3.16). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,005$. Phân tích thời gian sống thêm trung bình tính theo giai đoạn trên 61 bệnh nhân có thời gian sống thêm từ 48 đến 72 tháng chúng tôi nhận thấy thời gian sống thêm ở giai đoạn S1 là 60,25 tháng, S2 là 56,30 tháng, S3 là 34,79 tháng, S4 là 15,57 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$ (Bảng 3.28 và Biểu đồ 3.17).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân chưa xuất hiện dấu ấn miễn dịch P53 nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch P53. Bệnh nhân có P53 âm tính cao nhất 52,25 tháng, P53 (+++) là thấp nhất 21,42 tháng (Bảng 3.29 và Biểu đồ 3.18). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân xuất hiện dấu ấn miễn dịch Ki67 (+) nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch Ki67 (++) và nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch Ki67 (+++). Bệnh nhân có Ki67 (+) cao nhất 57,53 tháng, Ki67 (+++) là thấp nhất 20,03 tháng (Bảng 3.30 và Biểu đồ 3.19). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân chưa xuất hiện dấu ấn miễn dịch EGFR (56,88 tháng) nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch EGFR (+) và nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch EGFR (++) , nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch EGFR (+++) 17,05 tháng (Bảng 3.31, Biểu đồ 3.20). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Phân tích hồi quy đa biến để xác định mối liên quan giữa T, N sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và thời gian sống thêm. Nhận thấy $R^2 = 0,713$: Cho biết đây là một mô hình tốt. Tức là dựa vào chẩn đoán giai đoạn T, sự xuất hiện hạch ở cổ N và sự xuất hiện Dấu ấn miễn dịch P53 chúng ta có thể tiên lượng chính xác tới 71,3% thời gian trung bình mà bệnh nhân có thể sống thêm; 28,7% còn lại bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác. Trung bình thời

gian sống thêm của bệnh nhân ở giai đoạn T1+T2 có thời nhiều hơn bệnh nhân giai đoạn T3+T4 là 0,56 lần (5,6%). Trung bình thời gian sống thêm của bệnh nhân chưa có hạch cổ nhiều hơn bệnh nhân có hạch cổ là 0,33 lần (3,3%). Trung bình thời gian sống thêm của bệnh nhân chưa xuất hiện dấu ấn miễn dịch P53 nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch P53 là 0,25 lần (2,5%) (Bảng 3.32).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 61 trường hợp ung thư hạ họng về lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính, mô bệnh học và một số yếu tố tiên lượng chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ung thư hạ họng

- Rối loạn nuốt gặp ở hầu hết các trường hợp. Ung thư hạ họng xuất phát từ xoang lê chiếm nhiều nhất (90,2%). Tổn thương dạng sùi đơn thuần là 65,6%, u ở 1 vị trí chỉ có 14,7%. Giai đoạn T3 và T4 chiếm 70,5%; giai đoạn 3 và giai đoạn 4 gặp 70,5%. Số có di căn hạch cổ là 50,8%.
- Nội soi giúp xác định vị trí, hình thái tổn thương và sinh thiết làm xét nghiệm mô bệnh học.
- Chụp cắt lớp vi tính các trường hợp ung thư hạ họng giúp xác định vị trí, mức độ lan rộng, hình thái và kích thước hạch.

2. Tỷ lệ typ mô bệnh học, sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và mối liên quan với kết quả điều trị của ung thư hạ họng

- Typ ung thư biểu mô vảy truyền thống chiếm tỷ lệ rất cao (95,1%).
- P53 bộc lộ 73,8% các trường hợp; có 50,8% bộc lộ Ki67 mức (+++), tỷ lệ bộc lộ dấu ấn EGFR là 72,1%.
- Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân ở giai đoạn T1+T2 nhiều hơn bệnh nhân giai đoạn T3+T4 là 0,56 lần, của bệnh nhân chưa có hạch cổ nhiều hơn bệnh nhân có hạch cổ là 0,33 lần.
- Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân không đột biến P53 nhiều hơn bệnh nhân có đột biến P53 là 0,25 lần.
- Tất cả các trường hợp có bộc lộ dấu ấn Ki67 mức độ cao (+++) và dương tính với EGFR trên nhuộm hóa mô miễn dịch đều có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có tỷ lệ Ki67 dương tính thấp (từ + đến ++) và âm tính với dấu ấn EGFR.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu đánh giá tổn thương trên lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính và một số yếu tố tiên lượng của ung thư hạ họng chúng tôi đưa ra một số khuyến nghị sau:

- Bên cạnh chẩn đoán mô bệnh học xác định typ mô bệnh học, độ mô bệnh học là các yêu cầu bắt buộc nên xét nghiệm một số dấu ấn có ý nghĩa tiên lượng: Ki67 và P53.

- Nên giải trình tự đột biến gen EGFR các trường hợp nhuộm hóa mô miễn dịch EGFR dương tính (trường hợp âm tính không cần giải trình tự để hạn chế chi phí) vì chỉ có kết quả xác định chính xác vị trí các exon đột biến mới giúp người bệnh có hiệu quả trong điều trị bằng các thuốc nhắm trúng đích.

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

1. **Nguyễn Như Ước, Lê Trung Thọ, Nguyễn Đình Phúc (2014)**, “Đối chiếu các tổn thương trên lâm sàng với hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của ung thư biểu mô hạ họng – thanh quản”. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam*, Tập (59-22), số 4 /2014, Tr. 72 – 78.
2. **Nguyễn Như Ước, Nguyễn Đình Phúc, Lê Trung Thọ (2014)**, “ Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố phân tử có giá trị tiên lượng của ung thư hạ họng tại Bệnh viện Tai Mũi Họng trung ương”. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam*, Tập (59-23), số 5/2014, Tr. 82- 91.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Juloori A, Koyfman SA, Geiger JL và các cộng sự. (2018). "Definitive Chemoradiation in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Hypopharynx: Long-term Outcomes and Toxicity". *Anticancer Res*, 38(6), 3543-3549.
2. Habib A (2018). "Management of advanced hypopharyngeal carcinoma: systematic review of survival following surgical and non-surgical treatments". *J Laryngol Otol*, 132(5), 385-400.
3. Petersen JF, Timmermans AJ, Van Dijk BAC và các cộng sự. (2018). "Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands". *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275(1), 181-189.
4. Deng X.Y, Su Y, Zheng L và các cộng sự. (2009). "Regional invasion of hypopharyngeal carcinoma base on CT--a report of 65 cases". *Chinese journal of cancer*, 28(6), 647-651.
5. Nguyễn Đình Phúc (2009). "Tổng kết 1030 bệnh nhân của 54 năm 1955 - 2008 tại bệnh viện TMH TW". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 359(2), 8-12.
6. Lê Minh Kỳ (2012). "Nghiên cứu đối chiếu đặc điểm tổn thương trên lâm sàng với chụp cắt lớp vi tính ung thư hạ họng". *Tạp chí Y học Việt Nam* 393(1), 4-7.
7. Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V và các cộng sự. (2018). "The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The ARCAGE study". *Int J Cancer*, 143(1), 32-44.
8. Jaipuria B, Dosemane D, Kamath PM và các cộng sự. (2018). "Staging of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer: Computed Tomography versus Histopathology". *Iran J Otorhinolaryngol*, 30(99), 189-194.

9. Graboyes EM, Kompelli AR, Neskey DM và các cộng sự. (2018). "Association of Treatment Delays With Survival for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review". *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 1-12.
10. Georges Lawson Ming Liu, Monique Delos và các cộng sự. (2003). "Prognostic value of cell proliferation markers, tumour suppressor proteins and cell adhesion molecules in primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx". *Eur Arch Otorhinolaryngo*, (260), 28-34.
11. A.E. Stepan và et all Lilliana Cercelaru (2017). "EGFR Immunoexpression in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma". *Curr Health Sci J*, (43(4)), 340-344.
12. Archer C.R, Yeager V.L và Herbold D.R (1983). "Computed tomography vs. histology of laryngeal cancer: their value in predicting laryngeal cartilage invasion". *Laryngoscope*, 93(2), 140-147.
13. Becker M, Zbären P, Delavelle J và các cộng sự. (1997). "Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT". *Radiology*, 203(2), 521-532.
14. Becker M và Zbraren P (1998). "Diagnosis and staging of laryngeal tumors with CT and MRI". *Radiologe*, 38(2), 93-100.
15. Curtin H.D, Ishwaran H, Mancuso A.A và các cộng sự. (1998). "Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases". *Radiology*, 207(1), 123-130.
16. Jeannon JP, Ofu E, Balfour A và các cộng sự. (2011). "The natural history of untreated squamous cell carcinoma of the head and neck: how we do it.". *Clin Otolaryngol*, 36(4), 384-388.
17. Newman JR, Connolly TM, Illing EA và các cộng sự. (2015). "Survival trends in hypopharyngeal cancer: a population-based review". *Laryngoscope*, 125(3), 624-629.

18. Pracy P, Loughran S, Good J và các cộng sự. (2016). "Hypopharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines". *J Laryngol Otol*, 130(S2), S104-S110.
19. Trần Hữu Tước (1964). "Điều trị ung thư họng - thanh quản bằng phẫu thuật tại Việt nam". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, 49-54.
20. Trần Ngọc Dung (1970). "Vấn đề hạch cổ trong ung thư hạ họng thanh quản". *Nội san Tai Mũi Họng*, 4, 48-58.
21. Trần Hữu Tước (1966). "Ung thư thanh quản và hạ họng thanh quản ở Việt Nam". *Tạp chí Y học thực hành*, 106(12), 4-8.
22. Trần Hữu Tước (1969). "Ung thư thanh quản và hạ họng thanh quản ở phụ nữ". *Nội san Tai Mũi Họng*, 1-2, 80-84.
23. Trần Hữu Tước (1984). "Nhận xét 173 trường hợp ung thư thanh quản và hạ họng thanh quản từ 1955-1975". *Nội san Tai Mũi Họng*, 90-98.
24. Lê Minh Kỳ và Nguyễn Quốc Dũng (2012). "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật UTTQ và HH tại khoa u bướu Bv TMH TW". *Tạp chí Y học thực hành*, 810(3), 27-30.
25. Trần Minh Trường và Trần Phan Chung Thủy (2015). Đánh giá kết quả ứng dụng vật da cơ ngực lớn trong tái tạo mất chất họng và da cổ sau phẫu thuật cắt ung thư họng - thanh quản. *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học hội nghị TMH toàn quốc 2015*, Cần Thơ, 30-31/01/2015, Hội chuyên khoa TMH TP.HCM và các tỉnh phía Nam, 145-151.
26. Trần Minh Trường và Huỳnh Kim Hồng Vân (2016). Đánh giá tình trạng miệng nói đáy lưỡi - dạ dày của phẫu thuật cắt toàn bộ thanh quản hạ họng thực quản có tái tạo hạ họng thực quản bằng ống dạ dày tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học hội nghị TMH toàn quốc 2016*, Đà Nẵng, 21-23/10/2016, Hội TMH Việt Nam, 18-23.
27. Lê Minh Kỳ và Cao Minh Thành (2012). "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng Ung thư hạ họng tại khoa bệnh viện TMH TW". *Tạp chí Y học Việt Nam*, 392(4).

28. Stoeckli S.J, Zimmermann R và Schmid S (2001). "Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 124(2), 208-212.
29. Hermans R (2006). "Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies". *Eur Radiol*, 16(11), 2386-2400.
30. Leon B, John W.E và Peter R (2017). *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*, 3, Vol. 9, IARC Press, Lyon.
31. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR và các cộng sự. (2017). *WHO Classification of Head and Neck Tumours*, 4, Vol. 9, IARC Press, Lyon.
32. Cardesa AZN, Leon B, John W E và các cộng sự. (2005). "Spindle cell carcinoma". *World Health Organization Classification of Tumours—Pathology and Genetics, Head and Neck*, IARC Press, Lyon, 127-128.
33. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M và các cộng sự. (2002). "Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases". *Am J Surg Pathol*, 26(2), 153-170.
34. Lewis JE, Olsen KD và Sebo TJ (1997). "Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry.". *Hum Pathol*, 28(6), 664-673.
35. Douglas R. G (2001). "Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive system". *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*, Saunders/Elsevier, Philadelphia.
36. Lester D.R Thomson và John R.G (2013). *Head and neck pathology*, 2nd, Library of Congress Cataloging in Publication Data.
37. Raslan WF, Barnes L, Krause JR và các cộng sự. (1994). "Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature". *Am J Otolaryngol*, 15(3), 204-211.

38. Wain SL, Kier R, Vollmer RT và các cộng sự. (1986). "Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases". *Hum Pathol*, 17(11), 1158-1166.
39. Barnes L, Ferlito A, Altavilla G và các cộng sự. (1996). "Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Clinicopathological Features and Differential Diagnosis". *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 105(1), 75-82.
40. Hewan-Lowe K và Dardick I (1995). "Ultrastructural distinction of basaloid-squamous carcinoma and adenoid cystic carcinoma". *Ultrastruct Pathol*, 19(5), 371-381.
41. Alos L, Castillo M, Nadal A và các cộng sự. (2004). "Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases". *Histopathology*, 44(6), 570-579.
42. Asakage T, Ando M, Yoshida M và các cộng sự. (2015). "Retrospective Study of Laryngeal Preservation Treatment for Hypopharyngeal Carcinoma with Transoral Resection or Induction Chemotherapy". *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 118(9), 1118-1123.
43. Daniel Brasnu và et al (2005). *La chirurgie conservatrice des cancers du larynxet du pharynx*, Les monographies amplifon, Imprime en France, 7-21.
44. P Marandas và et al (1992). "Cancers du sinus piriforme". *EMC*, 20-605-A-10.
45. Y. Cachin và C. Vandenbrouck (1983). "Traitement des cancers du sinus piriforme". *EMC*, 20605-A20.
46. Higgins KM và Wang JR (2008). "State of head and neck surgical oncology research--a review and critical appraisal of landmark studies". *Head Neck*, 30(12), 1636-1642.

47. Markou K, Goudakos J, Triaridis S và các cộng sự. (2011). "The role of tumor size and patient's age as prognostic factors in laryngeal cancer". *Hippokratia*, 15(1), 75-80.
48. Birsen Y, Ayfer A.E, Eda E và các cộng sự. (2013). "Treatment results, side effects and prognostic factors affecting survival in patients with larynx cancer ". *J Med Updates*, 3(2), 69-76.
49. Strongin A, Yovino S, Taylor R và các cộng sự. (2012). "Primary tumor volume is an important predictor of clinical outcomes among patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck treated with definitive chemoradiotherapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(5), 1823-1830.
50. Janssens GO, Van Bockel LW, Doornaert PA và các cộng sự. (2014). "Computed tomography-based tumour volume as a predictor of outcome in laryngeal cancer: results of the phase 3 ARCON trial". *Eur J Cancer*, 50(6), 1112-1119.
51. Nix PA, Greenman J, Cawkwell L và các cộng sự. (2004). "Radioresistant laryngeal cancer: beyond the TNM stage". *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 29(2), 105-114.
52. Sanderson RJ và Ironside JA (2002). "Squamous cell carcinomas of the head and neck". *BMJ*, 325(7368), 822-827.
53. Groome PA, Schulze K, Boysen M và các cộng sự. (2002). "A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries". *J Clin Epidemiol*, 55(6), 533-544.
54. Almadori G, Cadoni G, Galli J và các cộng sự. (1999). "Epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal cancer: an independent prognostic factor of neck node relapse". *Int J Cancer*, 84(2), 188-191.

55. Nicholson R.I., Gee J.M.W và Harper M.E (2001). "EGFR and cancer prognosis". *European Journal of Cancer*, 37, S9-S15.
56. Maurizi M, Almadori G, Ferrandina G và các cộng sự. (1996). "Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma". *Br J Cancer*, 74, 1253-1257.
57. Nijkamp MM, Span PN, Terhaard CH và các cộng sự. (2013). "Epidermal growth factor receptor expression in laryngeal cancer predicts the effect of hypoxia modification as an additive to accelerated radiotherapy in a randomised controlled trial". *Eur J Cancer*, 49(15), 3202-3209.
58. Press MF và Lenz HJ (2007). "EGFR, HER2 and VEGF pathways: validated targets for cancer treatment". *Drugs*, 67(14), 2045-2075.
59. Chen X, Ko LJ, Jayaraman L và các cộng sự. (1996). "p53 levels, functional domains, and DNA damage determine the extent of the apoptotic response of tumor cells". *Genes Dev*, 10(19), 2438-2451.
60. Kontos CK (2013). "Molecular biomarkers of prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma". *OA Cancer*, 1(2), 12.
61. Janisson-Dargaud D, Durlach A, Lorenzato M và các cộng sự. (2008). "Aneuploidy, but not Ki-67 or EGFR expression, is associated with recurrences in basal cell carcinoma". *J. Cutan. Pathol*, 35, 916-921.
62. Saarilahti K, Kajanti M, Kouri M và các cộng sự. (2003). "Cyclin A and Ki-67 expression as predictors for locoregional recurrence and outcome in laryngeal cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57(4), 986-995.
63. Ravindra U và John B (2007). "Neoplasm of the hypopharynx and cervical esophagus". *Cummings CW Otolaryngology*, Elsevier, Philadelphia, USA.

64. Eckel HE Bradley PJ (2019). "Hypopharyngeal Cancer". *Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger*, 83, 1–14.
65. Trần Hữu Tuân (2000). "Ung thư thanh quản". *Bách khoa toàn thư bệnh học III*, Nhà xuất bản bách khoa thư Hà Nội.
66. Paul Q và et al (2006). "Tumours of the hypopharnx". *Principles and practice of head and neck oncology*, MD Martin Dunitz, London and New York, 438-482.
67. Seungwon Kim (2006). "Hypopharyngeal cancer ". *Head & Neck Surgery - Otolaryngology*, Lippincott company, Philadelphia, USA, 1692-1712.
68. Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A và các cộng sự. (1999). "Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44(4), 755-765.
69. Wu Z, Deng XY, Zeng RF và các cộng sự. (2014). "Using CT or MRI to assess locoregional spread to determine the radiotherapy target of hypopharyngeal carcinoma". *Asia Pac J Clin Oncol*, 10(2), 21-27.
70. Keberle M, Hoppe F, Dotzel S và các cộng sự. (2004). "Tumor volume as determined by computed tomography predicts local control in hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary surgery". *Eur Radiol*, 14(2), 286-291.
71. Hoorweg JJ, Kruijt RH, Heijboer RJ và các cộng sự. (2006). "Reliability of interpretation of CT examination of the larynx in patients with glottic laryngeal carcinoma". *Otolaryngol Head Neck Surg*, 135(1), 129-134.
72. Sumi M, Van Cauteren M và Nakamura T (2006). "MR microimaging of benign and malignant nodes in the neck". *AJR Am J Roentgenol*, 186(3), 749-757.

73. Jonathan R. Kraas BS, Tom E. Underhill MD, Ralph B. D'Agostino PhD Jr và các cộng sự. (2001). "Quantitative analysis from CT is prognostic for local control of supraglottic carcinoma". *Head and neck*, 23(12), 1031-1036.
74. Kuno H, Onaya H, Iwata R và các cộng sự. (2012). "Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT". *Radiology*, 265, 488-496.
75. Daisne JF, Duprez T, Weynand B và các cộng sự. (2004). "Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen". *Radiology*, 233, 93-100.
76. Shih Neng Yang, Shang Wen Chen, Ji An Liang et al (2006). "Value of Computed Tomography-Based Tumor Volume as a Predictor of Outcomes in Hypopharyngeal Cancer After Treatment With Definitive Radiotherapy". *Laryngoscope*, 116(11), 2012-2017.
77. Nguyễn Đình Phúc (1999). "Đặc điểm lâm sàng của ung thư hạ họng và ung thư thanh quản của 132 bệnh nhân tại Bv TMH TW từ 1995 - 1997". *Tạp chí thông tin y dược*, (Số đặc biệt chuyên đề ung thư), 48-50.
78. Nguyễn Thanh Tùng, Võ Hiếu Bình và Lâm Huyền Trân (2009). "Một số nhận xét về hiệu quả của kỹ thuật khâu đóng họng kiểu túi trên bệnh nhân cắt thanh quản toàn phần". *tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 13(1), 161-164.
79. Tống Xuân Thắng (2013). "Đánh giá tổn thương tại chỗ (T) của ung thư thanh quản trong và sau mổ". *Tạp chí Tai mũi họng Việt Nam*, 58(14), 5-8.
80. Tanadech D (2011). "Epidemiology, Risk factors and Overall Survival Rate of Laryngeal Cancer in Songklanagarind Hospital". *J. Med Assoc Thai*, 94(3), 355-360.

81. Victor W.F (2004). "The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil". *Sao Paulo Med. J*, 122(5).
82. Phys Evan PH Montgomery PQ, Gullane PJ (2009). "Principles and practice of head and neck surgery and oncology". *Informa Healthcare: Colchester*, 233.
83. Brakenhoff RH Lindenbergh-van der Plas M, Kuik DJ, Buijze M, Bloemena E, Snijders PJ, et al (2011). "Prognostic significance of truncating TP53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma". *Clin Cancer Res*, (17), 3733–3741.
84. Wahl GM Toledo F (2006). "Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas". *Nat Rev Cancer*, (6), 909–923.
85. Serrano M Efeyan A (2007). "p53: guardian of the genome and policeman of the oncogenes". *Cell Cycle*, (6), 1006–1010.
86. Lane D Vogelstein B, Levine AJ (2000). "Surfing the p53 network". *Nature*, (408), 307–310.
87. Mizuo Ando Go Omura, asuhiro Ebihara, Yuki Saito, Kenya Kobayashi et al (2017). "The prognostic value of TP53 mutations in hypopharyngeal squamous cell carcinoma". *BMC Cancer*, 2017(17), 898.
88. Anwar K, Nakakuki K, Imai H và các cộng sự. (1993). "Overexpression of p53 protein in human laryngeal carcinoma". *Int J Cancer*, 53(6), 952-956.
89. Jiang RS Twu CW, Shu CH, Lin JC (2006). "Association of p53 codon 72 polymorphism with risk of hypopharyngeal squamous cell carcinoma in Taiwan". *J Formos Med Assoc*, 105(2), 99-104.
90. Hao Liu Xin Ren, Mingjie Zhang, Mengjun Wang (2016). "Co-expression of ING4 and P53 enhances hypopharyngeal cancer chemosensitivity to cisplatin in vivo". *Molecular Medicine Reports*, 2431-2438.

91. Ahmad Z Arshad H, Hasan SH. Gliomas (2010). "Correlation of histologic grade, Ki67 and p53 expression with patient survival". *Asian Pac J Cancer Prev*, (11), 1637–1640.
92. Bendahl PO Klintman M, Graban D, Lövgren K, Malmström P, Fernö M (2010). "South Sweden Breast Cancer Group: The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer". *Mod Pathol*, (23), 251–259.
93. Pardis S Tadbir AA, Ashkavandi ZJ, Najvani AD, Ashraf MJ, Taheri A, Zadeh MA, Sardari Y (2012). *Expression of Ki67 and CD105 as proliferation and angiogenesis markers in salivary gland tumors*, *Asian Pac J Cancer Prev*(13), 5155–5159.
94. Tirgari F Naderi N Jalayer, Kharazi-Fard MJ, Parsa F Farahani (2014). "A study on the relationship between clinical features with Ki67 expression and eosinophil cells infiltration in oral squamous cell carcinoma". *Med J Islam Repub Iran*, (28), 115.
95. Raybaud H, Fortin A, Bairati I và các cộng sự. (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(1), 36-41.
96. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB và các cộng sự. (1995). "Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck". *Laryngoscope*, 105(7 Pt 1), 669-674.
97. Maoxin; Putti Wu, Thomas C; Bhuiya, Tawfiqul A "Comparative Study in the Expression of p53, EGFR, TGF-[alpha], and Cyclin D1 in Verrucous Carcinoma, Verrucous Hyperplasia, and Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Region". *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 10(4), 351-356.

98. Sarkis et al (2010). "Immunohistochemical expression of EGFR in oral squamous cell carcinoma in relation to proliferation, apoptosis, angiogenesis and lymphangiogenesis". *Head&Neck Oncology*, 2-13.
99. Algaba Guimera J Altuna Mariezkurrena X, Wang Rodriguez J et al (2005). "Immunohistochemistry study of EGFR expression in head and neck squamous cell carcinoma". *Acta Otorrinolaringol Esp*, (56), 143- 146.

PHỤ LỤC: 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU (MBA.....)

1. Hành chính:

- Họ và tên: Tuổi: Giới:
- Nghề nghiệp:
- Địa chỉ:
- Khi cần báo tin: Sdt:
- Ngày vào viện :
- Ngày ra viện :

2. Tiền sử:

- Thuốc lá: Có Không
- Thuốc lào: Có Không
- Rượu : Có Không

Các tiền sử khác:

3. Lý do vào viện:

- Nuốt vướng: Khó thở:
- Nuốt nghẹn: Khó nuốt:
- Nuốt sặc: Nuốt đau:
- Khàn tiếng: Đau tai:
- Hạch cổ: Gầy sút:

Lý do khác:

4. Toàn thân

- Thể trạng:
- Cân nặng:
- Da niêm mạc:

5. Triệu chứng cơ năng:

+ Triệu chứng xuất hiện đầu tiên:

+ Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi chẩn đoán:

- | | | | | | |
|--------------|------|--------------------------|-------|--------------------------|---------------------------------|
| + Nuốt vướng | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| + Nuốt đau | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| + Nuốt sặc | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| + Nuốt nghẹn | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| + Khàn tiếng | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | Thời gian: |
| + Khó thở | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| Mức độ | Độ I | <input type="checkbox"/> | Độ II | <input type="checkbox"/> | Độ III <input type="checkbox"/> |
| + Đau tai | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| + Hạch cổ | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| + Gầy sút | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |
| + Chán ăn | Có | <input type="checkbox"/> | Không | <input type="checkbox"/> | |

6. Thực thể:

6.1. Khối U

- + Vị trí u: Xoang lê Thành sau họng Sau nhân phễu
- + Hình thái: Sùi Loét Thâm nhiễm Phối hợp
- + Kích thước: Tính đường kính lớn nhất (cm)
 ≤ 2 cm > 2 cm – ≤ 4 cm > 4 cm
- + Mức độ xâm lấn:
Tại chỗ Mô kế cận Cố định $\frac{1}{2}$ thanh quản Ra ngoài vùng
- Dây thanh Mép trước Khoảng cách thanh môn
- Bàng thanh thất Sụn thanh thiệt Tiền đình thanh quản
- Hạ thanh môn

- Sụn phễu Sụn nhẫn Khoảng liên phễu
- Nẹp phễu thanh thiệt
- Thành bên họng Đáy lưỡi Khoảng trước thanh thiệt
- Sụn giáp Miệng thực quản Khí quản
- Vị trí khác

6.2. Hạch cổ:

- Nhóm Kích thước: Đơn hạch cùng bên đk lớn nhất ≤ 3 cm
- Đơn hạch cùng bên đk lớn nhất > 3 cm ≤ 6 cm
- Nhiều hạch cùng bên đk lớn nhất ≤ 6 cm
- Hạch hai bên, đối bên đk lớn nhất ≤ 6 cm
- Hạch có đk lớn nhất > 6 cm.

Mật độ: chắc Sự di động: ít

6.3 Dấu hiệu DC xa. Nơi biểu hiện: 0

7.CT Scan

7.1. Khối U

- + Vị trí u: Xoang lê Thành sau họng Sau nhẫn phễu
- +Hình thái: Sùi Loét Thâm nhiễm Phổi hợp
- + Kích thước: Tính đường kính lớn nhất (cm)
 - ≤ 2 cm
 - > 2 cm – ≤ 4 cm
 - > 4 cm
- + Mức độ xâm lấn:
 - Tại chỗ Mô kế cận Cố định $\frac{1}{2}$ thanh quản Ra ngoài vùng

- Dây thanh Mép trước Khoảng cạnh thanh môn
- Băng thanh thất Sụn thanh thiệt Tiền đình thanh quản
- Hạ thanh môn
- Sụn phễu Sụn nhẫn Khoảng liên phễu
- Nẹp phễu thanh thiệt

- Thành bên họng Đáy lưỡi Khoảng trước thanh thiệt
- Sụn giáp Miệng thực quản Khí quản
- Vị trí khác

7.2. Hạch cổ:

- Nhóm Kích thước: Đơn hạch cùng bên đk lớn nhất ≤ 3 cm
- Đơn hạch cùng bên đk lớn nhất > 3 cm ≤ 6 cm
- Nhiều hạch cùng bên đk lớn nhất ≤ 6 cm
- Hạch hai bên, đối bên đk lớn nhất ≤ 6 cm
- Hạch có đk lớn nhất > 6 cm.

7.3 Dấu hiệu di căn xa: Nơi biểu hiện: 0

8. Mô bệnh học

Định typ theo tiêu chuẩn phân loại của Tổ chức Y tế thế giới – 2017:

- + UT BMTB vảy cổ điển (truyền thống) + UT BMTB vảy mụn cóc
- + UT BMTB vảy dạng đáy + UT BMTB vảy nhú
- + UT BMTB vảy tế bào hình thoi + UT BM vảy tuyến
- + UTBM dạng lympho biểu mô
- + UT BM khác

9. Kết quả hoá mô miễn dịch

9.1. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch p53

- Âm tính - Dương tính +
- Dương tính ++ - Dương tính +++

9.2. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch Ki67.

- Âm tính - Dương tính +
- Dương tính ++ - Dương tính +++

9.3. Tỷ lệ và mức độ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch EGFR

PHỤ LỤC 2 :
HÌNH ẢNH MINH HỌA



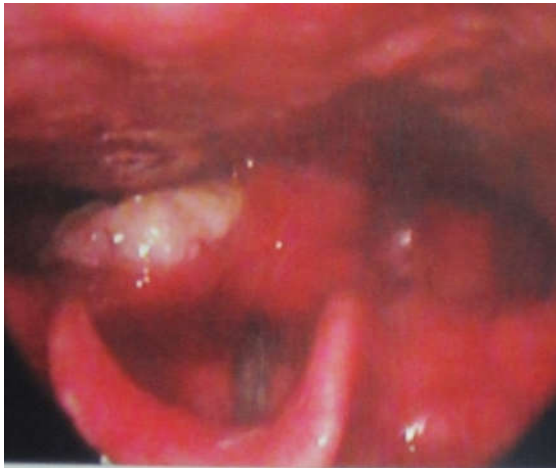
Hình ảnh: U thành trong xoang lê T sát góc trước lan tràn ½ nếp phễu thanh thiệt. Có thâm nhiễm lan ra thành ngoài xoang lê. BN Lê Đình Ân. Mã 5550



Hình ảnh: U sau nhân phễu xâm lấn thành trong xoang lê 2 bên. BN Phạm Quang Kh. Mã 11533



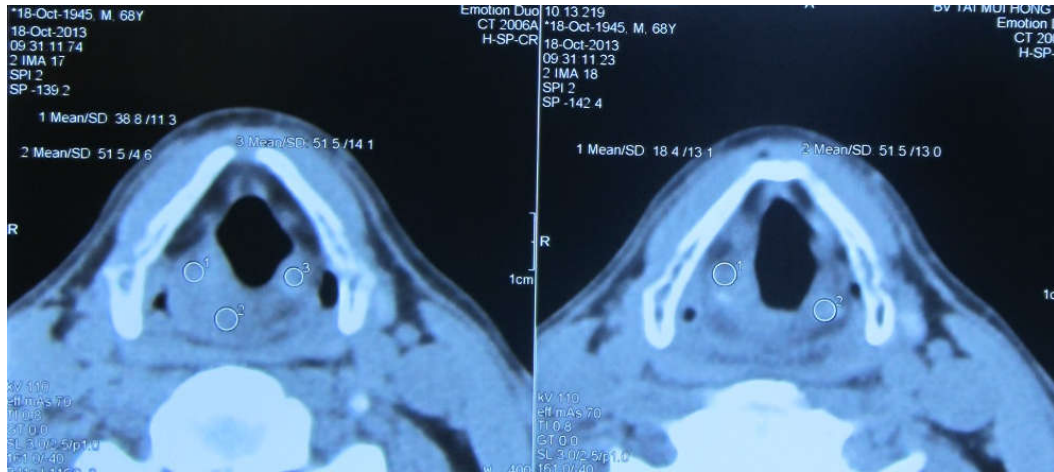
Hình ảnh: U sau nhãn
phễu, sụn nhãn phễu
lan ra toàn bộ sụn phễu
nẹp phễu thanh thiệt,
vùng liên phễu, sụn
phễu nẹp phễu thanh
thiệt, lấn vào tiền đình
thanh quản. BN Lê Văn
Ch. Mã 11598



Hình ảnh: U loét sùi mặt sau nhãn
phễu, có giả mạc bên phải; lan theo
nẹp phễu thanh thiệt vào thành trong
xoang lê. BN Nguyễn Văn S, Mã
11325.

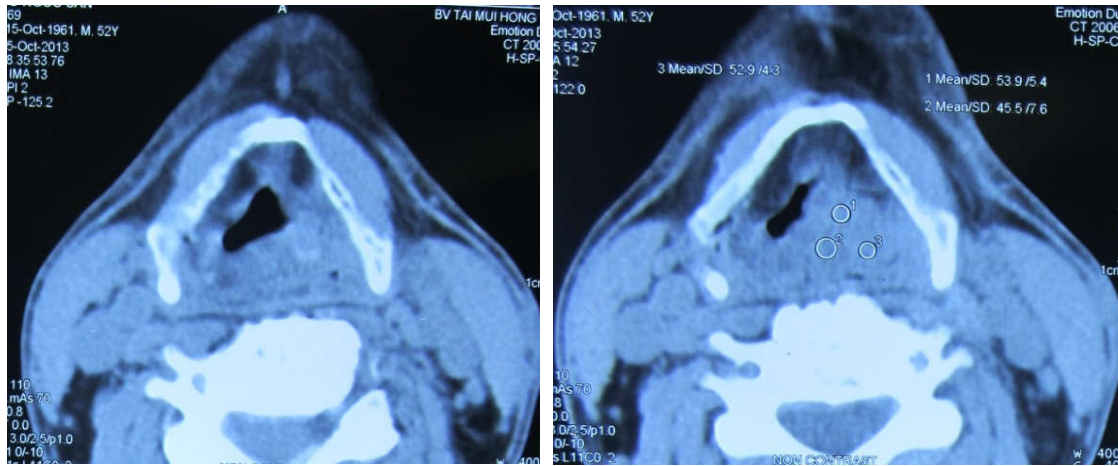


Hình ảnh: U xoang lê P tổn thương
sùi loét. BN Vũ Ngọc S, Mã 10526



Hình ảnh: U sau nhũn phễu xâm lấn thành trong xoang lê 2 bên, Phạm Quang K, Mã 11533.

Hình ảnh: U sau nhũn phễu xâm lấn bằng thanh thất 2 bên, Phạm Quang K. Mã 11533.



Hình ảnh: U xoang lê xâm lấn thanh quản T, BN Vũ Ngọc S, Mã 10526.

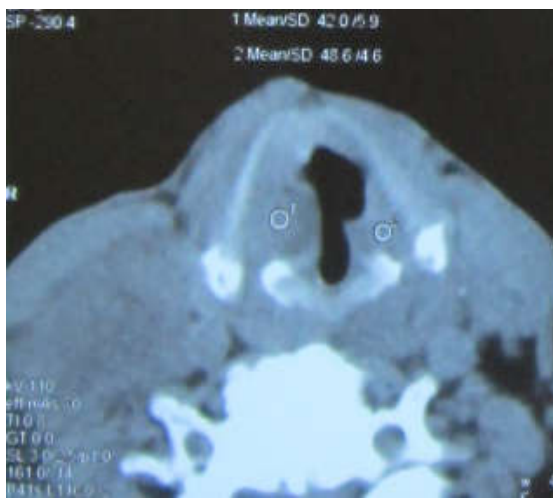
Hình ảnh: Tăng sinh xơ xâm lấn cánh sụn giáp T, BN Vũ Ngọc S, Mã 10526.



Hình ảnh: U sau hạ họng xâm lấn xoang lê 2 bên, khoang cạnh thanh môn, đáy lưỡi, BN Nguyễn Văn D, Mã 2021.



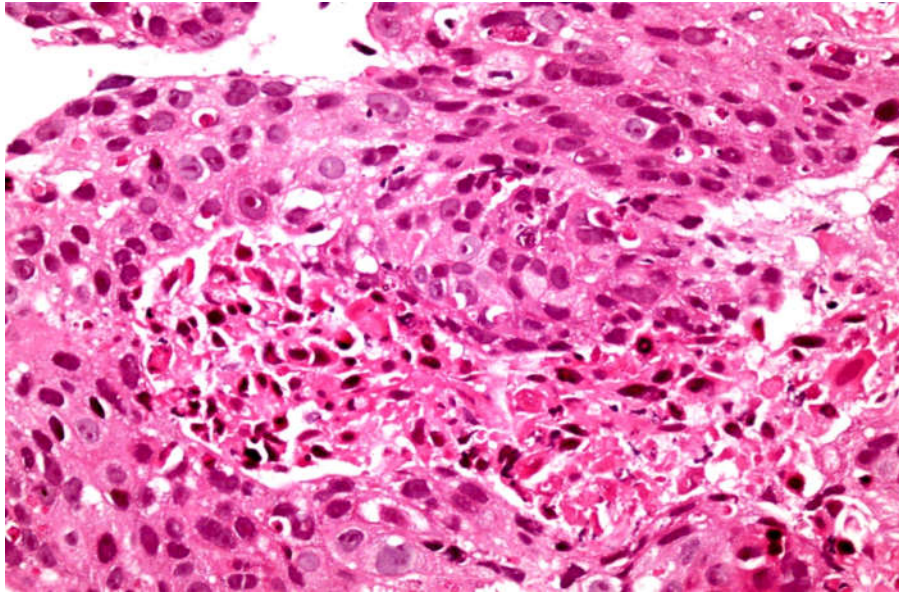
Hình ảnh: Tồn thương lan đến dây thanh 2 bên, BN Nguyễn Văn D, Mã 2021.



Hình ảnh: U lan đến mép trước 2 bên, BN Nguyễn Văn D Mã 2021

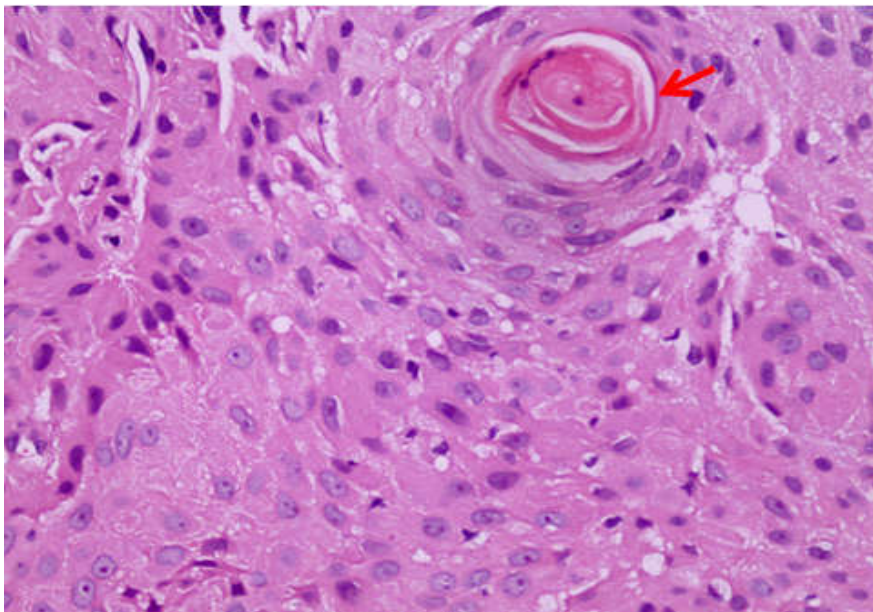


Hình ảnh: U làm tăng xơ sụn phễu phải, phá hủy góc trước phải, BN Nguyễn Văn D Mã 2021.



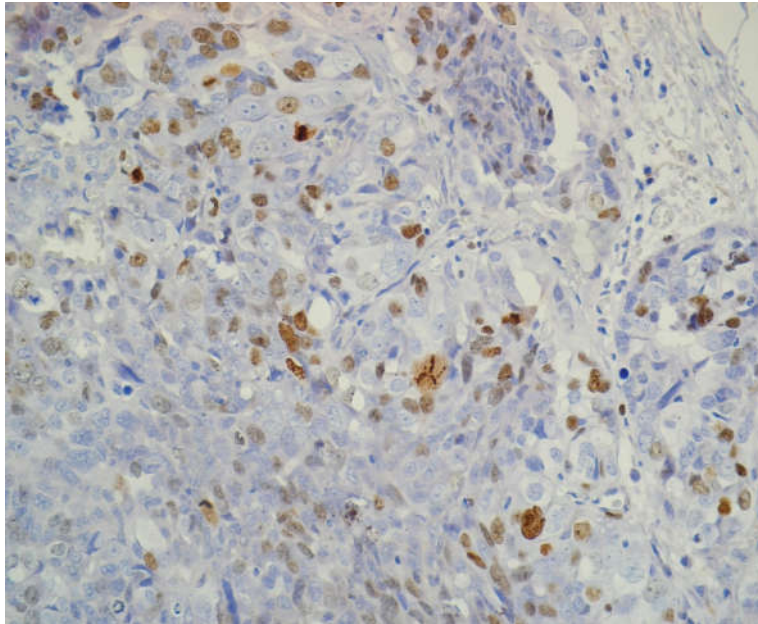
Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy hạ họng không sừng hóa. HE x 400.

Mã số: 8183

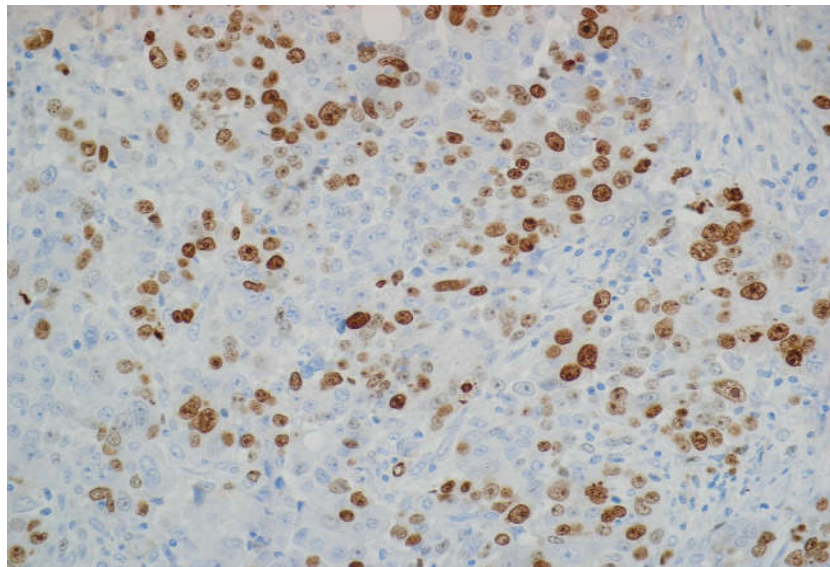


Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy hạ họng sừng hóa (cầu sừng- mũi tên).

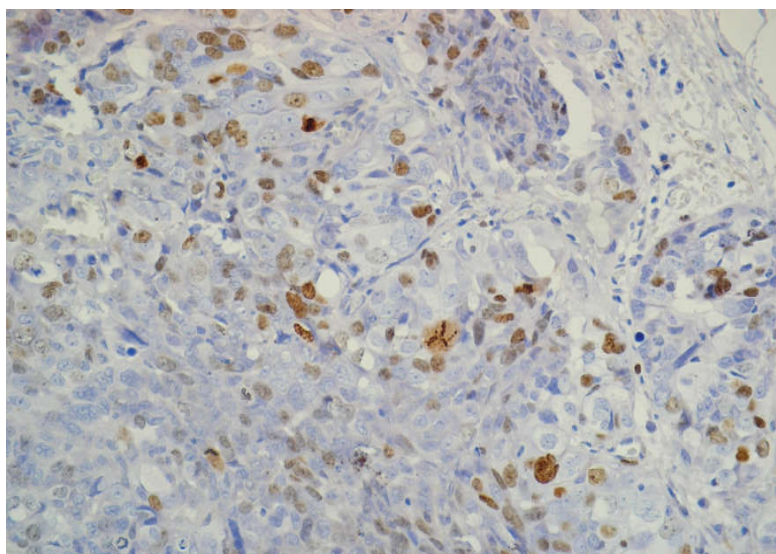
HE x 400. Mã số: 9102



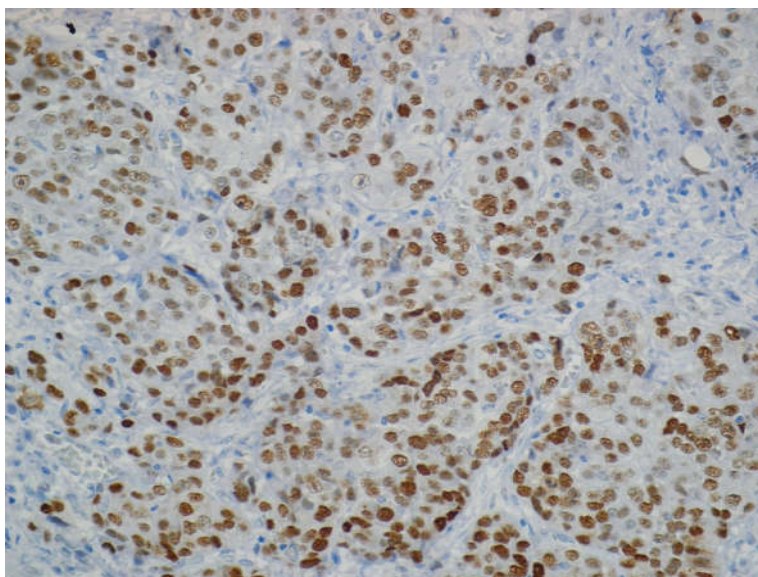
Hình ảnh: UTBMV hạ họng sừng hóa. Nhuộm P53 (+). Mã số 11245.



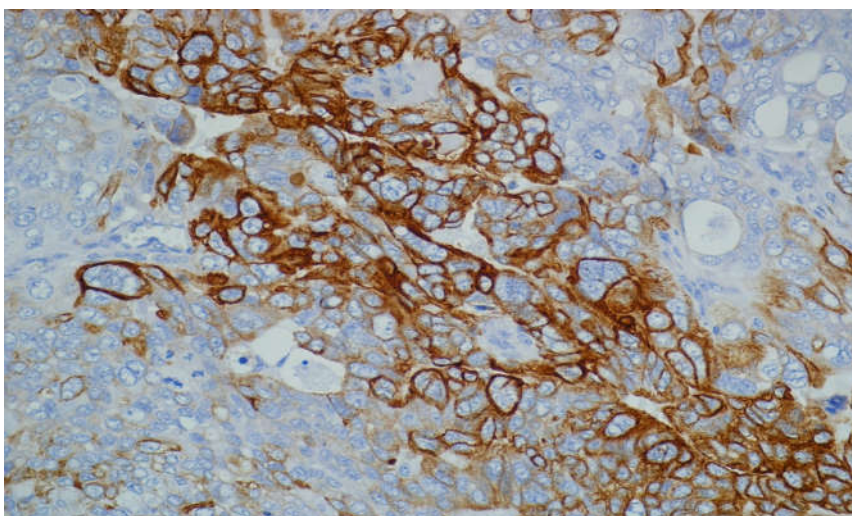
Hình ảnh: UTBMV hạ họng không sừng hóa. Nhuộm p53 (++) . Mã số 6384.



Hình ảnh: UTBMV hạ hộng sùng hóa, Ki67 (+),Mã số 658.

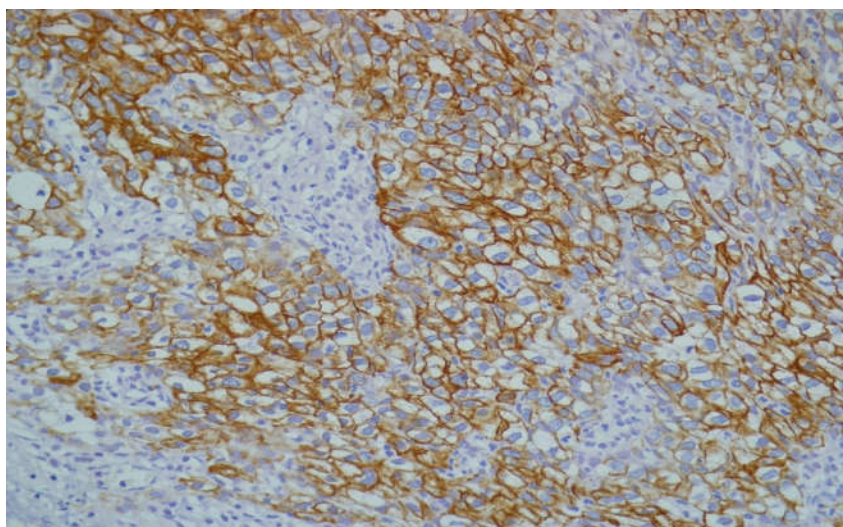


Hình ảnh: UTBMV hạ hộng không sùng hóa, Ki67 (+++). Mã số 12528



Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy hạ họng không sừng hóa, nhuộm EGFR (++)

Mã số 11325



Hình ảnh: Ung thư biểu mô vảy hạ họng sừng hóa, nhuộm EGFR (+++)

Mã số 155