

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hạ họng là khối u ác tính xuất phát từ niêm mạc che phủ hạ họng. Trên thế giới tỷ lệ mắc bệnh ung thư hạ họng tăng đáng kể hàng năm, ước tính khoảng 14.400 trường hợp mắc mới mỗi năm. Bệnh hầu hết chỉ phát hiện khi đã ở giai đoạn muộn (III, IV). Kết quả điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và các phương tiện kỹ thuật trong chẩn đoán và điều trị. Nội soi đánh giá tổn thương bề mặt hạ họng. Chụp cắt lớp vi tính đánh giá vị trí, kích thước, sự lan rộng của u, tổn thương lan xa và phát hiện đánh giá hạch về vị trí, kích thước, số lượng. Chẩn đoán mô bệnh học khẳng định chẩn đoán có hay không có ung thư, đó là typ bệnh học nào, 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. Đánh giá tiên lượng bệnh dựa vào: kích thước u, mức độ lan tràn của mô u, phương pháp điều trị, các yếu tố cá nhân đóng vai trò quyết định đến thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Xác định các typ và dưới typ mô học, sự bộc lộ một số gen liên quan đến yếu tố tiên lượng bệnh là vấn đề mang tính cấp thiết thời sự và khoa học, xuất phát từ thực tiễn này chúng tôi nghiên cứu đề tài với 2 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 của ung thư hạ họng.*

Chương 1 TỔNG QUAN

1.3. Chẩn đoán ung thư hạ họng.

1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng ung thư hạ họng.

1.3.1.1. Ung thư xoang lê.

Ung thư xoang lê chiếm tỷ lệ lớn trong ung thư hạ họng. Triệu chứng lâm sàng đầu tiên thường gặp là rối loạn nuốt một bên hoặc cảm giác khó chịu một bên họng, đặc biệt khi nuốt nước bọt. Rối loạn nuốt tăng dần, triệu chứng nuốt đau nhói lên tai ngày càng rõ. Giọng nói thay đổi, khàn tiếng do phù nề, hoặc khi khối u đã lan vào thanh quản. Triệu chứng lâm sàng, hạch cổ giai đoạn đầu khá kín đáo, người bệnh dễ bỏ qua, bệnh nhân đến khám khi đã ở giai đoạn muộn. Nội soi đồng bộ Panendoscope, chụp CLVT giúp đánh giá chính xác u, hướng lan, di căn hạch cổ.

1.3.1.2. Ung thư vùng sau nhân phễu

Phát sinh từ mặt sau niêm mạc vùng bao phủ sụn phễu, các cơ liên phễu và mặt sụn nhân. Nuốt vướng sớm, đau, cản trở thức ăn xuất hiện sớm. Triệu chứng không rầm rộ và tiến triển chậm người bệnh thường bỏ qua. U thường lan vào thành trong, góc trước của xoang lê hay gặp nhất là xuống miệng thực quản, giai đoạn muộn dễ nhầm với K miệng thực quản. Nội soi Panendoscope, chụp CLVT đánh giá tổn thương.

1.3.1.3. Ung thư thành sau họng

Phát sinh từ mặt sau niêm mạc của thành sau họng nuốt đau là dấu hiệu duy nhất và rất sớm. 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 bệnh tích thường trầm trọng hơn khi khám. Nội soi Panendoscope, chụp CLVT đánh giá tổn thương.

1.3.2. Khám nội soi chẩn đoán ung thư hạ họng

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

- Bộ nội soi đồng bộ Panendoscopy: Nội soi kép đồng bộ cho phép xác định các khối u ác tính ở cả hạ họng, thanh quản, thực quản và phế quản, các tổn thương tiền UT, các yếu tố nguy cơ và sinh thiết khối u làm mô bệnh học. Tìm vị trí UT thứ hai.

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

Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính cổ ngực với các lớp cắt ngang 2mm, sau đó sẽ tái tạo các lớp đứng ngang và đứng dọc. Tất cả bệnh nhân đều được tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch, đánh giá: vị trí u, kích thước u, mức độ xâm lấn, phá hủy tại chỗ, mô kế cận, xương. Hạch: số lượng, kích thước, vị trí. Di căn sang tạng khác: vị trí, số lượng ổ di căn.

1.3.3.1. Hướng lan trong ung thư hạ họng

- Xoang lê: Lan ra phía trước liên quan tới nếp phễu nắp và các sụn phễu: xâm lấn cạnh thanh môn, khoang trước nắp thanh quản. U bên xâm lấn tới các phần của sụn giáp, xâm nhập vào khoang cổ bên. U vách giữa xâm lấn tới cơ nội thanh quản. U bên dưới vượt qua đỉnh xoang lê có thể liên quan tới tuyến giáp.

- Vùng sau nhân phễu: Lan theo chu vi tới sụn nhân hoặc đến thanh quản, xoang lê, thành sau họng, miệng thực quản, thực quản, khí quản.

- Thành sau họng: Lan tới khẩu hầu, thực quản cổ, cân trước cột sống cổ và khoang cận hầu. Những u lan xuống dưới niêm mạc khó có thể xác định chính xác sự lan tỏa vi thể đầy đủ của bệnh.

- Bạch huyết của xoang lê có thể dẫn lưu qua màng giáp móng, qua các hạch trước khí quản, tới hạch cổ chằng II, III.

1.3.3.2. Kiểm tra và phát hiện hạch cổ:

Tổn thương hạch cổ là vấn đề đáng lo ngại nhất trong ung thư hạ họng, tỷ lệ là rất cao. Hạch cổ một bên (cùng bên hoặc đối bên), hạch 2 bên, chủ yếu hạch ở ngang tầm xương móng, 88% là hạch 1 bên và phía bên bệnh. Tình trạng hạch không tương xứng với tình trạng bệnh. 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 cũng như thể tích hạch nghi ngờ đã có di căn bao giờ cũng nhiều hơn và nặng hơn lúc ta đánh giá trên lâm sàng vì vậy chụp CLVT hạ họng đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương.

1.3.3.3. Khám và phát hiện một ung thư thứ hai

- Vị trí di căn xa phổ biến nhất phát triển ở những bệnh nhân UTHH là phổi.

1.3.4. Chẩn đoán mô bệnh học ung thư hạ họng

Chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại ung thư biểu mô vảy TCYTTG năm 2017 gồm các thứ typ sau:

- Ung thư biểu mô vảy truyền thống.
- Ung thư biểu mô vảy mụn cóc.
- Ung thư biểu mô vảy dạng đáy.
- Ung thư biểu mô vảy nhú.
- Ung thư biểu mô vảy tế bào hình thoi.
- Ung thư biểu mô tuyến vảy.

1.3.5. Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng.

Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng theo phân loại giai đoạn TNM của hiệp hội ung thư Mỹ năm 2017 áp dụng với ung thư hạ họng (IARC).

1.4. Các phương pháp điều trị

1.4.1. Phương pháp phẫu thuật và chỉ định

- + Cắt hạ họng bán phần. Chỉ định UTHH 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. Chỉ định: T1, T2 (có thể T3, T4).
- + Phẫu thuật qua miệng bằng robot. 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, chức năng, tiết căn một hoặc hai bên trong UTHH sẽ phụ thuộc vào chẩn đoán N và giai đoạn bệnh.

1.4.2. Tia xạ

1.4.3. Các phương pháp điều trị hóa chất chủ yếu

1.5. Một số yếu tố tiên lượng ung thư hạ họng

1.5.1. Kích thước khối u

Nghiên cứu về ung thư hạ họng đã cho rằng kích thước u đóng vai trò quan trọng, được coi là yếu tố độc lập trong tiên lượng bệnh và đánh giá hiệu quả của điều trị.

1.5.2. Giai đoạn (TNM Stage)

1.5.3. Một số dấu ấn phân tử

1.4.3.1. Gen EGFR: là thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, 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, quá trình di cư và sự hiện diện của typ matrix metalloproteinase các enzyme giúp tế bào u xâm nhập thành mạch. 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 kém biệt hóa và dự báo nguy cơ gia tăng của tình trạng tái phát, di căn.

1.4.3.2. 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 trong 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. Protein này còn có nhiệm vụ sửa chữa những khiếm khuyết của bộ gen.

1.4.3.3. Ki67 là một kháng nguyên nằm trong nhân tế bào. 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. Bệnh nhân có biểu hiện Ki67 cao thì tỷ lệ tái phát tại chỗ thường xuyên hơn. Tỷ lệ bộc lộ Ki67 quá mức cũng có thể dự đoán sự hiện diện của di căn hạch cổ trong ung thư biểu mô vảy hạ họng.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm tất cả trường hợp 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

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả từng trường hợp

2.2.2. Cơ mẫu: Chọn mẫu không xác suất, loại mẫu chủ đích gồm 61 bệnh nhân

2.3. Nội dung các biến số nghiên cứu

2.3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh CLVT của ung thư biểu mô hạ họng:

- Tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi cư trú, hút thuốc lá, thuốc láo, lạm dụng rượu, trào ngược DD-TQ
- Các triệu chứng cơ năng: Khàn tiếng, ho, khó thở, nuốt nghẹn, nuốt vướng, đau, sặc.
- Triệu chứng thực thể: Vị trí u, hình thái, kích thước, mức độ xâm lấn, hạch cổ, dấu hiệu di căn xa.
- Triệu chứng CLVT; Vị trí u, kích thước, mức độ xâm lấn, hạch cổ, dấu hiệu di căn xa.

2.3.2. 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.

So sánh kích thước u, giai đoạn TNM, typ mô bệnh học, độ biệt hóa, bậc lộ P53, Ki67, EGFR với thời gian sống thêm.

2.4. Quy trình nghiên cứu

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

- Tuổi, giới, nghề nghiệp, nơi cư trú, hút thuốc lá, thuốc láo, lạm dụng rượu, trào ngược dạ dày thực quản.

2.4.2. Nghiên cứu lâm sàng

- Dụng cụ, trang thiết bị:
 - * Bộ khám TMH thông thường, kim 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 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.
 - * Nội soi tai mũi họng: quan sát tổn thương và sinh thiết u để xác định: Vị trí u, hình thái, kích thước, mức độ xâm lấn.

2.4.3. Nghiên cứu chụp cắt lớp vi tính

- 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 tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch, đánh giá các đặc điểm sau:

- * Vị trí u trên CLVT
- * Kích thước u trên CLVT
- * Mức độ xâm lấn, phá hủy tại chỗ, mô kế cận, xương
- * Hạch: số lượng, kích thước, vị trí.
- * DC sang tạng khác: Vị trí, số lượng ổ DC.
- 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.
- Đánh giá sự xâm lấn sụn.

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.

2.4.4. Nghiên cứu mô bệnh học

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

- Tất cả các trường hợp nghiên cứu sẽ được nhuộm với marker p53 và Ki67, EGFR. Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch:

- *Ám 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.*

2.5. Chẩn đoán GD lâm sàng

Chẩn đoán GD lâm sàng dựa vào phân loại TNM của AJCC năm 2007

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, ≥ 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.

2.7. Xử lý số liệu

- Nhập, quản lý, 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 để xác định mối liên quan giữa sự bộc lộ các dấu ấn Ki67, P53, EGFR và kết quả điều trị.

2.8. Sai số và khắc phục sai số

2.9. Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin trong hồ sơ nghiên cứu hoàn toàn bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng cắt lớp vi tính

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tế lâm sàng

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 ≈ 78,7%). Bệnh nhân trẻ nhất: 28 tuổi, lớn tuổi nhất: 75 tuổi. Số bệnh nhân là nam: 60 bệnh nhân (98,4%), chỉ có 01 trường hợp bệnh nhân là nữ (1,6%). Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ 59/61 trường hợp (96,7%).

Trong số 5 lý do 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 lên tai chỉ có 8,2%. Lý do đến viện do hạch cổ to dưới 9,8%.

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. Đặc điểm lâm sàng của ung thư hạ họng

3.1.2.1. Triệu chứng cơ năng của ung thư hạ họng

Trong các triệu chứng cơ năng, nuốt vướng là triệu chứng phổ biến nhất. Bệnh nhân nuốt vướng đơn thuần (14,8%). 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 Panendoscope

- Vị trí xuất phát điểm của khối u hạ họng

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

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

- Có 55 trường hợp u xuất phát ở xoang lê (90,1%). Có 4 trường hợp xuất phát từ thành sau hạ họng (6,6%). Khối u xuất phát sau nhẫn phễu gặp 2 (3,3%).

- Vị trí khối u của ở xoang lê

Bảng 3.7. Vị trí khối u của ở xoang lê

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

- 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 (20,0%). U xuất phát từ thành ngoài có 5 trường hợp (9,1%).

- 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 (1,6%).

3.1.3. Cấu lớp vị tính của ung thư hạ họng

- *Xâm lấn tại vùng thanh quản của u*

Bảng 3.10. Xâm lấn tại vùng thanh quản của u

Vị trí	n	Tần suất
Thượng thanh môn	33	54,1
Thanh môn	18	29,5
Hạ thanh môn	12	19,7
Sụn phễu	41	67,2
Vùng giáp gianh (Nẹp phễu thanh thiệt)	55	78,7

Vị trí xâm lấn thường gặp hơn cả là: nẹp phễu thanh thiệt, sụn phễu.

- *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	Sau nhân phễu	Thành sau hạ họng
Thượng thanh môn	Sụn thanh thiệt	33		
	Tiền đình thanh quản	6		
	Băng thanh thất	24		
	Khoảng cạnh thanh môn	16		
Thanh môn	Khoảng cạnh thanh môn	18		
	Dây thanh	14		
	Mép trước	4		
Hạ thanh môn	Hạ thanh môn	9	1	2
Các sụn thanh quản	Sụn phễu	24	2	2
	Sụn nhẫn	2	2	2
	Vùng sau nhẫn	2	4	2
	Khoảng liên phễu	6	4	2
Thành sau hạ họng	Thành sau hạ họng	15	4	2
Vùng giáp gianh	Nẹp phễu thanh thiệt	51	2	2
Lên trên	Thành bên họng miệng	1		
	Đáy lưỡi	4		
	Khoang trước thanh thiệt	5		
Lan rộng ngoài vùng cổ.	Sụn giáp	1		
	Miệng thực quản	4	2	2
	Khí quản	1		

Vị trí xâm lấn thường gặp hơn cả là: nẹp phễu thanh thiệt, khoảng cạnh thanh môn, sụn phễu.

Ung thư ở vị trí xuất phát có 9 bệnh nhân (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	Tỷ lệ phần trăm (%)
T1	9	14,8
T2	19	31,1
T3	25	41,0
T4	8	13,1
Tổng	61	100,0

Nhận xét:

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

Có 18 ở giai đoạn N1 (58,1%), hạch giai đoạn N2 có 12 trường hợp (38,7%). Có 1 trường hợp hạch có đường kính lớn nhất > 6 cm (3,2%).

- *Sự phân bố hạch.*

Bảng 3.16. Sự phân bố hạch

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

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%.

- *Sự phân bố nhóm hạch.*

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. Chẩn đoán di căn (M)

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 1 trường hợp di căn phổi.

3.1.7. Chẩn đoán giai đoạn (S)

Bảng 3.17. Chẩn đoán giai đoạn

Phân loại	Số bệnh nhân	Tỷ lệ phần trăm (%)
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

Giai đoạn S1 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%).

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 của ung thư hạ họng

3.2.1. Tỷ lệ các typ mô bệnh học

Typ mô bệnh học của cả 61 trường hợp đều là ung thư biểu mô vảy, 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 cơm, 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. Sự bộc lộ các dấu ấn p53, Ki67 và EGFR

- 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%. Âm tính chiếm 26,2%.

- 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%. Không có trường hợp nào âm tính.

- 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 bệnh nhân theo typ mô bệnh học và di căn

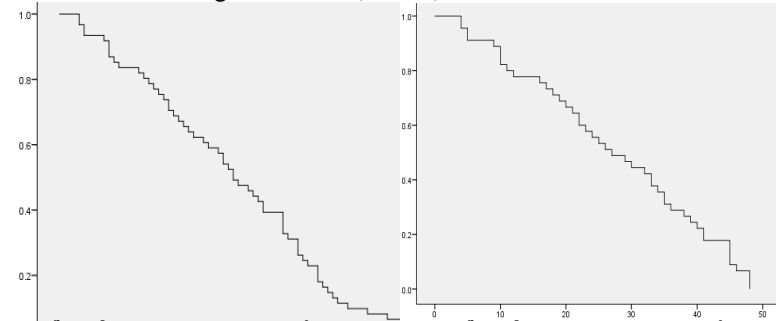
Trong 31 bệnh nhân di căn hạch thì 28 bệnh nhân ở dạng ung thư biểu mô vảy chiếm 90,4%.

3.2.3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ

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

Thời gian sống thêm	Kaplan – 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 48 tháng theo dõi: $27,24 \pm 2,060$, tính đến kết thúc nghiên cứu: $35,66 \pm 2,438$

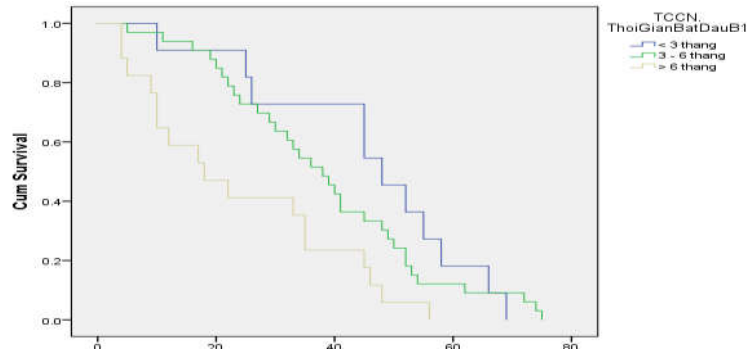


Biểu đồ 3.11: Thời gian sống thêm tính đến kết thúc nghiên cứu

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

Bảng 3.24: Liên quan thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện và thời gian sống thêm toàn bộ

TG tiến triển	Thời gian sống thêm (tháng)				P
	Trung bình	SE	95% CI		
			Thấp	Cao	
< 3 tháng	45,364	5.501	34.582	56,145	0,009
3 - 6 tháng	38,394	3.078	32.362	44.426	
> 6 tháng	24.059	4.227	15.775	32.343	
Chung	35.656	2.438	30.877	40.435	

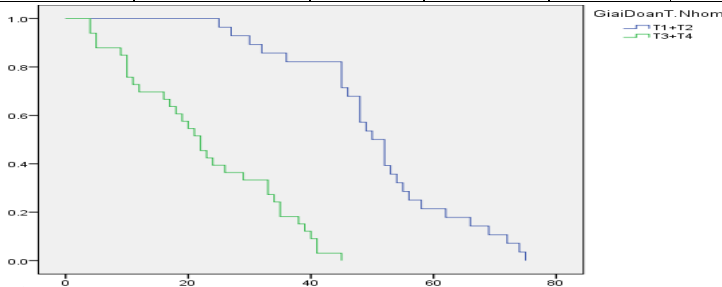


Biểu đồ 3.13: Thời gian tiến triển của bệnh cho đến khi vào viện

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh cho đến khi vào viện <3 tháng là 45,364 tháng, 3 tháng - 6 tháng là 38,394 tháng, > 6 tháng 24,059 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	2.511	45.96	55.69	<0,001
T3 + T4	22.76	2.183	18.44	27.03	
Chung	35.66	2.438	30.64	40.51	

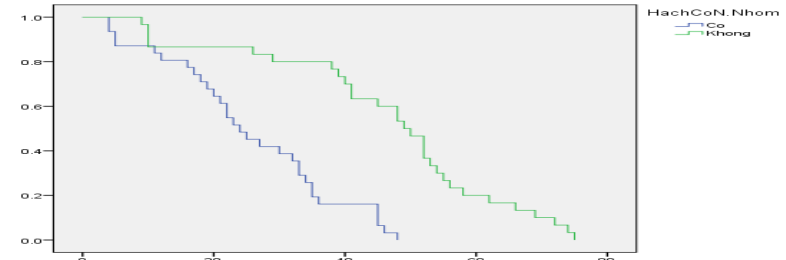


Biểu đồ 3.14: Liên quan giai đoạn T và thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm trung bình 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	3.426	38.71	52.18	<0,001
Có hạch	25.55	2.344	20.88	29.96	
Chung	35.66	2.438	30.64	40.51	

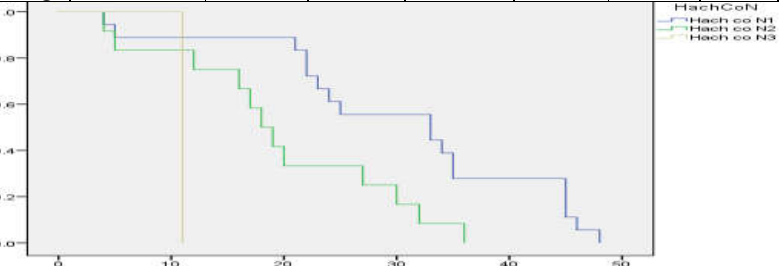


Biểu đồ 3.15: Liên quan có hạch và không hạch và thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có 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
		Thấp	Cao		Thấp	Cao	
N1	30.278	24.184	36.371	33.000	16.472	49.528	0,003
N2	19.667	13.951	25.383	18.000	14.605	21.395	
N3	11.000	11.000	11.000	11.000	.	.	
Tổng	25.548	20.954	30.143	24.000	18.546	29.454	

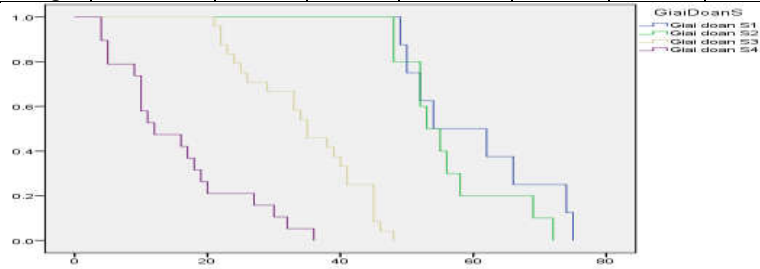


Biểu đồ 3.16: Liên quan giai đoạn N và thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có nhóm hạch N1 là 30,278, N2 là 19,667 tháng, N3 là 11,000 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

Giai đoạn	Trung bình	95% CI		Trung vị	95% CI		P
S1	60.250	52.928	67.572	54.000	40.141	67.859	<0,001
S2	56.300	51.247	61.353	53.000	48.351	57.649	
S3	34.792	31.217	38.366	35.000	29.020	40.980	
S4	15.526	11.122	19.930	12.000	3.468	20.532	
Tổng	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	



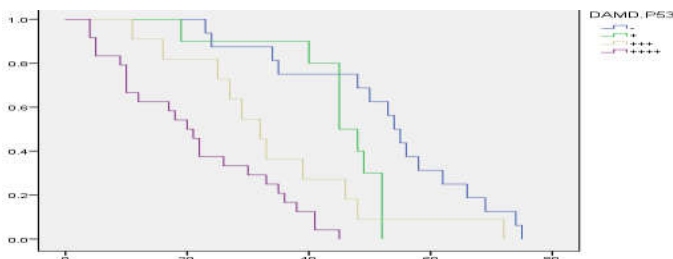
Biểu đồ 3.17: Liên quan giai đoạn và thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có giai đoạn S1 là 60.250 tháng, S2 là 56.300 tháng, S3 là 34.792 tháng, S4 là 15,526 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	52.250	44.328	60.172	54.000	50.080	57.920	< 0,001
+	44.700	38.599	50.801	45.000	38.802	51.198	
++	34.364	24.439	44.289	32.000	25.526	38.474	
+++	21.417	16.116	26.718	20.000	15.199	24.801	
Tổng	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	

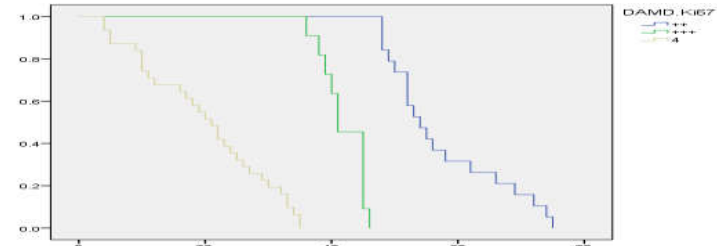


Biểu đồ 3.18: Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ P53

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có P53 âm tính cao nhất 52,250 tháng, P53 +++ là thấp nhất 21,417 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
+	57.526	53.361	61.692	54.000	49.734	58.266	<0,001
++	41.909	39.871	43.947	41.000	38.303	43.697	
+++	20.032	16.506	23.559	21.000	16.637	25.363	
Tổng	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	

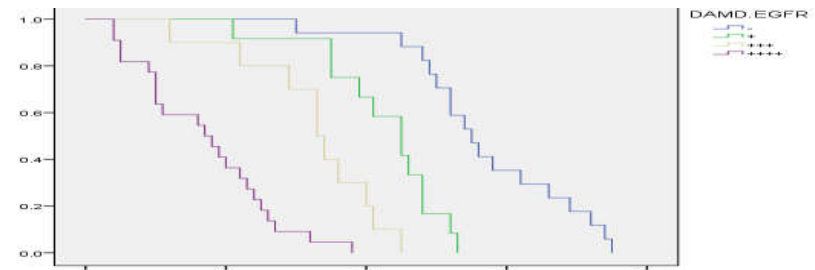


Biểu đồ 3.19: Thời gian sống thêm toàn bộ với sự bộc lộ Ki67

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có Ki67 + cao nhất 57,526 tháng, Ki67 +++ là thấp nhất 20,032 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	56.882	51.283	62.482	55.000	49.622	60.378	< 0,001
+	42.333	37.288	47.379	45.000	38.305	51.695	
++	32.500	26.503	38.497	33.000	27.835	38.165	
+++	17.045	13.061	21.030	17.000	7.807	26.193	
Tổng	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	



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

Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có EGFR âm tính cao nhất 56,882 tháng, EGFR +++ là thấp nhất 17,045 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	-0,562	-27,048	-15,580	<0,001	0,713
Hạch cổ Có Hạch/ Chưa có hạch	0,329	6,912	17,932	<0,001	
P53 Âm tính/ Dương tính	-0,251	-17,208	-4,376	0,001	

$R^2 = 0,713$: 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.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm lâm sàng và cắt lớp vi tính ung thư hạ họng

4.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng

- Bệnh nhân trong độ tuổi từ 41 – 60 có 48 trường hợp (78,7%). Người thấp nhất 28 tuổi, cao nhất 75 tuổi. Có 60 bệnh nhân bệnh nhân nam (98,4%). Gặp 1 trường hợp là bệnh nhân nữ (1,6%).

- Bệnh nhân có có yếu tố nguy cơ 59/61 trường hợp (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 72,1%. Bệnh nhân bị hội chứng trào ngược dạ dày gặp 24,6%. Gặp 2 trường hợp bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ chiếm (3,3%).

- Rối loạn nuốt, nuốt vướng gặp 23 trường hợp (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 (44,3%), gặp 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%. Gặp 6 trường hợp hạch cổ to là những trường hợp hạch cổ ở giai đoạn N2 chiếm 9,8%. Gặp 5 trường hợp đau lan lên tai chiếm 8,2%.

- 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 54,1%. Bệnh nhân đến < 3 tháng có 11 bệnh nhân chiếm 18,0%. Bệnh nhân đến sau 6 tháng có 17 bệnh nhân chiếm 27,9%.

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng ung thư hạ họng

- Triệu chứng cơ năng ung thư hạ họng

Bệnh nhân có rối loạn nuốt ở các mức độ khác nhau 100%, tỷ lệ này tương đương tác giả Lê Minh Kỳ 100%, Đinh Phúc và cộng sự là 100%, và tương đồng với nghiên cứu của Ravindra 100%, Pau 99%, rối loạn nuốt là triệu chứng có sớm, giai đoạn đầu thường nhẹ và không liên tục, bệnh nhân dễ bỏ qua. Triệu chứng nuốt vướng đơn thuần gặp 9 trường hợp (14,8%). Nuốt vướng có nuốt đau hoặc nuốt sặc gặp 20 trường hợp (32,8%) trong đó có 2 trường hợp nuốt vướng có nuốt nghẹn (3,28%), gặp 1 trường hợp nuốt vướng có nuốt sặc chiếm 1,64%. Gặp 14 trường hợp nuốt vướng có kèm khàn tiếng (23,0%). Nuốt vướng có kèm khó thở cùng gặp 13 trường hợp (21,3%).

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, khàn tiếng gặp 14 trường hợp chiếm 23,0%, thấp hơn của Pau 30%, Lê Minh Kỳ 35,5% , Ravindra 35,6%. Triệu chứng khó thở gặp 13,11%, cao hơn nghiên cứu của Ravindra 11,8%, thấp hơn các nghiên cứu khác: Pau 14%, Lê Minh Kỳ 14,5%.

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

- 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 nhân phễu (6,6%). Khối u xuất phát thành sau hạ họng gặp 2 (3,3%). Theo tác giả Nguyễn Đinh Phúc tỷ lệ vị trí xuất phát ung thư hạ họng là 75,5% xoang lê, 19,7% sau nhân phễu và 4,9% thành sau họng. Theo Trần Minh Trường, Huỳnh Kim Hồng Vân tỷ lệ vị trí xuất phát là xoang lê 84,7% sau nhân phễu 11,5%, thành sau họng 3,8%.

+ 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

(20,0%). U xuất phát từ thành ngoài có 5 trường hợp (9,2%). Theo tác giả Lê Minh Kỳ, tỷ lệ này lần lượt là 54,4%, 38,6% và 7%, kết quả này cũng phù hợp nghiên cứu của Seungwon Kim.

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 (1,6%).

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

- *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 có tần xuất 90,1%, nếp phễu thanh thiệt tần suất là 85,3%, khoảng cạnh thanh môn là 55,7%.

- 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.

- *Xâm lấn tại vùng thanh quản*

- Thương thanh môn: Có 33 trường hợp tổn thương xâm lấn thượng thanh môn

+ Băng thanh thất kết quả 24 ca. 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.

+ Sụn thanh thiệt: có 33 trường hợp có tổn thương xâm lấn sụn thanh thiệt.

+ Tiền đình thanh quản có 6 trường hợp được phát hiện có tổn thương trên CLVT.

- Thanh môn: Có 18 trường hợp tổn thương xâm lấn thanh môn

+ Khoảng cách thanh môn: 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

+ Dây thanh, có 14 trường hợp bị xâm lấn, 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.

+ Mép trước: Có 4 ca, 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.

- Hạ thanh môn. Có 12 bệnh nhân có tổn thương lan tới hạ thanh môn.

- Các sụn thanh quản; Sụn phễu, có 28 trường hợp bị xâm lấn 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: Vị trí nếp phễu thanh thiệt, có 55/61 trường hợp đánh giá có xâm lấn, 6 trường 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.

- *Xâm lấn tại lan tràn ngoài vùng thanh quản – hạ họng*

+ *Đánh giá xâm lấn lan tràn lên trên.*

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.

+ *Đánh giá xâm lấn lan rộng vùng cổ và vùng thực quản*

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.

- *Số vị trí lan tràn:* U ở vị trí xuất phát điểm chỉ có 9 bệnh nhân (14,8%). Có tới 85,2% bệnh nhân đã tổn thương lan rộng hơn một vị trí giải phẫu ngoài hạ họng. Tỷ lệ này là 13,1% và 86,9% 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 (41,0%), ung thư lan rộng ra 2 vị trí có 21 bệnh nhân (34,4%), lan rộng ra 3 vị trí có 5 bệnh nhân (8,2%), ung thư lan rộng ra 4 vị

trí có 1 bệnh nhân (1,6%). Không gặp tổn thương sau nhấn phẫu đơn độc.

- *Phân độ T*: Bệnh nhân ở giai đoạn muộn T2,T3 chiếm 44/61 (72,1%), theo Lê Minh Kỳ và cộng sự 79%. 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 (31,1%). Giai đoạn T1 có 9 trường hợp (14,8%). Có 8 trường hợp giai đoạn T4 (13,1%). Theo một 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. Kết quả giai đoạn T4 tương đương Lê Minh Kỳ 12,90%.

- *Hạch cổ*: Trong nghiên cứu của chúng tôi, hạch cổ cũng là triệu chứng thường gặp, có 31 bệnh nhân có hạch cổ (50,8%) kết quả này nghiên cứu của Lê Minh Kỳ và cộng sự 43,3%, Nguyễn Đình Phúc và cộng sự 43,4%, và nghiên cứu của Ravindra 45,1%

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 19 trường hợp chiếm 61,3%, trong đó hạch nhóm III gặp 10 trường hợp chiếm 32,3%. Hạch nhóm II gặp 6 trường hợp chiếm 19,3%. Hạch nhóm I gặp 3 trường hợp chiếm 9,7%. Có 12 trường hợp gặp nhiều hơn 1 nhóm hạch trong đó hạch nhóm II và III là gặp nhiều nhất 8 trường hợp chiếm 25,81%. Trường hợp bệnh nhân có 2 nhóm hạch nhóm I,II và bệnh nhân có nhóm III, IV gặp 1 bệnh nhân mỗi nhóm chiếm 3,2%. Trong nghiên cứu chúng tôi gặp 2 trường hợp bệnh nhân có hạch nhóm I, II,III chiếm 3,2%.

- *Di căn xa (M)*: Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 1 trường hợp di căn phổi.

- *Giai đoạn S*: 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.

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

Sử dụng phương pháp phát hiện gián tiếp qua sự bộc lộ của protein p53 bất thường bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch, 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%. Âm tính chiếm 26,2%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số 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. 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.

- Sự bộc lộ mạnh của Ki67 cho thấy một tiên lượng tồi, điều trị ít hiệu quả, nhất là khả năng đáp ứng xạ trị. Nhiều công trình cũng đã nghiên cứu sự bộc lộ của Ki-67 trong các UT BM đầu cổ và đều nhất trí cho rằng, tiên lượng xấu luôn đi cùng với sự bộc lộ cao của dấu ấn này. Nghiên cứu 61 bệnh nhân chúng tôi thu được 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 31,2%. Không có trường hợp nào âm tính.

- 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%. 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.

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm toàn bộ tính đến kết thúc nghiên cứu: $35,66 \pm 2,44$. Thời gian sống thêm toàn bộ tính đến 48 tháng theo dõi: $27,24 \pm 2,06$. 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 $P < 0,001$

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 $P < 0,001$. Trong đó nhóm hạch N1 là 30,28, N2 là 19,67 tháng, N3 là 11,00 tháng. 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 15,53 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

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. 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 Ki67 + nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch Ki67 ++ và nhiều hơn bệnh nhân có dấu ấn miễn dịch Ki67 ++++. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Tuy thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân chưa xuất hiện dấu ấn miễn dịch EGFR 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 ++++, sự khác biệt này 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 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%).

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.

QUESTION

Lower throat cancer is a malignant tumor that comes from the lining covering the throat. Worldwide, the incidence of throat cancer increases significantly every year, an estimated 14,400 new cases each year. The disease is mostly detected only in the late stages (III, IV). Treatment results depend on the stage of the disease and the technical means in diagnosis and treatment. Endoscopy assesses the lesion of the lower throat. Computerized tomography assesses location, size, spread of tumors, spread lesions and detects lymph node evaluation of location, size, and quantity. Diagnosis of histopathology confirms the diagnosis with or without cancer, which type of pathology, with or without histological variants, is invasive or not, and which histological lesions are present. Assess the prognosis based on: size of tumor, extent of tumor spread, treatment method, individual factors that play a decisive role in the survival time and quality of life of patients. Determining the types and types of histology, the disclosure of some genes related to prognostic factors is an urgent issue of science and time, derived from this practice, we study the topic with 2 goals:

1. Describe some clinical features, computerized tomography images of throat cancer.

2. Determination of the prevalence of histopathology, the disclosure of the markers Ki67, P53, EGFR and the relationship with the treatment results of throat cancer.

Chapter 1 OVERVIEW

1.3. Diagnosis of throat cancer.

1.3.1. Clinical diagnosis of throat cancer.

1.3.1.1. Sinus cancer.

Sinus cancer accounts for a large proportion in throat cancer. The first common clinical symptom is swallowing disorder or discomfort in the throat, especially when swallowing. Increased swallowing disorders, throbbing pain symptoms become more and more clear. The voice changes, hoarseness due to edema, or when the tumor has spread into the larynx. Clinical symptoms, neck lymph nodes in the first stage are quite discreet, patients are easy to ignore, patients come to see when they are in the late stages. Synchronous endoscopic Panendoscope, computerized tomography to accurately assess tumor, spread direction, metastatic lymph nodes.

1.3.1.2. Regional cancer behind the funnel ring

Derived from the back of the mucosa covering the cartilage cartilage, the intercostal muscles and the cartilage face. Swallowing early, pain, obstructing food appear soon. Symptoms are not frantic and progress is

slow and patients often overlook. U usually spreads to the inner wall, the most common angle of the sinus cavity is the mouth of the esophagus, the late stage is easily confused with the esophageal mouth. Endoscopic Panendoscope, computerized tomography assessment of injury.

1.3.1.3. Cancer of the posterior throat

Arising from the back of the mucosa of the throat after swallowing is painful and the only sign is very early. Less common but very prognostic, most patients come in the stage of surgery, cancer organizations often spread in the direction and when pathological surgery is often more serious when examined. Endoscopic Panendoscope, computerized tomography assessment of injury.

1.3.2. Endoscopic examination for diagnosis of throat cancer

- Direct laryngeal laryngoscopic examination: Luminescent fiber devices attach lenses and cameras to observe areas not seen through indirect mirrors.

- Set of Panendoscopy synchronous endoscopy: Synchronous dual endoscopy allows the determination of malignant tumors in both lower throat, larynx, esophagus and bronchus, precancerous lesions, risk factors and births set tumor to make histopathology. Find the second cancer location.

1.3.3. Diagnosis of subculture of throat cancer

The patient had a computerized tomography of the thoracic neck with 2mm cross-section layers, then re-created the horizontal and vertical layers. All patients were given intravenous contrast, evaluation: tumor position, tumor size, invasion level, local destruction, adjacent tissue, bone. Plot: quantity, size, location. Metastasis to other organs: location, number of metastases.

1.3.3.1. Spread in throat cancer

- Pearles: Spread to the front related to the cap funnel and funnel cartilage: invasion of the glottis, the anterior chamber of the epiglottis. Side tumors invade the parts of the thyroid cartilage, invading the lateral neck. The middle wall is invasive to the endothelial muscle. The tumor below crosses the tip of the pelvis may be related to the thyroid.

- The area behind the funnel ring: Spread according to the circumference to the ring cartilage or to the larynx, the sinuses, the posterior wall of the throat, esophageal mouth, esophagus, trachea.

- The back of the throat: Lan comes to the throat, esophageal neck, weighs in front of the cervical spine and the parietal cavity. The tumors that spread down the mucosa can hardly determine the full microbial spread of the disease.

- Lymphs of pelvic sinuses can drain through the thyroid membrane, through the lymph nodes before the trachea, to the lymph nodes of stage II, III.

1.3.3.2. Check and detect neck lymph nodes:

Injury to the neck lymph nodes is the most worrying problem in throat cancer, the rate is very high. Lateral cervical lymph nodes (side or side), bilateral lymph nodes, mostly ganglion at the level of the nail bone, 88% are lymph nodes on one side and side of the disease. The condition of the lymph nodes does not match the condition. The assessment of cancer metastatic lesions at examination and at surgery is often different, only the number of lymph nodes can be detected at the time of surgery and the lymph node suspected to have metastases is always more and more severe than when we beat Clinical prices, therefore, a computerized tomography tomography assesses the extent of the lesion.

1.3.3.3. Examination and detection of a second cancer

- The most common distant metastasis site developed in patients with throat cancer is the lungs.

1.3.4. Diagnosis of histopathology of throat cancer

Diagnosis of histopathology according to classification of squamous carcinoma World Health Organization in 2017 includes the following types:

- Traditional squamous carcinoma.
- Warts of carcinoma of warts.
- Squamous epithelial carcinoma.
- Papillary squamous carcinoma.
- Rhombic squamous cell carcinoma.
- Squamous gland carcinoma.

1.3.5. Diagnosis of clinical stage.

The clinical stage diagnosis according to the TNM stage classification of the American Cancer Society in 2010 applies to throat cancer (IARC).

1.4. The treatments

1.4.1. Surgical methods and indications

+ Partial throat cut. Indications for small childhood sinus throat cancer T1, T2.

+ Semi-throat laryngeal section. Indications for cancer of the lower throat have spread into the walls of the sinuses and a larynx (T2).

+ Cut the larynx to sell the horizontal part on the extension stick. The indication for cancer of the lower throat has spread to the upper floor of the glottis (T3).

+ Cut the larynx - lower throat semi-horizontal on the ring. Indications for lower throat cancer come from the funnel ring area or from the sinuses that spread to this area and the endometrium (T3, T4).

+ CO2 laser endoscopic surgery. Indication: T1, T2 (possibly T3, T4).

+ Oral surgery with a robot. Indication: Tumor T1, T2.

+ Cut the whole and partial throat larynx. Indicated for lower throat cancer spread to 2/3 of the circumference of the lower throat, tumors spread

to the posterior pharyngeal wall, the area behind the cartilage and endometrium, in stages T3, T4.

+ Cut the larynx to lower throat whole + cut the esophagus. Indicated when the tumor spreads to the mouth of the esophagus.

The selective, functional, eradication of the neck lymph nodes in one or both sides of the throat cancer will depend on the diagnosis of N and the stage of the disease.

1.4.2. Radiation

1.4.3. The main chemical treatments

1.5. Some prognostic factors of throat cancer

1.5.1. Tumor size

Research on throat cancer has shown that tumor size plays an important role, considered an independent factor in the prognosis and assessing the effectiveness of treatment.

1.5.2. Stage (TNM Stage)

1.5.3. Some molecular imprints

1.5.3.1. *Gen EGFR*: epidermal growth factor receptor, the increase in activity of EGFR is closely related to metastasis including adhesion to cushioned protein, migration process and presence of tyb matrix metalloproteinase enzymes that help tumor cells invade the vessel walls. Excessive disclosure of EGFR increases the risk of local recurrence, overexpression of EGFR gene at protein level is also observed in poorly differentiated squamous carcinoma and increased risk of recurrence. broadcast, metastasize.

1.5.3.2. *The p53 gene*, considered to play a role in regulating cell division genes, examining cell division and participating in the initiation of the apoptosis phenomenon, is responsible for synthesizing a nuclear protein in the amount of 53kd. This protein is responsible for many functions, the most important of which is the function of stopping the cell division process for cells with abnormal genomes entering during the division process. This protein is also responsible for repairing genetic defects.

1.5.3.3. *Ki67* is an antigen within the cell nucleus. Studies have shown that Ki67's high exposure is associated with high malignancy. Excessive expression of Ki67 is also directly proportional to lymph node metastasis. Patients with high Ki67 expression, the recurrence rate is more frequent. Excessive Ki67 exposure rate can also predict the presence of neck lymph node metastasis in low-squamous squamous carcinoma.

Chapter 2

SUBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

2.1. Research subjects

Including all cases of throat cancer, diagnosis, diagnosis and treatment

at the Central ENT Hospital from 1/2011 to 12/2013 monitored the additional life time until 12/2017.

2.1.1 Criteria for selecting research subjects

- Patients with clinical diagnosis, exaggerated endoscopic examination, computerized tomography and surgical treatment at B1 - oncology center of Central ENT Hospital. Patients with postoperative radiotherapy at the central hospital K.

- Patients undergoing biopsy and diagnosis of preoperative histopathology, biopsy samples tested for P53, Ki67, EGFR.

- Before surgery to perform general anesthesia to scan Panendoscopy.

- Patient records are tracked after discharge to the end of the study (December 2017) and there is an explanation to agree to participate in the study.

2.1.2. Standard excluded from research

- All cases do not satisfy one of any of the conditions selected above.

- Cases with 2 cancers.

- The secondary cancer, metastasis to the throat, the recurrence of throat cancer, treated with chemicals or radiation before.

- Patients do not cooperate in research.

2.2. Research Methods

2.2.1. Research design: The study describes each case

2.2.2. Sample size: Unspecified sample, the target sample includes 61 patients

2.3. Content of research variables

2.3.1. Describe clinical characteristics, computerized tomography images of lower throat carcinoma:

- Age, gender, occupation, residence, smoking, tobacco, alcohol abuse, gastroesophageal reflux - esophagus.

- Functional symptoms: hoarseness, cough, difficulty breathing, choking swallowing, swallowing, pain, choking.

- Physical symptoms: Tumor position, morphology, size, invasion level, neck lymph nodes, distant signs of metastasis.

- Symptoms of computerized tomography; Tumor position, size, invasion level, neck lymph nodes, distant signs of metastasis.

2.3.2. Determination of histopathology, rate of Ki Ki, Gen P53, EGFR and correlation with clinical cut-off characteristics and results of treatment of throat cancer.

Compare tumor size, stage of TNM, histopathology, differentiation, reveal P53, Ki67, EGFR with extra life time.

2.4. research process

2.4.1. Study some epidemiological factors, prehistory, risk factors

- Age, gender, occupation, residence, smoking, tobacco, alcohol abuse, gastroesophageal reflux.

2.4.2. Clinical research

- Tools and equipment:

* Regular ENT examination, biopsy

* Flexible tube endoscopic kit, Panendoscope synchronous endoscope and fully enclosed device.

- Detection of functional symptoms: hoarseness, cough, difficulty breathing, choking swallowing, swallowing, pain, choking.

- Detecting physical symptoms:

* Ancient examination: Determining metastatic lymph nodes in groups, number of nodes, density, mobility.

* Otolaryngoscopic examination: observation of lesions and biopsy u to determine: U position, morphology, size, invasion level.

2.4.3. Study computerized tomography

- Patient is taken with 2mm cross-section layers, then regenerated vertical and vertical layers. All patients received intravenous contrast injection, assessing the following characteristics:

* Position u on computer layer cut

* Size u on computer layer cutting

* Levels of invasion, local destruction, adjacent tissue, bone

* Plot: quantity, size, location.

* Move to another organ: Location, number of drives moved.

- Criteria for assessing lesions of throat cancer on computerized tomography film

Tumor evaluation.

The thickening of the software is in the block position.

Evaluation of cartilage invasion.

Plot: quantity, size, location. Lymph node metastasis on computerized cleavage is lymph node size > 10 mm, ratio of vertical / horizontal diameter < 2, sticky lymph nodes, irregular margin, shell breakage, calcification lymph nodes, central necrosis.

2.4.4. Study histopathology

Specimens are fixed in Bouin or formol solution 10% when removed from the patient's body. Treatment of specimens according to the routine procedure of microscopic techniques. Diagnosis of MBH on optical microscope has a magnification of 40-400 times. Typography according to the classification criteria of the World Health Organization 2017.

2.4.5. Researching immune tissue

- All case studies will be stained with p53 and Ki67, EGFR markers. Evaluation of results of immunohistochemistry staining:

- Negative: tumor cells are not brown or less than 10% of tumor cells are brown.

- Positive +: When more than 10% of tumor cells catch color, but these cells only catch color in each cell membrane cell membrane.

- Positive ++: When color-to-moderate colorectal cells are present in the entire cytoplasmic cell membrane with > 10% of total tumor cells

- Positive +++: When full-color cytoplasmic cell membranes with intense intensity are observed on 10% of tumor cells.

2.5. Diagnosis of clinical stage

Diagnosis of clinical stage based on TNM classification of AJCC in 2007

2.6. Track extra life time

- Call and come to the patient's home to make a follow-up appointment periodically every 3 months in the first two years. After 2 years of evaluation, every 6 months. Evaluate the survival time after treatment by taking the information of the patient who is still alive or dead. Time to confirm and evaluate is <6 months, 6 - <12 months, 12- <24 months, 24- <36 months, 36- <48 months, ≥ 48 months.

- Full life time

+ Analysis of additional life time using Kaplan-Meier's event-based estimation method

+ Extra life time: This is the period from the start of the study and the end (withdrawal) of the study.

+ Status of patients: Living or dead.

2.7. Data processing

- Import, manage and analyze data using SPSS 16.0 software

- Analysis of additional life time using Kaplan-Meier's event-based estimation method.

- Multivariate regression analysis to determine the relationship between the disclosure of markers Ki67, P53, EGFR and treatment results.

2.8. Errors and corrective errors

2.9. Ethical research

The information in the research file is completely confidential and only for research purposes.

Chapter 3 RESEARCH RESULTS

3.1. Describe clinical characteristics of computerized tomography

3.1.1. Some clinical epidemiological characteristics

In our study, the number of patients in the 3 age groups from 41 to 60 had the highest rate (48 cases ≈ 78.7%). The youngest patient: 28 years old, the oldest: 75 years old. Number of male patients: 60 patients (98.4%), only 01 case of female patients (1.6%). Patients with risk factors 59/61 cases (96.7%).

Among the 5 reasons for patients to go for medical examination, the number with the highest swallowing disorder (37.7%), followed by the group with both swallowing and hoarse disorder (23.0%). Swallowing

disorder + laryngeal dyspnea is 21.3%. The group of people suffering from ear pain is only 8.2%. The reason for going to the hospital is due to the large lymph nodes below 9.8%.

The number of patients coming to the hospital for about 3 - 6 months since the first symptoms is highest is 54.1%. The number of patients coming to the hospital for about 6 months from the first symptoms is 27.9%.

3.1.2. Clinical characteristics of throat cancer

3.1.2.1. Functional symptoms of throat cancer

In functional symptoms, swallowing is the most common symptom. The patient swallowed alone (14.8%). Swallowing with the most painful swallowing or choking (32.8%); swallowed with difficulty breathing and swallowing hoarseness, each group accounted for > 20%.

3.1.2.2. Physical symptoms of cancer lowering the throat through the Panendoscope

- The position of the starting point of the throat tumor

Table 3.6. The position of the starting point of the throat tumor

Location of export	Number of patients	Percentage (%)
Sinus pear	55	90,1
Back wall of throat	4	6,6
After the funnel	2	3,3
Total	61	100,0

- There are 55 cases of tumors originating in the sinus cavity (90.1%). There are 4 cases originating from the lower wall (6.6%). Tumors started after the funnel-ring 2 (3.3%).

- The tumor position of the sinus cavity

Table 3.7. The tumor position of the pelvic cavity

Location	Number of patients	Percentage (%)
In	39	70,9
Bottom	11	20,0
Outside	5	9,1
Total	55	100,0

- U comes from the inner wall and starts at the bottom 50/55 (90.9%). The tumor in the inner wall is 39/55 (70.9%), the tumor originating from the bottom has 11 cases (20.0%). U comes from the outer city has 5 cases (9.1%).

- The lesion form is only 40 cases (65.6%). Sore-like lesions have 13 cases (21.3%). Necrotizing ulcerative lesions have 7 cases (11.5%). Infectious ulcer lesions meet 1 case (1.6%).

3.1.3. Cut the computer layer of throat cancer

- Invasive in the larynx of u

Table 3.10. Invasive in the larynx area of the u

Location	n	Frequency
Superior expertise	33	54,1
Expertise	18	29,5
Lower expertise	12	19,7
Cartilage cartilage	41	67,2
The bordering area (the funnel funnel)	55	78,7

The most common invasive location is: funnel funnel, hopper cartilage.

- Spill outside the lower throat area - larynx

Table 3.11. Injury and spread of throat cancer

Spread on cut computer class	Location spread	Pear	After the funnel ring	The back of the throat
Upper expertise	Pure cartilage	33		
	Frontal larynx	6		
	Furniture bandages	24		
	About the edge of the bar	16		
Expertise	Around the edge expertise	18		
	Wire rod	14		
	Front	4		
Lower expertise	Lower expertise	9	1	2
Laryngeal cartilage	Hopper cartilage	24	2	2
	Ring cartilage	2	2	2
	Area behind the ring	2	4	2
	About the funnel	6	4	2
The back wall of the throat	The back wall of the throat	15	4	2
The border area	The funnel splint is really good	51	2	2
Go up	Side of the mouth of the mouth	1		
	Bottom of the tongue	4		
	The front compartment is very clean	5		
Spread outside the neck.	Armor cartilage	1		
	The mouth of the esophagus	4	2	2
	Windpipe	1		

The most common invasive location is: funnel-shaped splint, the edge of the glottis, and the cartilage cartilage.

Cancer in the starting position has 9 patients (14.8%). 85.2% of patients have spread more than one location. Spread out to one location, there were 25 patients (41.0%), spread to 2 locations with 21 patients (34.4%), spread to 3 locations with 5 patients (8.2%). , spread to 4 locations with 1 patient (1.6%).

3.1.4. Phase diagnosis (T).

Table 3.13 Phase T diagnosis

Grade T	Number of patients	Percentage (%)
T1	9	14,8
T2	19	31,1
T3	25	41,0
T4	8	13,1
Total	61	100,0

Comment:

Tumor T3 has 25 cases (41.0%). T2 has 19 cases (31.1%). T1 has 9 cases (14.8%). There are 8 cases of T4 (13.1%).

3.1.5. Diagnosis of neck lymphadenopathy (N)

Table 3.14. N diagnosis

Classification	The neck	
	Number of patients n	Percentage%
N1	18	58,1
N2	12	38,7
N3	1	3,2
Total	31	100,0

There are 18 in stage N1 (58.1%), lymph node stage N2 has 12 cases (38.7%). There is 1 case of lymph nodes with the largest diameter > 6 cm (3.2%).

- The distribution of lymph nodes.

Table 3.16. The distribution of lymph nodes

Numerical order	Lymph nodes	Number of patients	Percentage %
1	Cut together	25	80,6
2	Side to side	2	6,5
3	2 sides	4	12,9
Total		31	100,0

The group met 25 cases, accounting for 80.6%. The opposite side met 2

cases, accounting for 6.5%. The 2-sided lymph nodes met 4 cases, accounting for 12.9%.

- The distribution of ganglion group.

There was 1 ganglion group with 19 cases (61.3%), including: group III met 10 (32.3%), group II met 6 (19.3%), group I met 3 (9.7%). There are 12 cases of more than 1 group of lymph nodes: group II and III are 8 (25.8%), patients with 3 groups I, II and III meet 2 patients (6.5%). Meet 1 case of ganglion group I, II, and group III, IV (3.2%).

3.1.6. Diagnosis of metastases (M)

In our study, there was 1 case of lung metastasis.

3.1.7. Phase diagnosis (S)

Table 3.17. Stage diagnosis

Classification	Number of patients	Percentage (%)
Stage 1	8	13,1
Stage 2	10	16,4
Stage 3	24	39,3
Stage 4	19	31,2
Total	61	100,0

Stage S1 8/61 (13.1%). Phase S2 met 10/61 (16.4%). Stage S3 met 24/61 (39.3%). Stage S4 met 19/61 (31.2%).

3.2. Proportion of histopathology, the disclosure of markers Ki67, P53, EGFR and the relationship with the treatment results of throat cancer

3.2.1. Proportion of histological types

The histopathology of all 61 cases was squamous carcinoma, including 3 variants. Among 61 cases of squamous carcinoma, there is 1 case of squamous cell carcinoma of warts, 1 case of squamous cell carcinoma, 1 case of squamous carcinoma papilla variation. Other variants of marine cancer do not occur.

3.2.2. Expression of markers p53, Ki67 and EGFR

- The rate of positive p53 accounts for 73.8%, of which positive +++ accounts for 39.4%. The rate of positive p53 ++ accounts for 18.0%. The rate of positive p53 accounts for 16.4%. Negative accounts for 26.2%.

- The rate of 100% positive Ki67, in which positive ++ accounts for 50.8%. The rate of positive Ki67 ++ accounts for 18.0%. The rate of positive Ki67 + accounts for 31.2%. There are no negative cases.

- EGFR rate positive accounted for 72.2%, of which positive +++ accounted for 36.1%. Positive EGFR rates ++ accounted for 16.4 and positive + EGFR rates accounted for 19.7%. Negative accounts for 27.8%.

3.2.3. Clinical lesions with a number of prognostic factors of lower throat carcinoma.

3.2.3.1. Distribution of patients according to histopathology and metastasis

In 31 patients with lymph node metastasis, 28 patients in squamous carcinoma form 90.4%.

3.2.3.2. Full life time

Table 3.23. Average life time calculated according to Keplan - Meier method

Extra life time	Keplan – Meier	SE
< 6 months	0,934	0,032
From 6 – < 12 months	0,852	0,045
From 12 – < 24 months	0,689	0,059
From 24 – < 36 months	0,492	0,064
From 36 – < 48 months	0,311	0,059
≥ 48 months	0,033	0,023

- Total survival time up to 48 months of observation: 27,24 + 2,060, up to the end of the study: 35.66 + 2,438

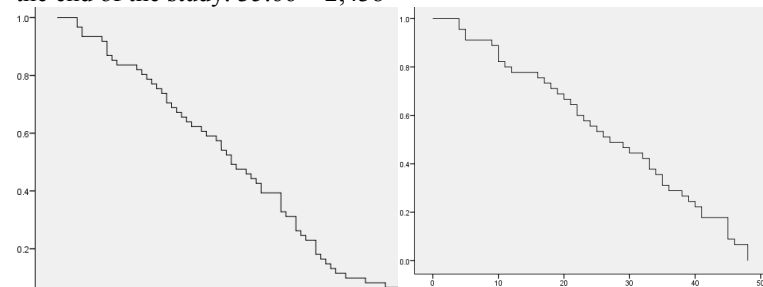


Figure 3.11: Extra life time up to the end of the study

Figure 3.12: Extra life time up to 48 months of observation

Table 3.24: Relevant time of disease progression until hospital admission and overall survival

The time has progressed	Extra life (month)				P
	Medium	SE	95% CI		
			Low	High	
< 3 months	45,364	5.501	34.582	56,145	0,009
3 - 6 months	38,394	3.078	32.362	44.426	
> 6 months	24.059	4.227	15.775	32.343	
General	35.656	2.438	30.877	40.435	

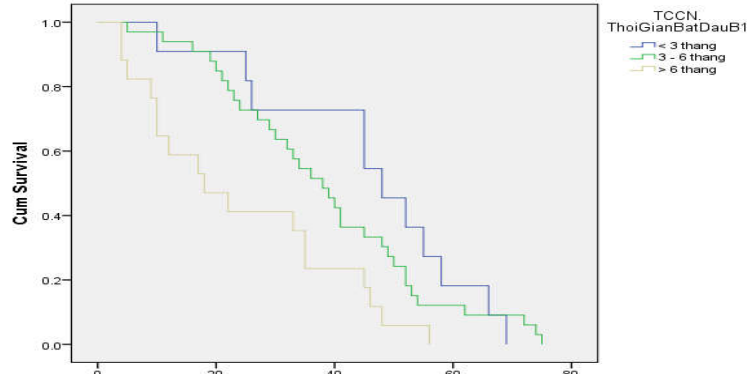


Figure 3.13: Time of disease progression until hospital admission

The average survival time of the disease until hospitalization <3 months is 45,364 months, 3 months - 6 months is 38394 months, > 6 months 24,059 months. The difference is statistically significant with P <0.001

Table 3.25. Related period T and the whole life time

Stage	Extra life (month)				P
	Medium	SE	95% CI		
			Low	High	
T1 + T2	50.86	2.511	45.96	55.69	<0,001
T3 + T4	22.76	2.183	18.44	27.03	
General	35.66	2.438	30.64	40.51	

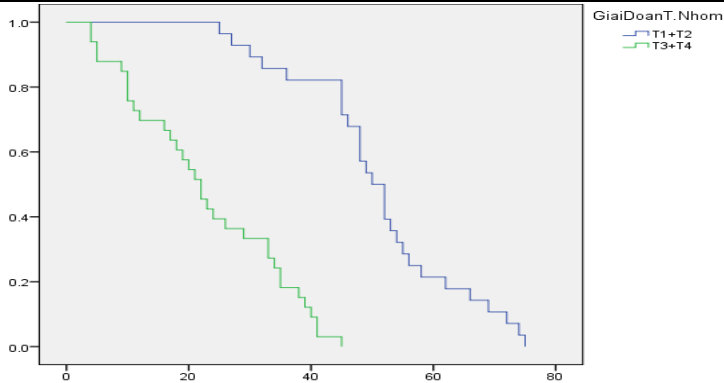


Figure 3.14: Relation to stage T and overall life span

The average survival time of 2 groups T1, T2 is 50.86 months and T3, T4 is 22.76 months. The difference is statistically significant with P <0.001

Table 3.26. Related lymph nodes and non-lymph nodes and extra life

Stage	Extra life (month)				P
	Medium	SE	95% CI		
			Low	High	
No lymph node	46.10	3.426	38.71	52.18	<0,001
Bubonic	25.55	2.344	20.88	29.96	
General	35.66	2.438	30.64	40.51	

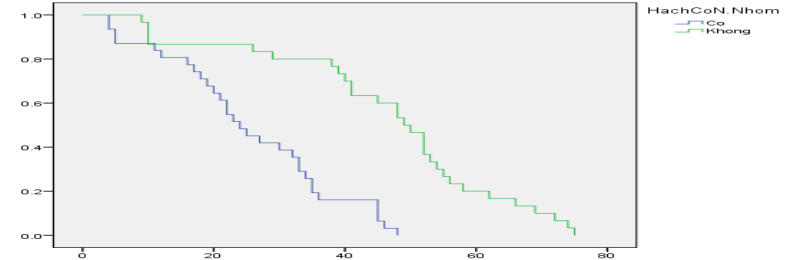


Figure 3.15: Relations with lymph nodes and non-lymph nodes and extra life

The average survival time of patients with non-lymph node group is 46.10 months and has lymph nodes of 25.55 months. The difference is statistically significant with P <0.001

Table 3.27. Related stage N and the overall life time

Stage	Medium	95% CI		Median	95% CI		P
N1	30.278	24.184	36.371	33.000	16.472	49.528	0,003
N2	19.667	13.951	25.383	18.000	14.605	21.395	
N3	11.000	11.000	11.000	11.000	.	.	
Total	25.548	20.954	30.143	24.000	18.546	29.454	

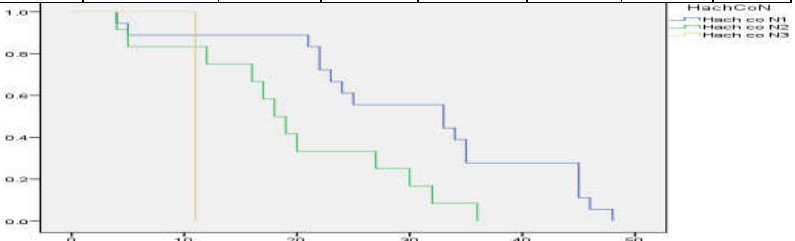


Figure 3.16: Relation to stage N and overall survival

The average survival time of patients with N1 ganglion group is 30,278, N2 is 19,667 months, N3 is 11,000 months. The difference is statistically significant with P <0.005.

Table 3.28. Related stages and overall life time

Stage	Medium	95% CI		Median	95% CI		P
S1	60.250	52.928	67.572	54.000	40.141	67.859	<0,001
S2	56.300	51.247	61.353	53.000	48.351	57.649	
S3	34.792	31.217	38.366	35.000	29.020	40.980	
S4	15.526	11.122	19.930	12.000	3.468	20.532	
Total	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	

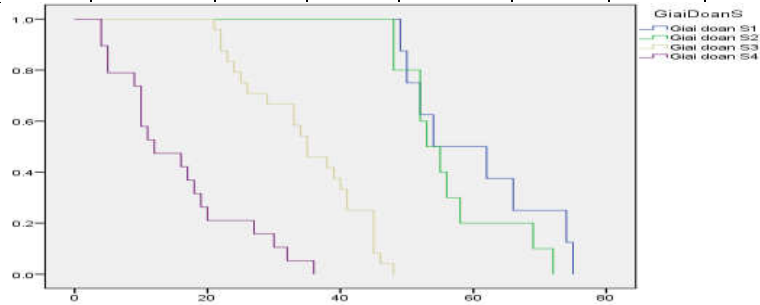


Chart 3.17: Phase correlation and total life time

The average survival time of patients with stage S1 is 60,250 months, S2 is 56,300 months, S3 is 34,792 months, S4 is 15,526 months. The difference is statistically significant with P <0.001.

3.2.3.3. *Related overall life time with the expression of molecular imprints*

Table 3.29. Relevant full life time with P53 disclosure

P53	Medium	95% CI		Median	95% CI		P
Negative	52.250	44.328	60.172	54.000	50.080	57.920	< 0,001
+	44.700	38.599	50.801	45.000	38.802	51.198	
++	34.364	24.439	44.289	32.000	25.526	38.474	
+++	21.417	16.116	26.718	20.000	15.199	24.801	
Total	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	

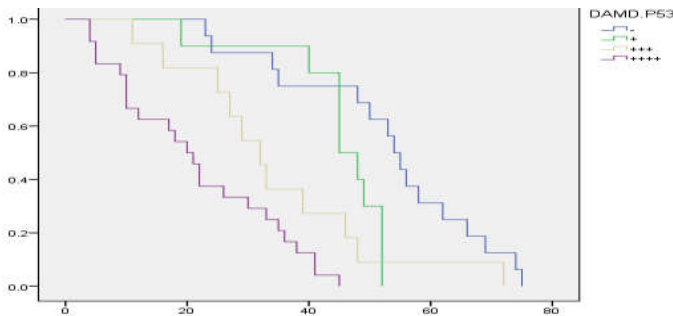


Figure 3.18: Relevant full life time with P53 disclosure

The average survival of patients with the highest negative P53 of 52,250 months, P53 +++ is the lowest of 21,417 months. The difference is statistically significant with P <0.001.

Table 3.30. Related total life time with Ki67 disclosure

Ki67	Medium	95% CI		Median	95% CI		P
+	57.526	53.361	61.692	54.000	49.734	58.266	<0,001
++	41.909	39.871	43.947	41.000	38.303	43.697	
+++	20.032	16.506	23.559	21.000	16.637	25.363	
Total	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	

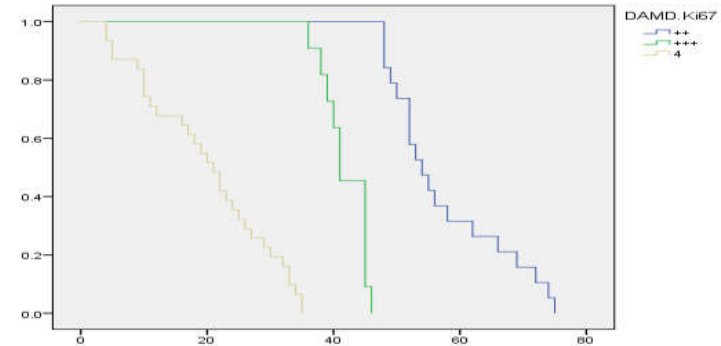


Figure 3.19: Total survival time with Ki67 disclosure

The average survival time of patients with the highest Ki67 + 57,526 months, Ki67 +++ is the lowest of 20,032 months. The difference is statistically significant with P <0.001.

Table 3.31. Relate the overall life time with the disclosure of EGFR

EGFR	Medium	95% CI		Median	95% CI		P
Negative	56.882	51.283	62.482	55.000	49.622	60.378	< 0,001
+	42.333	37.288	47.379	45.000	38.305	51.695	
++	32.500	26.503	38.497	33.000	27.835	38.165	
+++	17.045	13.061	21.030	17.000	7.807	26.193	
Total	35.656	30.877	40.435	35.000	28.304	41.696	

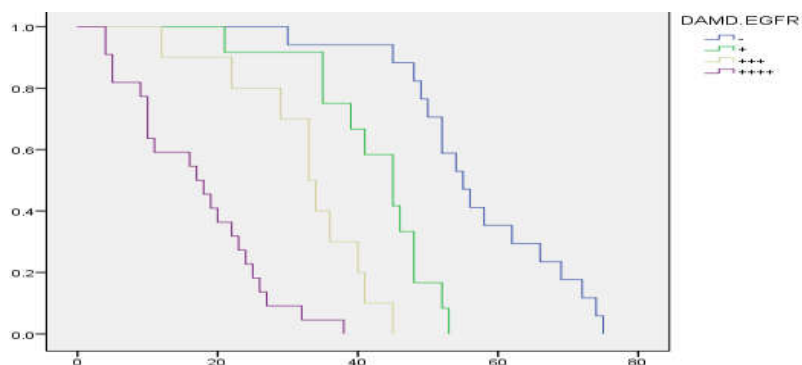


Figure 3.20: Relevant full life time with EGFR disclosure

The average average survival time of patients with the highest negative EGFR of 56,882 months, EGFR +++ is the lowest of 17,045 months. The difference is statistically significant with $P < 0.001$.

Table 3.32. Multivariate regression analysis to determine the relationship between T, N, the disclosure of markers Ki67, P53, EGFR and extra life

Independent variables	Extra life time			p	R ²
	Coef (B)	95% CI			
Stage T T1+T2 / T3+T4	-0,562	-27,048	-15,580	<0,001	0,713
The neck Yes / No lymph node	0,329	6,912	17,932	<0,001	
P53 Negative / Positive	-0,251	-17,208	-4,376	0,001	

$R^2 = 0,713$: Based on the diagnosis of stage T, the occurrence of lymph nodes in the neck (N) and the occurrence of P53 Immune Imprints we can predict to 71.3% of the average time that patients can live more; The remaining 28.7% is affected by other factors.

**Chapter 4
DISCUSS**

4.1. About clinical characteristics and cut-off of cancer of the throat

4.1.1. Some clinical epidemiological characteristics

- Patients aged 41 - 60 have 48 cases (78.7%). The lowest is 28 years old, the highest is 75 years old. There are 60 patients with male patients (98.4%). Meeting 1 case is female patient (1.6%).

- Patients have risk factors 59/61 cases (96.7%). Among them, prolonged alcohol consumption, prolonged smoking alone or prolonged consumption of alcohol and smoking constitute the majority of risk factors 72.1%. Patients with gastroesophageal reflux syndrome experienced 24.6%. In 2 cases, there were no risk factors (3.3%).

- Swallowing disorder, swallowing problems with 23 cases (37.7%). There were 27 patients who came for examination because of their hoarseness and dyspnea, which were cases of tumors that had spread from the throat to the larynx (44.3%), with 14 cases of hoarse swallowing disorder. 23.0%, there are 13 cases of swallowing disorder with dyspnea, which are metastatic cases from lower throat to fixed larynx ½ wire and large tumors make 21.3% of patients with dyspnea. Meeting 6 cases of large neck lymph nodes are cases of neck lymph nodes in stage N2, accounting for 9.8%. Meeting 5 cases of pain spread to the ears accounted for 8.2%.

- The patient went to the doctor for a majority of medical examination for 3 months to 6 months from the time of illness, there were 33 patients with the rate of 54.1%. In patients with <3 months, 11 patients accounted for 18.0%. Patients after 6 months had 17 patients accounting for 27.9%.

4.1.2 Clinical symptoms of throat cancer

- Symptoms of throat cancer

Patients with swallowing disorders at 100% different levels, this ratio is equivalent to Le Minh Ky's 100%, Dinh Phuc and his colleagues are 100%, and are similar to Ravindra's research 100%, Pau 99 %, swallowing disorder is an early symptom, the first stage is usually mild and intermittent, the patient is easily ignored. The symptoms of swallowing merely met 9 cases (14.8%). Swallowing with painful swallowing or swallowing with 20 cases (32.8%) including 2 cases of swallowing problems with choking swallow (3.28%), meeting 1 case of swallowing with swallowing accounted for 1.64% . Meet 14 cases of entangled swallowing with hoarse voice (23.0%). Swallowing with dyspnea with 13 cases (21.3%).

- In our study, hoarse cases saw 14 cases accounting for 23.0%, lower than Pau's 30%, Le Minh Ky 35.5%, Ravindra 35.6%. Symptoms of dyspnea were 13.11%, 11.8% higher than Ravindra's study, lower than other studies: Pau 14%, Le Minh Ky 14.5%.

- Symptoms of pain spread to the ears met 5 patients (accounting for 8.2%) related to the large ear nerves equivalent to the author Le Minh Ky 8.1%, Pau 9%, lower than Ravindra 17.5%.

- Physical symptoms of Cancer of the throat and throat through the Panendoscope

+ The starting point of the lower throat tumor

There are 55 cases of tumors originating in the sinus cavity (90.1%). There are 4 cases starting from the funnel ring (6.6%). Tumor tumors developed after lowering throat 2 (3.3%). According to author Nguyen Dinh Phuc, the rate of starting cancer of the throat is 75.5% of the sinuses, 19.7% after the funnel ring and 4.9% of the posterior throat. According to Tran Minh Truong, Huynh Kim Hong Van The starting position is sinus 84.7% after the funnel ring is 11.5%, the wall after the throat is 3.8%.

+ The output position of the pelvic tumor

U comes from the inner wall and starts at the bottom 50/55 (90.9%). The tumor in the inner wall is 39/55 (70.9%), the tumor originating from the bottom has 11 cases (20.0%). U comes from the outer city with 5 cases (9.2%). According to Le Minh Ky, this rate is 54.4%, 38.6% and 7%, respectively, which is also consistent with the research of Seungwon Kim. The lesion form is merely 40 cases (65.6%). Sore-like lesions have 13 cases (21.3%). Necrotizing ulcerative lesions have 7 cases (11.5%). Infectious ulcer lesions meet 1 case (1.6%).

4.1.3 About damage to computerized tomography images

- Evaluate invasion in the lower throat

- The results of clinical lesions and computerized tomography images of invasive sites are common sinus cavity with frequency of 90.1%, the funnel-shaped brace with the frequency of 85.3%, the area around the glottis is 55, 7%.

- The area behind the computerized funnel ring has 4 cases of injury, this result is lower than that of Le Minh Ky and Xue - Ying Deng. This is the mucosal area that is easily edema, fluid retention, fibrosis, obstruction, and pushing. Wenig and his colleague, Becker and his colleagues showed that in their study the accuracy was 80 - 85%, $p < 0.005$.

- The posterior wall of the throat, computerized layer cut detected two cases of injury detection.

- Invasive in the larynx

- Upper bar subjects: There are 33 cases of invasive lesions of the glottis

+ Conveyor bandage results 24 shifts. There are 2 cases of invasive corpus luteum, pushing against the ventricular band, it is difficult to assess the obscured components. In these cases, computerized tomography has a huge role in detecting lesions.

+ Cartilage cartilage: there are 33 cases of damaged cartilage invasion.

+ Pre-laryngeal vestiges have 6 cases detected with lesions on computerized tomography.

- Pedagogy: There are 18 cases of invasive injury in the glottis

+ About the subject area: recorded 34 cases (55.7%), this result of Xue - Ying Deng 87.2% and Le Minh Ky 98%. According to Becker and the tumor partner in T3 and T4 stages, there was fluid deposition in this position

+ Wire rod, there are 14 cases of invasion, this result is similar to that of Le Minh Ky and Xue - Ying Deng. With clinical symptoms, we have a match with 14 hoarse cases in clinical practice.

+ Front edge: There are 4 cases, This position often causes hoarseness soon. When a large tumor is invasive, it pushes the larynx, so it is very difficult to evaluate with an endoscopic examination.

- Lower the subject. There are 12 patients with spleen lesions.

- The cartilage cartilage; Hopper cartilage, there are 28 cases of invasion, this is an easily observed position. This result of Le Minh Ky 100% when studying 61 patients in stage T3, T4, Ranvindra 95%.

- Neighboring area: The position of the funnel funnel is clear, there are 55/61 cases of invasive assessment, 6 schools are not invaded by tumors in the T1 stage. This position is the boundary between the larynx and lower throat, and most of the tumors come from the sinus cavity, so this area has the highest rate of invasive tumors.

- Invasive spreads outside the larynx - lower throat area

+ Invasive evaluation spreads over.

The wall of the oral throat has 1/61 cases, both clinical and computerized tomography give the same results. This is an easily assessable clinical position, when the tumor is in this position, the patient is in the late stage of T4, very difficult to treat and very serious prognosis. The bottom of the tongue has 4/61 both clinical and computerized tomography giving the same results. There are 5/61 cases of injury in the front, which are easy to assess on computerized tomography and accurate assessment.

+ Evaluation of invasion spreads around the neck and esophageal region

The esophagus detected 8 cases which are difficult to detect in the clinical area. In these cases, computerized tomography has a great role in detecting the equivalent lesions of Xue - Ying Deng and Le Minh Ky with $p < 0.05$.

The tumor spreads to the trachea 1 case, the cartilage is adjacent to one case which is difficult to detect in the clinical area. The results of computerized tomography show an important role in injury assessment in this region with 100% sensitivity and specificity. This result is similar to that of Le Minh Ky 100%, Ranvindra 95%.

The thyroid gland, which is about to live, does not record any cases in this study in both clinical and computerized tomography. Those positions

when evaluated, the patient was in a late stage.

- *Number of spread places:* U in the starting position with only 9 patients (14.8%). Up to 85.2% of patients have more widespread lesions than an anatomical anatomical site. This rate is 13.1% and 86.9% of Nguyen Dinh Phuc. In our study, cancer spread to 1 position with the most 25 patients (41.0%), cancer spread. 2 positions with 21 patients (34.4%), spread to 3 locations with 5 patients (8.2%), cancer spread to 4 positions with 1 patient (1.6%) . No damage after a single funnel ring

- *T classification:* Patients in late stage T2, T3 accounted for 44/61 (72.1%), according to Le Minh Ky and partners 79%. When evaluating the clinical results of endoscopic and computerized tomography, the tumor in stage T3 had 25 cases (41.0%). T2 has 19 cases (31.1%). The T1 period has 9 cases (14.8%). There are 8 cases of stage T4 (13.1%). According to a study by author Le Minh Ky and T1 collaborator, there were 05 cases (8.06%), T2 rated 16 cases (26.23%). T3 has 33 cases (53.23%). T4 has 08 cases. The result of the T4 period is equivalent to Le Minh Ky 12.90%.

- *Lymphadenopathy:* In our study, neck lymphadenopathy is also a common symptom, there are 31 diseases with neck lymph nodes (50.8%) of this study by Le Minh Ky et al 43.3%, Nguyen Dinh Phuc and colleagues 43.4%, and Ravindra's research 45.1%

The study has 31 cases of patients with metastatic lymph node metastasis, of which 18 in stage N1 accounted for 58.1%, higher than Le Minh Ky 40.3%. The N2 stage has 12 cases, accounting for 38.7%. There is 1 case of lymph nodes with the largest diameter > 6 cm, accounting for 3.2%.

The group met 25 cases, accounting for 80.6%. The opposite side met 2 cases, accounting for 6.5%. The 2-sided lymph nodes met 4 cases, accounting for 12.9%.

There is 1 ganglion group with 19 cases accounting for 61.3%, in which group III lymph nodes have 10 cases accounting for 32.3%. Group II groups encountered 6 cases, accounting for 19.3%. Group I groups have 3 cases, accounting for 9.7%. There are 12 cases with more than 1 ganglion group, in which group II and III lymph nodes are encountered at most 8 cases accounting for 25.81%. In the case of patients with 2 ganglion groups of group I and II and patients with group III and IV, 1 patient with each group accounts for 3.2%. In the study, we encountered 2 cases of patients with group lymph nodes II, II and III accounting for 3.2%.

- *Distal metastasis (M):* In our study, there was 1 case of lung metastasis.

- *Stage S:* Patients in stage III, IV 43/61 (70.5%). The earliest stage S1

is very little 8/61 (13.1%). Phase S2 met 10/61 (16.4%). Stage S3 met 24/61 (39.3%). Stage S4 met 19/61 (31.2%). Our stage S1, S2 (29.5%) were higher than Le Minh Ky's 25.9% and Nguyen Dinh Phuc 1.7%, but the S3 and S4 periods were 70.5% lower, compared to 74 , 1% Le Minh Ky and Nguyen Dinh Phuc 98.3%. Explaining this is because patients come to see earlier, more modern diagnostic facilities.

4.2. Proportion of histopathology, the disclosure of markers Ki67, P53, EGFR and the relationship with the treatment results of throat cancer

4.2.1. Histopathology characteristics of throat cancer

Using the method of indirect detection through the disclosure of abnormal p53 protein by immunohistochemistry, the results of our study show that 73.8% of cases of throat squamous carcinoma have disclosure of p53, in which the level of (+++) is highest with 39.4%, followed by exposure (++) with 18.0% and lowest level (+) with 16.4%. Negative accounts for 26.2%. Our research results are similar to some other studies. Anwar K and colleagues' study on 43 cases of laryngeal cancer (25 primary cancer cases, 13 metastatic cases and 5 relapses), 13 normal laryngeal tissue samples and 7 biopsy samples from benign nodules of the larynx, using multi-line antibodies CM-1 by immunohistochemistry. Results showed that p53 protein revealed an average of 65% with laryngeal cancer, which revealed 60% in primary tumors, 69% in metastatic tumors and 80% in recurrent tumors; There were no disclosures in the normal and benign tissues of the larynx.

- Strong disclosure of Ki67 shows a poor prognosis, less effective treatment, especially the ability to respond to radiotherapy. Many studies have also investigated the disclosure of Ki-67 in head and neck carcinomas and agree that bad prognosis is always accompanied by a high disclosure of this imprint. In the study of 61 patients, we obtained a rate of disclosure of Ki67 immunological imprint which is 100% positive, of which positive (+++) accounted for 50.8%. Positive Ki67 ratio (++) accounts for 18.0%. The rate of positive Ki67 (+) accounts for 31.2%. There are no negative cases.

- In our study, positive EGFR rate accounted for 72.2%, of which positive (+++) accounted for 36.1%. Positive EGFR rates (++) accounted for 16.4% and EGFR positive (+) rates accounted for 19.7%. Negative accounts for 27.8%. The study by the author Wen and colleagues studied the disclosure of EGFR on 68 laryngeal cancer biopsy samples that had been cast in paraffin, staining immunohistochemistry showed that EGFR revealed at 42.6%, Similar to our research results. The results of Ling Ling Luo Minjie

Lai Maode et al. (1999) in 30 cases of laryngeal cancer and 10 normal laryngeal tissue samples for expressing EGFR imprint showed that EGFR was completely negative in tissue samples. normal larynx and revealed in 48% of laryngeal cancer cases.

4.2.2. The survival time and the correlation with the outcome of treatment of throat cancer

In our study the overall survival time up to the end of the study: 35.66 + 2.44. Total survival time up to 48 months of follow-up: 27.24 + 2.06. The average survival time of the disease until hospitalization <3 months is 45.36 months, 3 months - 6 months is 38.39 months, > 6 months 24.06 months. The difference is statistically significant with P <0.001. The average survival of T1, T2 is 50.86 months compared to T3, T4 is 22.76 months. The difference is statistically significant with P <0.001

The median survival of the non-lymph node group was 46.10 months and the lymph nodes were 25.55 months. The difference is statistically significant with P <0.001. Of which, N1 is 30.28 and N2 is 19.67 months, N3 is 11.00 months. The difference is statistically significant with P <0.005. The analysis of the median survival period over 61 patients with an additional survival time of 48 to 72 months showed that the survival period at stage S1 was 60.25 months, S2 was 56.30 months, S3 is 34.79 months, S4 is 15.53 months. The difference is statistically significant with P <0.001.

In our study, the average survival time of patients did not appear to be more P53 immunologic markers than patients with P53 immunological imprints. The difference is statistically significant with P <0.001. The average survival time of patients has not appeared Ki67 + immunological imprints more than patients with immune imprint Ki67 ++ and more than patients with immune imprint Ki67 +++. The difference is statistically significant with P <0.001. Although the average survival time of patients has not appeared EGFR immunization more than patients with EGFR + and more than patients with EGFR immunization, more than patients with imprint EGFR immunity +++, this difference is statistically significant with P <0.001.

Multivariate regression analysis to determine the relationship between T, N exhibits the hallmark Ki67, P53, EGFR and extra life. Notice R2 = 0.713: Indicates that this is a good model. That is, based on the diagnosis of stage T, the occurrence of lymph nodes in the neck N and the occurrence of P53 Immunoassay can predict prognosis up to 71.3% of the average time that patients can live more. ; The remaining 28.7% is affected by other factors. The average survival time of patients in T1 + T2 period was more

than 0.56 times higher than patients in T3 + T4 stage (5.6%). The average survival time of patients without neck lymph nodes was higher than patients with neck lymph nodes of 0.33 times (3.3%). The average survival time of patients who did not appear to have P53 immunological imprints was 0.25 times higher than those with immunological imprints (2.5%).

CONCLUDE

Through the study of 61 cases of throat cancer in clinical, computerized tomography, histopathology and some prognostic factors, we draw the following conclusions:

1. Clinical characteristics, images of tomography of throat cancer

- Dyspepsia occurs in most cases. Lower throat cancer comes from sinusitis (90.2%). The lesion is only 65.6%, the tumor in 1 position is only 14.7%. The period of T3 and T4 accounts for 70.5%; Phase 3 and stage 4 meet 70.5%. The number with metastatic lymph nodes is 50.8%.

- Endoscopy helps determine the location, morphology and biopsy of histopathology.

- Computerized tomography of throat cancer helps determine the location, extent of spread, morphology and size of the lymph nodes.

2. The prevalence of histopathology, the disclosure of the markers Ki67, P53, EGFR and the relationship with the treatment results of throat cancer

- The type of traditional squamous carcinoma occupies a very high rate (95.1%).

- P53 discloses 73.8% of cases; 50.8% revealed Ki67 level (+++), the rate of exposing EGFR mark was 72.1%.

- The average survival time of patients in T1 + T2 stage is 0.56 times higher than patients in stage T3 + T4, the patient has no more neck nodes than patients with neck lymph nodes is 0.33 times .

- The average survival time of patients without mutation P53 was 0.25 times higher than that of patients with P53 mutation.

- All cases of high levels of (+ ++) and positive for EGFR on immunohistochemical staining have a significantly shorter overall survival time compared to patients with Low positive Ki67 rate (from + to ++) and negative with EGFR mark.