

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHÙNG THỊ HÒA

**ĐÁNH GIÁ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ VỎY HẠ HỌNG
GIAI ĐOẠN III, IV (M0) BẰNG CISPLATIN – TAXANE
VÀ 5 FU TRƯỚC PHẪU THUẬT VÀ/ HOẶC XẠ TRỊ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

PHÙNG THỊ HÒA

**ĐÁNH GIÁ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ VỎ HẠ HỌNG
GIAI ĐOẠN III, IV (M0) BẰNG CISPLATIN – TAXANE
VÀ 5 FU TRƯỚC PHẪU THUẬT VÀ/ HOẶC XẠ TRỊ**

Chuyên ngành : Tai Mũi Họng

Mã số : 62720155

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Tống Xuân Thắng.

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám Hiệu, Phòng Quản Lý Đào Tạo Sau Đại Học Trường Đại Học Y Hà Nội, Ban Giám Đốc Bệnh Viện Tai Mũi Họng Trung Ương đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành Luận án này.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Tống Xuân Thắng - Giảng viên cao cấp - Phó chủ nhiệm Bộ Môn Tai Mũi Họng Trường Đại Học Y Hà Nội. Người Thầy đã hết lòng giúp đỡ, dìu dắt và hướng dẫn tôi trong quá trình làm việc, học tập, nghiên cứu và hoàn thành Luận án.

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

- GS.TS. Nguyễn Đình Phúc - Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại Học Y Hà Nội.

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

- PGS.TS. Nghiêm Đức Thuận - Học viện Quân Y

- PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai - Bệnh viện K

- PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu - Trường Đại học Y Hà Nội

- PGS. TS. Tạ Văn Tờ - Bệnh viện K Hà Nội

- PGS.TS. Quách Thị Cần - Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương

- PGS. TS. Nguyễn Quang Trung - Trường Đại Học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Vũ Hồng Thắng - Bộ môn Ung thư Trường Đại Học Y Hà Nội.

- PGS.TS. Lê Minh Kỳ - Trường Đại Học Quốc Gia Hà Nội

- Cùng toàn thể các Thầy, Cô - Bộ môn Tai Mũi Họng Trường Đại Học Y Hà Nội.

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

Xin được bày tỏ lòng biết ơn tới tập thể Trung tâm Ung Bướu và Phẫu Thuật Đầu cổ Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương đã giúp đỡ tôi học tập, điều trị và thu thập số liệu cho Luận văn này.

Xin được bày tỏ lòng biết ơn đến các người bệnh và người nhà của họ, đã đồng hành cùng tôi trong một khoảng thời gian dài thực hiện các chỉ tiêu điều trị và nghiên cứu một cách nghiêm túc.

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

Và tôi mãi mãi ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của bố mẹ, của gia đình và những người thân yêu của tôi, đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập, nghiên cứu, công tác và hoàn thành Luận án của mình.

Hà Nội, ngày 4 tháng 9 năm 2020

Phùng Thị Hòa

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phùng Thị Hòa, nghiên cứu sinh khóa 35 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Tai Mũi Họng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Tống Xuân Thắng.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Phùng Thị Hòa

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

5 FU	5 - Fluorouracil
AJCC	American Joint committe on Cancer Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ
ASCO	American Society Clinical Oncology Hiệp hội lâm sàng ung thư của Mỹ
BN	Bệnh nhân
BNUT	Bệnh nhân ung thư
BNUTĐMC	Bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ
BNUTTQ	Bệnh nhân ung thư thanh quản
BNUTHH	Bệnh nhân ung thư hạ họng
BVTMHTU	Bệnh viện Tai mũi họng Trung Ương
CCHT	Chụp cộng hưởng từ (MRI)
CD	Chẩn đoán
CF	Cisplatin - 5FU
CLVT	Cắt lớp vi tính
CS	Cộng sự
CT Scanner	Computed Tomography Scanner - Chụp cắt lớp vi tính
DCF	Docetacel - Cisplatin - 5FU
DELOS	The German larynx organ preservation group Nhóm nghiên cứu điều trị bảo tồn ung thư thanh quản của Đức
ĐTHC	Điều trị Hóa chất
ĐƯTT	Đáp ứng tổng thể
ĐƯC	Đáp ứng chung
ĐƯHT	Đáp ứng hoàn toàn
ĐƯMP	Đáp ứng một phần
ĐƯTB	Đáp ứng toàn bộ

EGFR	Epidermal Growth Facstor Receptor Yếu tố tăng trưởng biểu bì
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư châu âu
GETTEFC	Groupe d'études des Tumeurs de la Tête et du Cou Nhóm nghiên cứu về ung thư đầu cổ của Pháp
GORTEC	Groupe d'Oncologie Radiothérapie de la Tête et Cou Nhóm nghiên cứu điều trị tia xạ ung thư đầu cổ (của Pháp)
GSTTC	Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo) Italian Study Group - Nhóm hợp tác nghiên cứu ung thư của Ý
HC	Hóa chất
HCBTT	Hóa chất bổ trợ trước (Neoadjuvent Chemotherapy – NACT)
HCBTS	Hóa chất bổ trợ sau
HCTC	Hóa chất tấn công
HXTĐT	Hóa xạ trị đồng thời
HXTTT	Hóa xạ trị tuần tự
IARC	Internation Agency for Reseach on Cancer Tổ chức nghiên cứu Ung thư Quốc tế
ICT	Induction chemotherapy - Hóa chất tấn công
MRI	Magnetic resonance imaging - Chụp cộng hưởng từ
NC	Nghiên cứu
PCF	Palitacel - Cisplatin - 5FU
PET/CT	Positron Emission Tomography/ Computed Tomgraphy Chụp cắt lớp phát xạ Positron
PF	Platinum (Cisplatin) - 5FU
PTBT	Phẫu thuật bảo tồn

RT	Radiotherapy
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group Nhóm xạ trị ung thư
SALTORL	Trial of Laryngeal Preservation Comparing Induced CT Followed by RT vs CT Concomitant to RT / (2017 - 2026 govNCT03340896)
SCC	Squamous cell carcinoma Ung thư biểu mô vảy
TAX	Taxane 323: Thử nghiệm lâm sàng về HCBTT (ICT) của Mỹ 324: Thử nghiệm lâm sàng về HCBTT (ICT) của Mỹ
TCYTTG	Tổ chức Y tế thế giới
TCF	Taxane - Cisplatin - 5FU
TGFβ	Transforming Growth Factor Beta -Yếu tố tăng trưởng beta
TPF	Taxane - Platiinum (Cisplatin) - 5FU
TTCC	The Spanish Cooperative Group for the treatment of Head & Neck Cancer . Nhóm nghiên cứu điều trị ung thư Tây Ban Nha
UTBM	Ung thư biểu mô
UTBMV	Ung thư biểu mô vảy
UTBMVHH	Ung thư biểu mô vảy hạ họng
UTBMVTQ	Ung thư biểu mô vảy thanh quản
UTĐMC	Ung thư đầu mặt cổ
UTTQ	Ung thư thanh quản
UTHH	Ung thư hạ họng
UTHH -TQ	Ung thư hạ họng thanh quản
WHO	World Health Organisation - Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Lịch sử nghiên cứu về ung thư hạ họng và điều trị bảo tồn trong ung thư hạ họng.....	3
1.1.1. Trên thế giới.....	3
1.1.2. Ở Việt nam.....	4
1.2. Giải phẫu định khu hạ họng và ứng dụng trong ung thư hạ họng.	5
1.2.1. Giải phẫu định khu hạ họng.	5
1.2.2. Cấu trúc niêm mạc - cơ - mạch máu thần kinh hạ họng	6
1.2.3. Sinh lý của hạ họng.....	7
1.2.4. Ứng dụng giải phẫu hạ họng trong chẩn đoán và điều trị UTHH. .	7
1.3. Đặc điểm dịch tế học, nguyên nhân và yếu tố nguy cơ	8
1.3.1. Dịch tế học	8
1.3.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây bệnh.....	9
1.4. Đặc điểm bệnh học ung thư hạ họng.....	9
1.4.1. Đặc điểm lâm sàng.....	9
1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng	12
1.4.3. Chẩn đoán ung thư hạ họng.	14
1.4.4. Điều trị	16
1.5. Điều trị hóa chất hỗ trợ trước trong ung thư hạ họng	21
1.5.1. Định nghĩa.....	21
1.5.2. Ưu nhược điểm của HCBTT	22
1.5.3. Một số phác đồ HCBTT thường được sử dụng trong UTHHTQ .	22
1.5.4. Một số nghiên cứu về điều trị HCBTT ung thư hạ họng giai đoạn muộn.....	23

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 28

2.1. Đối tượng nghiên cứu	28
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	28
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân	29
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	29
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	29
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	29
2.2.3. Nội dung và thông số nghiên cứu	31
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	35
2.2.5. Các tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá, phân loại, áp dụng trong nghiên cứu.....	42
2.3. Thuốc sử dụng cho phác đồ HCBTT và trang thiết bị nghiên cứu.....	45
2.3.1. Hóa chất	45
2.3.2. Trang thiết bị nghiên cứu	45
2.4. Địa điểm nghiên cứu	46
2.5. Thu thập và xử lý số liệu.....	46
2.6. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu	46

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 48

3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III, IV (M0).	48
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng	48
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	49
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng	55
3.1.4. Chẩn đoán giai đoạn trước điều trị hóa chất.....	58
3.2. Đánh giá đáp ứng và một số độc tính của phác đồ hỗ trợ trước TCF cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III,IV(M0) trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị.....	60

3.2.1. Đánh giá đáp ứng theo RECIST và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ...	60
3.2.2. Độc tính và tác dụng không mong muốn của hóa chất hỗ trợ trước 3 chu kỳ phác đồ TCF	72
3.2.3. Thời gian sống thêm sau HCBTT tiếp theo phẫu thuật và /hoặc xạ trị ...	75
Chương 4: BÀN LUẬN.....	83
4.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III- IV (M0).	83
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	83
4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng	90
4.1.3. Chẩn đoán giai đoạn trước điều trị hóa chất	93
4.2. Đánh giá đáp ứng và một số độc tính của phác đồ hỗ trợ trước TCF cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III – IV (M0) trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị.....	94
4.2.1. Đánh giá đáp ứng sau 3 chu kỳ HCBTT phác đồ TCF.....	94
4.2.2. Đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ Cisplatin - Taxane - 5 FU	108
4.2.3. Thời gian sống thêm.....	112
KẾT LUẬN	117
KHUYẾN NGHỊ.....	119
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI	120
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các ưu điểm và nhược điểm của điều trị HCBTT.....	22
Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng theo RECIST	43
Bảng 2.2. Đánh giá độc tính của hóa chất.....	44
Bảng 2.3. Tác dụng không mong muốn của hóa chất.....	45
Bảng 3.1. Lý do vào viện	50
Bảng 3.2. Triệu chứng cơ năng	50
Bảng 3.3. Vị trí xuất phát điểm của khối u	51
Bảng 3.4. Tổn thương lan tràn theo phân vùng giải phẫu định khu	52
Bảng 3.5. Tổn thương lan vào thanh quản	53
Bảng 3.6. Tổn thương lan ra ngoài hạ họng thanh quản.....	54
Bảng 3.7. Đặc điểm tổn thương trên chụp CLVT.....	55
Bảng 3.8. Tổn thương hạch cổ trên siêu âm	56
Bảng 3.9. Phân độ mô bệnh học.....	56
Bảng 3.10. Đối chiếu tổn thương trên lâm sàng, với Penendoscopy CLVT và siêu âm hạch cổ.....	57
Bảng 3.11. Chẩn đoán khối u (pT).....	58
Bảng 3.12. Chẩn đoán hạch cổ (pN)	58
Bảng 3.13. Chẩn đoán giai đoạn (pS)	59
Bảng 3.14. Đáp ứng chủ quan sau 3 chu kỳ HCBTT.....	60
Bảng 3.15. Đáp ứng khách quan sau HCBTT.....	61
Bảng 3.16. Đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pT sau HCBTT.....	62
Bảng 3.17. Thuyên giảm giai đoạn pT của 30 bệnh nhân có đáp ứng.....	63
Bảng 3.18. Đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pN sau HCBTT	64
Bảng 3.19. Đối chiếu phân độ pN trước và sau HCBTT	65
Bảng 3.20. Đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pS sau HCBTT	65

Bảng 3.21. Đáp ứng theo lan tràn tổn thương.....	66
Bảng 3.22. Đáp ứng theo vận động của thanh quản	67
Bảng 3.23. Đáp ứng theo tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh	67
Bảng 3.24. Đáp ứng theo phân độ mô bệnh học (Grade).	68
Bảng 3.25. Thay đổi chỉ định điều trị phẫu thuật sau điều trị HCBTT.....	69
Bảng 3.26. Các phương pháp phẫu thuật cho 20 bệnh nhân.....	70
Bảng 3.27. Biến chứng sau phẫu thuật.....	71
Bảng 3.28. Độc tính trên hệ tạo huyết.....	72
Bảng 3.29. Độc tính ngoài hệ tạo huyết.....	73
Bảng 3.30. Tác dụng không mong muốn.....	74
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm trung bình (theo Kaplan – Meier).....	75
Bảng 3.32. Thời gian sống thêm theo đáp ứng của HCBTT	76
Bảng 3.33. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán khối u (T)	77
Bảng 3.34. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn N.....	78
Bảng 3.35. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn S.....	79
Bảng 3.36. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học Grade.....	80
Bảng 3.37. Thời gian sống thêm theo phương pháp điều trị sau HCBTT	81
Bảng 3.38. Liên quan đơn biến đáp ứng HCBTT và thời gian sống thêm.....	82
Bảng 3.39. Hồi quy logistic với các yếu tố liên quan.....	82

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm tuổi.....	48
Biểu đồ 3.2. Yếu tố nguy cơ.....	49
Biểu đồ 3.3. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên khi vào viện.....	49
Biểu đồ 3.4. Hình thái tổn thương qua khám nội soi	52
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm trung bình	75
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm theo đáp ứng HCBTT	76
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán khối u	77
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán N.....	78
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn S	79
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm theo độ mô bệnh học Grade	80
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm theo phương pháp điều trị sau HCBTT.....	81

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Giải phẫu của họng và hạ họng nhìn từ sau	5
Hình 1.2. Mặt sau của hạ họng - thanh quản và xoang lê.....	7
Hình 1.3. Ung thư xoang lê phải T4a.....	12
Hình 1.4. Mô bệnh học ung thư biểu mô vảy hạ họng độ biệt hóa cao, độ phóng đại 200	13
Hình 1.5. Ung thư hạ họng lan xuống thực quản, ra sau cột sống,	14
vào nội thanh quản, lát cắt đứng dọc.....	14
Hình 1.6. Ung thư xoang lê trái T4a	15
Hình 1.7. Phẫu thuật cắt bỏ hạ họng - thanh quản toàn phần- nạo vét hạch 2 bên . Khối u chiếm toàn bộ xoang lê lan vào nội thanh quản, tiến sát miệng thực quản.....	18
Hãng EBWE Arzneimittel Ges.m.b.H, Austria	23

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hạ họng (UTHH - Hypopharyngeal Cancer) thuộc nhóm đường tiêu hóa và hô hấp trên, năm 2018 có 80606 bệnh nhân (BN) mắc mới và 34984 BN tử vong [1]. Ở Việt nam, theo Nguyễn Tuấn Hưng [2] ung thư hạ họng chiếm hàng thứ hai trong ung thư vùng đầu cổ - tai mũi họng, sau ung thư vòm mũi họng. Tỷ lệ mắc ở nam giới là 2,8/100 000/ năm, ở nữ chỉ là 0,3/100 000/ năm. Bệnh viện Tai mũi họng Trung ương từ năm 1955 đến 2008, đã phẫu thuật 1030 bệnh nhân ung thư hạ họng và thanh quản, trong đó có 662 ung thư thanh quản (62,2%), và 368 ung thư hạ họng (37,8%) [3]. Hạ họng có ba cấu trúc giải phẫu bao xung quanh thanh quản là: xoang lê, thành sau hạ họng, và mặt sau nhĩ hầu. Ung thư hạ họng có bản chất là biểu mô vảy (chiếm > 95%), có tiên lượng xấu bởi khối u có xu hướng phát triển, lan tràn rộng, tái phát tại chỗ, phá hủy các cấu trúc giải phẫu của vùng ngã tư hạ họng - thanh quản, nơi đảm nhận các chức năng sinh lý quan trọng về sự sống còn của con người: là nuốt - ăn - uống; là thở - phát âm - giọng nói giao tiếp - chất lượng cuộc sống [4]. Điều trị UTHH đã trải qua ba giai đoạn chủ yếu: giai đoạn phẫu thuật triệt căn đã được thực hiện từ đầu thế kỷ XIX. Khoảng giữa thế kỷ XX các phẫu thuật bán phần - bảo tồn UTHH-TQ được áp dụng nhiều hơn. Xạ trị và phẫu thuật đã là hai phương pháp cơ bản để lựa chọn điều trị cho UTHH của thời kỳ này [5].

Hóa chất đã được ứng dụng để điều trị cho các ung thư đầu cổ và hạ họng từ những năm 1960, với một số hóa chất cổ điển như: Bleomycin, 6-Thioguanine, Duazomycine, Leucovorine, Methotrexate [6]. Tuy vậy ở những thập niên 70-80, vẫn chưa có phác đồ hóa chất nào có hiệu quả và chỉ được coi là điều trị triệu chứng. Cho đến cuối thế kỷ XX với sự xuất hiện của Cisplatin-Platinum, một hóa chất mới và đã có nhiều nghiên cứu ứng dụng điều trị cho UTHH. Các hóa chất mới đã cho kết quả tỷ lệ đáp ứng lên tới 80%, đáp ứng hoàn toàn đã đạt được tới 40-50% [7]. Khái niệm “nhạy cảm với hóa chất và tia xạ” đã xuất hiện. Sự kết hợp các phương pháp điều trị hóa

chất, xạ trị và phẫu thuật, đó là một chiến lược điều trị đa mô thức đã được nghiên cứu, ứng dụng [8],[9]. Xu hướng mới này đã cho tiên lượng tốt hơn, nhiều nghiên cứu đã chứng minh điều trị hóa chất bổ trợ trước (HCBTT) chưa làm tăng nhiều tỷ lệ sống sót sau điều trị, nhưng đã làm giảm thể tích khối u. Từ không có khả năng phẫu thuật thì đã có thể phẫu thuật được, từ phẫu thuật triệt căn cần chỉnh hình bằng vật da cơ, hay cắt bỏ rộng cả thực quản, nối hồng tràng thì có thể chuyển thành phẫu thuật triệt căn - toàn phần thường qui, và cũng có nhiều bệnh nhân đã thực hiện được phẫu thuật bảo tồn - giữ lại được các cơ quan, các cấu trúc giải phẫu của vùng hạ họng thanh quản. HCBTT còn làm tăng sự nhạy cảm cho điều trị tia xạ triệt để, cũng như làm giảm tỷ lệ di căn xa và ung thư thứ hai. Xu hướng điều trị bảo tồn đã giữ lại được chức năng sinh lý quan trọng, đảm bảo chất lượng cuộc sống [10],[11]. Một số hóa chất ứng dụng điều trị ung thư hạ họng và vùng đầu mặt cổ như: Leucovorine, Methotrexate, Cisplatin, 5-FU, Taxane, Nimotuzumab... Trong đó phác đồ có Taxane với Cisplatin và 5-FU (TCF-TPF - DCF-PCF) đã cho tỷ lệ đáp ứng cao; và về độc tính, tác dụng không mong muốn cũng ở mức độ cho phép [12],[13],[14]. Ở Việt Nam, với UTHH mới chỉ có một số nghiên cứu về HCBTT, tiếp theo là xạ trị [15],[16],[17], và chưa có nghiên cứu nào về HCBTT và tiếp theo phẫu thuật để điều trị ung thư hạ họng giai đoạn muộn, tiến triển tại chỗ. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài: “ **Đánh giá điều trị ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III, IV (M0) bằng Cisplatin – Taxane và 5 FU trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị**” với hai mục tiêu sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III, IV (M0).*
2. *Đánh giá đáp ứng và một số độc tính của phác đồ bổ trợ trước TCF cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III, IV (M0) trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Lịch sử nghiên cứu về ung thư hạ họng và điều trị bảo tồn trong ung thư hạ họng

1.1.1. Trên thế giới

Phẫu thuật ung thư hạ họng và thanh quản qua đường mở sụn giáp được thực hiện bởi Pelletan (1788). Cắt thanh quản toàn phần được Theodor Billroth thực hiện năm 1873. Năm 1879 Isamber và Krishaber, đề xuất phân loại khối u ở trong thanh quản và ngoài là hạ họng. Gorge Washington Crile (1906) mổ nạo vét hạch cổ. Sebileau (1904), Trotter (1913), St Clair Thomson (1928), mổ sụn giáp cắt u hạ họng. Andre, Pinel và Laccourreye, thực hiện phẫu thuật cắt bỏ họng bên vào năm 1962 [5],[18]. Nội soi phẫu thuật Laser CO₂ xuất hiện năm 1963 (Kleinsasser), Strong và Jaco (1972) [19]. Ứng dụng nội soi cắt bảo tồn khối u hạ họng qua đường miệng bởi các tác giả Nhật bản [20]. Với UTHH lan rộng cũng đã có nhiều công trình cắt bỏ rộng toàn bộ thanh quản - hạ họng - thực quản và thay thế thực quản bằng nối dạ dày hoặc hồng tràng [21]. Sau phẫu thuật triệt căn thanh quản, đã được phục hồi giọng nói bằng mở lỗ khí quản - ống họng mới, bằng van phát âm, bằng thanh quản điện, bằng giọng thực quản [22].

Về xạ trị, năm 1903 Schepegre điều trị UTHH-TQ bằng tia X. Tia Cobalt - 60 được ứng dụng điều trị từ năm 1960. Archer (1984) phân loại UTHH - TQ trên phim chụp CLVT. Heppt W (1989) đã có nghiên cứu so sánh chẩn đoán hạch cổ di căn qua siêu âm, CT, MRI và lâm sàng. Thập niên 1970-1980, phẫu thuật triệt căn để rời xạ trị hậu phẫu tỷ lệ sống sót dao động từ 20 - 48%. Sau năm 1990, tỷ lệ bảo tồn thanh quản tăng lên tới 60% nhờ phẫu thuật bảo tồn, Laser, xạ trị điều biến liều và kết hợp hóa xạ trị đồng thời [23],[24].

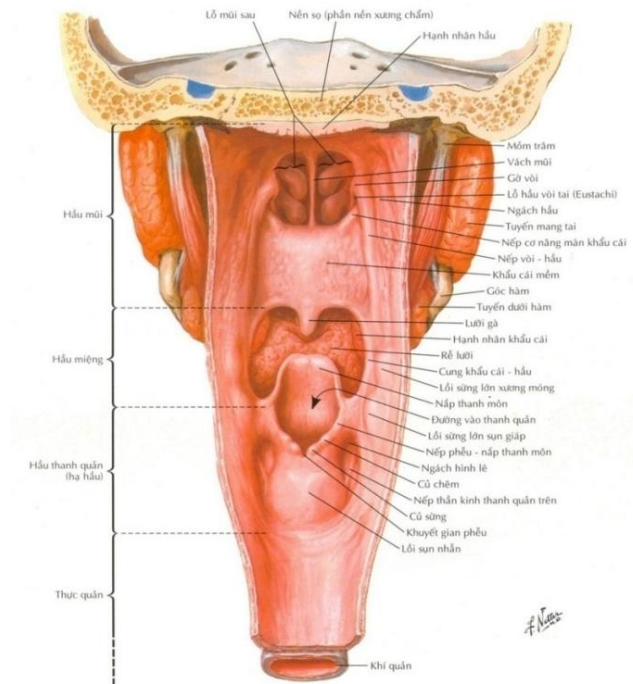
1.1.2. Ở Việt nam

Trần Hữu Tước là người đầu tiên mổ ung thư hạ họng - thanh quản (1956) và chuyển giao kỹ thuật mổ cho các học trò. Công trình khoa học nổi tiếng của Thầy là tận dụng niêm mạc xoang lê bên lành để tái tạo lại ống họng sau cắt thanh quản toàn phần và một phần hạ họng [25],[26],[27],[28]. Năm 1965 và 1970, Trần Ngọc Dũng tổng kết 26 trường hợp UTTQ - HH và hạch cổ di căn tại bệnh viện Việt Tiệp - Hải Phòng [29],[30]. Năm 1978, 1993, Trần Hữu Tuấn báo cáo 320 trường hợp UTHH - TQ từ năm 1960-1988 và các nghiên cứu về phục hồi chức năng phát âm [31],[32]. Tại Bệnh viện K, Nguyễn Tiến Quang (2002) tổng kết 46 trường hợp UTHH - TQ giai đoạn muộn được xạ trị ngoài đơn thuần [33]. Năm 2005, Ngô Thanh Tùng báo cáo về xạ trị đơn thuần, xạ trị phối hợp hóa trị cho 61BN UTHH -TQ giai đoạn muộn [16]. Năm 2004, Phạm Tuấn Cảnh tổng kết 222 BN UTHH - TQ gặp trong 5 năm tại BV TMHTU [34]. Năm 2009, Nguyễn Đình Phúc tổng kết lâm sàng 61 BN UTHHTQ [35],[36]. Năm 2006, Tống Xuân Thắng báo cáo 58 BN UTHHTQ đã được phẫu thuật bảo tồn thanh quản [37]. Năm 2012 Lê Minh Kỳ đã tổng kết lâm sàng 62 BN UTHHTQ [38], và 2016 nhóm tác giả đã có báo cáo đầu tiên về đáp ứng của UTHH với hóa chất tại BVTMHTU trên 29 BN [39]. Năm 2012, Nguyễn Quốc Dũng tổng kết lâm sàng của 62BN UTHHTQ [40],[41]. Phạm Văn Hữu đã báo cáo 33 BN UTHH được phẫu thuật bảo tồn dưới nội soi [42]. Nguyễn Như ước [43],[44] đã báo cáo về lâm sàng và các yếu tố tiên lượng của UTHH. Những nghiên cứu về điều trị hóa chất, tia xạ đầu cổ và hạ họng của Từ Thị Thanh Hương (2006) nghiên cứu trên 51 BN UTHHTQ giai đoạn III-IV(M0) điều trị HCBTT với phác đồ CF [15], Đàm Trọng Nghĩa đã báo cáo trên 41 BN UTHHTQ được HCBTT và tiếp tục là xạ trị [17],[45]. Nghiên cứu phẫu thuật sau HCBTT với phác đồ CF trên bệnh nhân ung thư lưỡi mới chỉ có báo cáo của Lê Văn Quảng [46].

1.2. Giải phẫu định khu hạ họng và ứng dụng trong ung thư hạ họng.

1.2.1. Giải phẫu định khu hạ họng.

Hạ họng là phân đoạn ở dưới họng mũi, họng miệng, nó có ba vị trí giải phẫu là: xoang lê, thành sau hạ họng và vùng sau nhẫn phễu [47].



Hình 1.1. Giải phẫu của họng và hạ họng nhìn từ sau [47]

1.2.1.1. Xoang lê.

Xoang lê là hai khoảng rỗng, nằm vòng khung ở hai bên và sau thanh quản. Nó có hình tháp tam giác: đáy hướng lên trên mở rộng, thông với họng miệng; Thành ngoài liên tiếp với máng bên họng miệng, đi dọc xuống thu hẹp tạo đáy xoang lê là đỉnh ở phía dưới như bị cắt cụt và liên thông với mặt sau nhẫn phễu xuống miệng thực quản; Thành trong (hay thành giữa) có dải nếp phễu thanh thiệt phủ ở trên, cùng tạo nên bờ thành ngăn cách với thanh quản bên trong.

1.2.1.2. Thành sau hạ họng.

Thành sau hạ họng liên tiếp với thành sau họng miệng, được tính từ ngang tầm đầu trên của thanh thiệt, chạy dọc xuống tới cơ nhẫn họng ở ngang tầm sau nhẫn phễu.

1.2.1.3. *Vùng sau nhân phễu và miệng thực quản (Postcricoid area - Pharyngo Oesophageal Segment)*

Vùng sau nhân phễu: Tương ứng với mặt sau thanh quản, gồm mặt sau sụn phễu, cơ liên phễu và mặt sau của bản sụn nhân. Niêm mạc vùng này tương đối dày và có nhiều nếp nhăn.

Vùng miệng thực quản: Tương ứng với bờ dưới sụn nhân, ngang tầm đốt sống cổ 6, là lớp niêm mạc che phủ cho cơ nhân họng, cơ này chỉ mở ra khi nuốt. Theo trường phái Anh thì ung thư miệng thực quản thuộc phạm vi hạ họng. Vùng sau sụn nhân (postcricoid area) tạo ranh giới họng - thực quản (UICC 1978) [48].

1.2.2. *Cấu trúc niêm mạc - cơ - mạch máu thần kinh hạ họng*

1.2.2.1. *Niêm mạc*

+ Niêm mạc thuộc biểu mô lát tầng, mô liên kết lỏng lẻo có thể bóc tách dễ dàng khỏi niêm mạc để tận dụng tối đa niêm mạc xoang lê cho tái tạo ống họng sau cắt bỏ khối u [25],[32].

+ Lớp đệm: Gồm các mô liên kết, sợi đàn hồi, nang bạch huyết.

+ Tuyến chế tiết: Có các tuyến chế tiết hình chùm, hình cầu, hình tấm.

1.2.2.2. *Mạch máu - Thần kinh - Bạch mạch của hạ họng*

- Mạch máu xuất phát từ động mạch thanh quản trên, dưới và ngoài.

- Thần kinh thanh quản trên và dây quặt ngược, tách ra từ thần kinh X, có chi phối cả của hệ giao cảm (hạch giao cảm cổ).

- Hệ thống bạch huyết rất phong phú, rải trong lớp đệm dưới niêm mạc, cơ xiết họng, tạo nên 3 thân bạch mạch là trước dưới, sau trên và hai bên. Từ đó đổ vào các hạch cảnh trên, giữa, Kuttner (nhóm II, III, IV) và vào hạch cổ sâu, hạch tạng, trước khí quản (nhóm VI). UTHH di căn hạch nhiều và sớm, khi khối u có đường kính lớn hơn 2 cm [48]. Các nhóm hạch vùng đầu cổ:

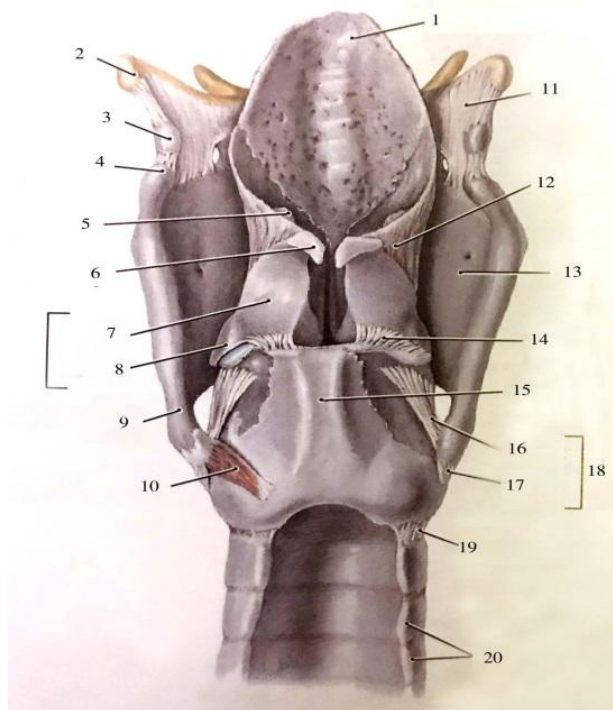
- Nhóm I: nhóm dưới cằm, dưới hàm
- Nhóm II: nhóm cảnh cao (hạch dưới cơ nhị thân và trên gai)

- Nhóm III: nhóm cảnh giữa
- Nhóm IV: nhóm sau dưới (hạch gai giữa, gai dưới và cổ ngang)
- Nhóm V: Nhóm tam giác cổ sau dưới
- Nhóm VI: nhóm cổ trước và hạch tạng.

1.2.3. Sinh lý của hạ họng

- Hạ họng quan trọng trong cả chức năng tiêu hóa, nuốt và thở, phát âm.
- Tiêu hóa: dẫn thức ăn xuống miệng thực quản.
- Cộng hưởng khi phát âm.
- Bảo vệ ở vùng ngã tư đường ăn và thở, với phản xạ co thắt, ho,đậy kín thanh quản khi nuốt [4],[28],[48].

1.2.4. Ứng dụng giải phẫu hạ họng trong chẩn đoán và điều trị UTHH.



Hình 1.2. Mặt sau của hạ họng - thanh quản và xoang lê [48]

1. Sụn Thanh thiệt; 2. Sừng lớn xương móng; 3. Sụn thóc; 4. Sừng trên sụn giáp; 5. 6. Sụn sừng; 7. Sụn phễu; 8. Môm cơ của sụn phễu; 9. Sừng dưới sụn giáp; 10. Cơ nhẫn giáp; 11. Màng giáp móng; 12. Màng tứ giác; 13. Bản trong sụn giáp; 14. Dây chằng nhẫn phễu; 15. Bản Sụn nhẫn; 16. Dây chằng nhẫn giáp sau trên ; 17. Dây chằng nhẫn giáp trước dưới; 18 Dây chằng nhẫn giáp.; 19. Dây chằng nhẫn khí quản; 20. Khí quản

1.2.4.1. Ung thư hạ họng xuất phát chủ yếu từ xoang lê

Ung thư xoang lê gặp chủ yếu, chiếm 2/3, vùng sau nhân phễu và thành sau hạ họng chỉ chiếm dưới 1/3 số ca UTHH.

1.2.4.2. Phân vùng giải phẫu liên quan đến phẫu thuật của ung thư hạ họng

- (1) Vùng nối họng thực quản (Pharyngo oesophageal junction-vùng sau nhân-postericoid area), ký hiệu C 13.0. Ung thư lan tràn mức sụn phễu-nhân-thành trước của hạ họng (forming the anterior wall of the hypopharynx). Vùng sau nhân phễu: sẽ phải cắt bỏ rộng xuống cả miệng thực quản và phải chỉnh hình bằng đưa hồng tràng hay thực quản thay thế.
- (2) Xoang lê (Piriform sinus), ký hiệu C12.9. Lan tràn ung thư lên cao họng miệng, xuống thấp miệng thực quản. Xoang lê: có thể cắt bỏ toàn một bên; hai bên và phải chỉnh hình ống họng.
- (3) Thành sau hạ họng (Posterior pharyngeal wall), ký hiệu C13.2. Lan tràn ung thư từ dọc thành sau, tới sụn nhân, xoang lê. Thành sau hạ họng: cần phải có chỉnh hình vật da có cuống hoặc tự do khi cắt bỏ để che phủ lại mặt trước cột sống cổ [59].

***Do khác nhau ở vị trí giải phẫu và liên quan vùng đã làm thay đổi phương pháp phẫu thuật**

- (1) Xoang lê: có thể cắt bỏ toàn bộ xoang lê một bên; hai bên và phải chỉnh hình ống họng.
- (2) Thành sau hạ họng: cần phải có chỉnh hình vật da có cuống hoặc tự do khi cắt bỏ để che phủ lại mặt trước cột sống cổ.
- (3) Vùng sau nhân phễu: sẽ phải cắt bỏ rộng xuống cả miệng thực quản và cần phải chỉnh hình bằng đưa hồng tràng hay thực quản thay thế.

1.3. Đặc điểm dịch tễ học, nguyên nhân và yếu tố nguy cơ

1.3.1. Dịch tễ học

- Tần suất mắc của UTHH: Năm 1999 tại Hoa kỳ là 8000 BN, toàn thế giới là 90 000 trường hợp. Năm 2018 có 80600 BN mắc mới, trong đó nam giới có 67500 (83,6 %), nữ giới là 13100 (16,4%), và có 35000 BN tử vong

(43,4%). Dự báo đến năm 2030 sẽ có 315750 bệnh nhân mắc ung thư miệng và họng [49],[50].

- Tại Việt Nam: Thống kê từ bệnh nhân đầu tiên được mổ cắt bỏ UTHH năm 1956 (Trần Hữu Tước) đến hết năm 2008, tại BV TMHTU có 1030 BN UTHHTQ, trong đó đã có 368 UTHH (37,8%). Tuổi trung bình 53 tuổi, nam chiếm 91,2%; nữ 8,8% [3]. Ngô Thanh Tùng trên 60 BN UTHH - TQ có tuổi trung bình là 52,4 và nam giới chiếm 96,7% [16].

Nếu so sánh với các tác giả Âu - Mỹ thì ở Việt nam UTHH có tuổi thấp hơn, nhưng tỷ lệ mắc ở nam giới lại cao hơn so với Âu Mỹ.

1.3.2. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây bệnh

- *Rượu và thuốc lá*: theo Brian nếu hút thuốc và uống rượu thì nguy cơ mắc ung thư đầu mặt cổ tăng lên 10 - 15 lần. Các tác giả Hoa kỳ đã tổng kết có 85% UTHH có liên quan đến việc sử dụng thuốc lá [50]. Yếu tố nguy cơ rượu và thuốc lá, các nghiên cứu ở trong nước cũng cho tỷ lệ tương đương [16],[43],[45].

- *Virus HPV*: type 2,11,16, Tina Dalianis và cs, tìm thấy 15/109 dương tính có DNA 16 và p16. Tỷ lệ sống 3 năm ở BN dương tính với EBV là 86%, ở BN không liên quan đến HPV là 31%. Tác giả đã nhận định: HPV-DNA - p16 không dương tính nhiều trong UTHH, nhưng lại có tiên lượng sống sót tốt hơn [51].

- *Tình trạng vệ sinh răng miệng* kém, chế độ dinh dưỡng thiếu vitamin A, E, D, Fe; hội chứng trào ngược dạ dày thực quản họng.

- *Các hóa chất bụi như*: amiăng, bụi gỗ, khói, sơn và một số hóa chất có thể làm tăng nguy cơ phát triển ung thư do tác động biến đổi gen P53[44],[51].

1.4. Đặc điểm bệnh học ung thư hạ họng

1.4.1. Đặc điểm lâm sàng

1.4.1.1. Lý do vào viện.

- Rối loạn về nuốt: Nuốt vướng và nuốt đau báo hiệu tổn thương trên vùng ngã tư ăn và thở, dai dẳng kéo dài vài tuần, tăng dần. Tỷ lệ nuốt vướng coi là lý do vào viện đã gặp 61,3% [49] và 37,7% [43].

- Hạch cổ to: Xuất hiện sớm, to dần lên, kèm theo nuốt vướng và đau. Tỷ lệ hạch cổ có sớm trước khối u nguyên phát dao động từ 10-20% [16],[43].

1.4.1.2. Triệu chứng cơ năng

- **Các rối loạn về nuốt**

- *Nuốt vướng*: Xuất hiện sớm và kéo dài, cảm giác như có một dị vật mắc ở cổ họng. Dấu hiệu này đã có tỷ lệ 63,3% [16]; 66,6% [43].

- *Nuốt đau*: Xuất hiện sau nuốt vướng, tăng dần, đau lan lên tai. làm người bệnh lo âu, giảm ăn và gầy sút cân mệt mỏi suy nhược. Tỷ lệ thường gặp từ 30 - 40% [16],[43].

- *Nuốt nghẹn, Nuốt khó*: tăng dần, khi tổn thương bí tắc hạ họng hay miệng thực quản sẽ nuốt tắc. Theo Trần Hữu Tước thì các dấu hiệu này gặp nhiều khi khối u xuất phát ở thành sau hạ họng hoặc mặt sau nhân phễu [27].

- *Đau họng tự nhiên*: Lúc đầu đau nhẹ thoáng qua, dai dẳng khu trú ở bên tổn thương, ngang tầm xương móng, thanh quản. Khi bệnh tiến triển đau tăng khi nuốt chất đặc chất lỏng. Tỷ lệ nuốt đau vào khoảng 60% [16],[43].

- *Rối loạn về giọng*: Khàn giọng hoặc thay đổi giọng nói cứng rè nhiều đờm. Rối loạn giọng xuất hiện muộn, báo hiệu khối u đã lan vào thanh quản. Giai đoạn muộn xuất hiện nói khó, giọng ngậm hạt thị gặp 25% đến 50% [16],[43].

- *Ho*: Ho ra đờm nhầy nhày đục bản, và thường có lẫn dây máu.

- *Hôi miệng*: Hôi miệng và thở hôi khó chịu kéo dài, mặc dù đã vệ sinh răng miệng liên tục [4],[16],[41].

- *Gầy sút cân*: Gầy sút do rối loạn dinh dưỡng, nhiễm độc ung thư và ăn uống kém dần, hơi thở hôi thối, khối u hoại tử loét, viêm bội nhiễm. Ngô Thanh Tùng gặp 78,3%; trong đó có 3,5% sút trên 10kg [16].

1.4.1.2. Triệu chứng thực thể

- **Hình thái tổn thương ung thư hạ họng.**

- Các hình thái tổn thương: sùi, loét, thâm nhiễm, hoại tử và phối hợp.

- Ở giai đoạn sớm thường gặp một nodule hay ổ sùi nhỏ, dễ chảy máu, có thể kèm loét, trên nền một bạch sản, hay hồng sản, thâm nhiễm cứng và sẫm màu.

- Ở giai đoạn muộn, thể sùi có thể tích lớn, kèm loét, hoại tử. Các nghiên cứu trong nước đã dao động trên 85 % [41],[43].

- **Vị trí tổn thương xuất phát của ung thư hạ họng.**

+ Giai đoạn sớm dưới nội soi có thể khu trú chính xác vị trí khởi phát u. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới cũng như ở trong nước đều thống nhất: xoang lê gặp nhiều nhất (trên 75%), thành sau và mặt sau nhãn phễu ít hơn khoảng 14%.

+ Ở vào giai đoạn muộn u sùi sẽ lan rộng cả ba vị trí xoang lê hay toàn bộ hạ họng và có thể vào thanh quản [16],[43],[49].

- **Tổn thương lan tràn rộng ra ngoài hạ họng:**

+ Vào nội thanh quản qua thành trong xoang lê - vùng nếp phễu thanh thiệt. Từ nội thanh quản tiếp tục lan lên thượng hay hạ thanh môn, khí quản.

+ Ra phía trước qua sụn giáp ra ngoài da (sờ cứng như mai rùa, da bị đỏ sần thâm nhiễm ung thư), lan đến khoang móng giáp thanh thiệt - thâm nhiễm cứng vùng dưới hàm, dưới cằm.

+ Lan lên trên cao vượt qua nếp họng thanh thiệt đến hồ lưỡi thanh thiệt, đáy lưỡi, cực dưới Amidan và họng miệng.

+ Ra trước dưới do phá hủy sụn giáp, màng giáp nhãn, màng nhãn khí quản, thâm nhiễm tuyến giáp, khí quản.

+ Xuống dưới hạ thanh môn, xuống khí quản.

+ Xuống dưới sau miệng thực quản, thực quản cổ.

+ Ra sau cân trước cột sống và đốt sống cổ.

+ Sang hai bên máng cảnh - bó mạch thần kinh cổ

- **Hạch cổ:** Xuất hiện sớm, vị trí dãy cảnh giữa, ngang tầm vùng thanh quản, hạ họng. Hạch sẽ to dần, cứng dính, giai đoạn muộn sẽ có hạch các nhóm khác. Có 60%-75% hạch cổ to trong UTHH [4],[16],[43],[49].

- **Phát hiện các khối sưng phồng, da sần đỏ hay loét sùi thâm nhiễm ngoài da.**

1.4.1.3. Các phương pháp thăm khám tại mũi họng

- **Khám hạch vùng cổ:** ghi nhận kích thước, số lượng, vị trí các nhóm hạch cổ. Khám tìm mất tiếng lọc cọc thanh quản cột sống gợi ý đã có xâm lấn vào các tổ chức trước cột sống hoặc khối u vùng sau nhãn phễu.

- **Soi hạ họng - thanh quản** gián tiếp để đánh giá kích thước, vị trí, phạm vi xâm lấn của u, hình ảnh di động của thanh quản và hạ họng.
- **Khám nội soi phóng đại** bằng ống cứng hoặc ống mềm hạ họng - thanh quản để xác định tổn thương, và đánh giá độ di động của thanh quản hạ họng.
- **Soi trực tiếp hạ họng thanh quản** dưới gây tê hoặc gây mê để đánh giá tổn thương trước, trong, theo dõi điều trị, sau điều trị, kết quả đáp ứng của điều trị, đồng thời sinh thiết u để chẩn đoán MBH.
- **Pan Endoscopy** dưới gây mê toàn thân, để nội soi hạ họng, thanh, khí phế quản, thực quản, được chỉ định trong mọi trường hợp UTHH để xác định tổn thương, mức độ xâm lấn lan rộng u và phát hiện ung thư nguyên phát thứ hai trên trực hô hấp và tiêu hóa trên.



Hình 1.3. Ung thư xoang lê phải T4a [41]

Khám toàn thân: Đánh giá toàn trạng, (giảm 20-30% [49]). Phát hiện gan, lách, hạch di căn xa. Thực hiện trước, trong, sau khi hết đợt truyền hóa chất, sau điều trị để đánh giá tác dụng phụ của phác đồ và kết quả điều trị.

1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

1.4.2.1. Về mô bệnh học:

UTBMVHH chiếm trên 95%, đã được chứng minh là dương tính với virus u nhú ở người (nhóm HPV 16). Phân loại mới lần thứ 8 (WHO 2018),

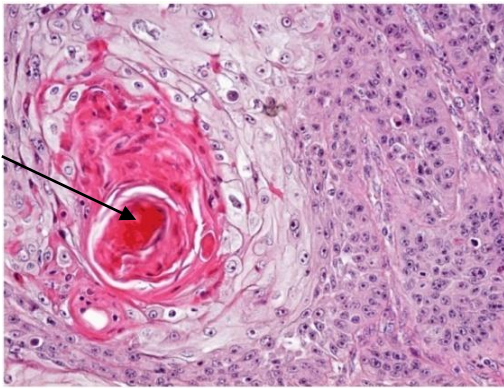
với mục tiêu là tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu nhất, thì HPV là tiêu chí để phân loại giai đoạn của các khối u đầu cổ [49],[53]. Để đánh giá mức độ biệt hóa của UTHH, đã được phân chia theo 4 độ ác tính [54]- Phân độ Grade:

Độ I: Có dưới 25% các tế bào biệt hóa.

Độ II: Có 25% tới 50% các tế bào biệt hóa.

Độ III: Có 50% tới 75% các tế bào biệt hóa.

Độ IV: U có xu hướng biệt hóa với 75% hoặc hơn nữa tế bào biệt hóa.



Hình 1.4. Mô bệnh học ung thư biểu mô vảy hạ họng độ biệt hóa cao, độ phóng đại 200 [55]

Tuy nhiên, trong thực hành đánh giá ba mức độ biệt hóa cao, vừa và ít biệt hóa cũng sẽ được kết hợp và có giá trị về tiên lượng trên lâm sàng [49],[55].

* **Xét nghiệm tế bào học:** Dưới siêu âm, chọc hút tế bào sẽ chính xác chẩn đoán hạch di căn hay chưa. Ngày nay chọc hút tế bào đã có thể trở thành sinh thiết bằng kim đầu tù và chẩn đoán nhiễm HPV, tìm các dấu ấn chỉ điểm ung thư, độ nhạy có thể đạt tới 96% [56].

1.4.2.2. Về chẩn đoán hình ảnh:

- Chụp CT hoặc MRI: Diện cắt từ trên xương móng xuống tới nền cổ, với bình diện cắt ngang, đứng ngang và dựng hình theo bình diện đứng dọc, các lát cắt với 2-3mm, để đánh giá kích thước và mức độ xâm lấn lan rộng tổn thương. Các hình thái tổn thương: mờ đậm, tăng bắt cản quang, mờ không đồng đều, hoại tử, tiêu hủy xương sụn, hạch di căn mà lâm sàng không thấy được. Hiện nay, với CLVT chụp đa dãy diện cắt 0,6mm với CT xoắn ốc, dựng hình ở nhiều bình diện khác nhau sẽ giúp chẩn đoán chính xác [57].



Hình 1.5. Ung thư hạ huyệt lan xuống thực quản, ra sau cột sống, vào nội thanh quản, lát cắt đứng dọc [55]

- **FDG - PET/CT:** Với sử dụng chất đồng vị phóng xạ 18-FDG (Fluoro Deoxyglucose), PET/CT đã cho phép cả định tính và định lượng trong chẩn đoán, có thể phát hiện khối u giai đoạn sớm, di căn xa, đánh giá vị trí chính xác u nguyên phát và hạch vùng [57].
- **Siêu âm:** Phát hiện vị trí hạch cổ di căn, tổn thương giảm âm, mờ không đồng đều, hoại tử trung tâm, phá vỡ vỏ hạch, xơ hóa sau điều trị. Siêu âm định vị chính xác vị trí khi chọc hút tế bào (FNA) hay sinh thiết hạch. Siêu âm ổ bụng: phát hiện tổn thương di căn ở hạch ở gan, thận [56].
- Ngoài ra có thể xạ hình toàn thân chú trọng đến tổn thương xương.

1.4.2.2. Các xét nghiệm cơ bản:

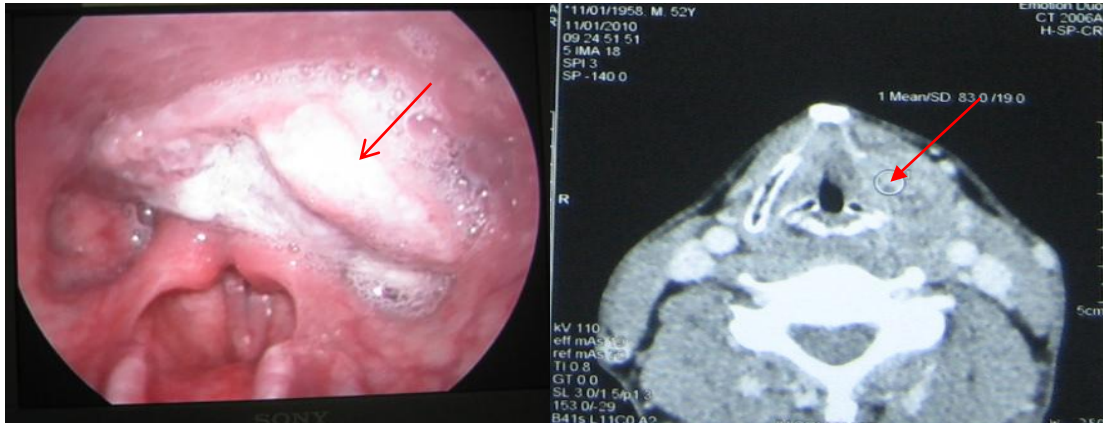
Công thức máu, hóa sinh máu, nhóm máu, chức năng gan thận, để đánh giá bilan toàn thân trước điều trị và đánh giá các độc tính tác dụng không mong muốn của hóa chất sau điều trị.

1.4.3. Chẩn đoán ung thư hạ huyệt.

1.4.3.1. Chẩn đoán xác định

- Dựa vào chẩn đoán lâm sàng (soi gián tiếp, soi phóng đại ống cứng, ống mềm, soi trực tiếp, Panendoscopy).
- Dựa vào sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học, chọc hút tế bào học

- Dựa vào chẩn đoán hình ảnh (CLVT, siêu âm, MRI, PET/CT)



Hình 1.6. Ung thư xoang lê trái T4a [55]

1.4.3.2. Chẩn đoán theo TNMS theo AJCC 2010

Phân loại TNM là tiêu chuẩn để đánh giá sự lan rộng của khối u, hạch, di căn xa, lựa chọn phương pháp điều trị. Đánh giá tiên lượng và còn để so sánh kết quả, cũng như trao đổi thông tin với bệnh nhân, báo cáo nghiên cứu khoa học. Trong Luận án áp dụng phân loại của AJCC 2010 [58].

- Khối u nguyên phát T (Tumor)
 - Tx: Khối u ban đầu không thể đánh giá
 - T0: Không có bằng chứng chứng minh có khối u ban đầu.
 - T1: U giới hạn ở 1 vị trí hạ họng, có đường kính lớn nhất nhỏ hơn 2cm.
 - T2: U xâm lấn hơn một vị trí của hạ họng hoặc chỗ liền kề hoặc đường kính lớn nhất từ 2 đến 4 cm, chưa cố định nửa thanh quản.
 - T3: U có đường kính lớn nhất trên 4cm hoặc có cố định nửa thanh quản.
 - T4a: U xâm lấn sụn giáp, sụn nhẫn, xương móng, tuyến giáp, thực quản hoặc phần mềm vùng cổ trước (bao gồm cơ trước thanh quản và mô mỡ dưới da)
 - T4b: U xâm lấn cân trước sống, bao cảnh, hoặc các cấu trúc của trung thất.
- Hạch N (Node)
 - Nx: Hạch không đánh giá được.
 - N0: Không di căn hạch vùng.
 - N1: Di căn 1 vị trí cùng bên có đường kính lớn nhất ≤ 3 cm.

- N2a: Di căn 1 vị trí cùng bên, có đường kính lớn nhất lớn hơn 3cm nhưng không lớn hơn 6cm
- N2b: Di căn nhiều hạch cùng bên có đường kính lớn nhất không lớn hơn 6m.
- N2c: Di căn hạch 2 bên hoặc đối bên có đường kính lớn nhất không lớn hơn 6cm.
- N3: Di căn hạch có đường kính lớn nhất lớn hơn 6cm.
- Di căn xa M (Metastasis)
 - Mx: Di căn xa không đánh giá được.
 - M0: Không di căn xa.
 - M1: Có di căn xa.
- Giai đoạn (Stage)
 - SI: T1N0M0.
 - SII: T2N0M0.
 - SIII: T3N0M0 hoặc T1-3N1M0.
 - SIVa: T4a (N0-N2) M0 hoặc (T1-T3)N2M0
 - SIVb: T4b (N bất kì) M0 hoặc (Tbất kì)N3M0
 - SIVc: (T bất kì)(N bất kì)M1

1.4.4. Điều trị

1.4.4.1. Điều trị phẫu thuật.

- **Chỉ định phẫu thuật theo u và hạch cổ**

(NCCN Guideline. Head and Neck Cancer. Version 1.2018)[59]

- **T1, T2 (N0):** Phẫu thuật bảo tồn họng và thanh quản: Cắt bỏ họng - thanh quản bảo tồn (đường vào mở hoặc nội soi); Nạo vét cùng bên hoặc hai bên, có thể cả cắt bỏ tuyến giáp bán phần và nạo vét hạch cạnh khí quản cùng bên hoặc cả hai bên.
- **T2,T3 (N bất kỳ), T1 (N+):** Cắt bỏ họng - thanh quản bán phần hoặc toàn phần (kèm nạo vét hạch cổ, có thể cắt tuyến giáp và nạo vét hạch cạnh khí quản).

- T4a (N bất kỳ):

+ Phẫu thuật cắt bỏ họng và thanh quản toàn phần, cắt bỏ tuyến giáp bán hay toàn phần, nạo vét hạch cạnh khí quản.

+ Hoặc có thể hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật.

- T4b: Không thể phẫu thuật (Hóa - Xạ trị)

- M1: Không thể phẫu thuật (Hóa -Xạ trị)

• Các phương pháp phẫu thuật [5],[18],[20],[49]:

- *Phẫu thuật bảo tồn họng - thanh quản.*

+ Cắt hạ họng bán phần (Partial hypopharyngectomy): Chỉ định UTHH - xoang lê còn nhỏ T1, T2.

+ Cắt thanh quản hạ họng bán phần (partial laryngohypopharyngectomy): 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 (Extended Supraglottic laryngectomy): Chỉ định cho UTHH đã lan vào tầng trên thanh môn (T3).

+ Cắt thanh quản - hạ họng bán phần ngang trên nhẫn (Supracricoid Hemihypopharyngolaryngectomy): Chỉ định cho UTHH xuất phát từ vùng nhẫn phễu hoặc từ xoang lê lan vào vùng này và nội thanh quản (T3, T4).

+ Cắt bằng Laser CO2 dưới nội soi (Endoscopic CO2 laser resection): T1, T2 (có thể T3, T4).

+ Phẫu thuật qua miệng bằng Robot (Transoral Robotic Surgery): T1, T2

- *Phẫu thuật triệt căn họng - thanh quản:*

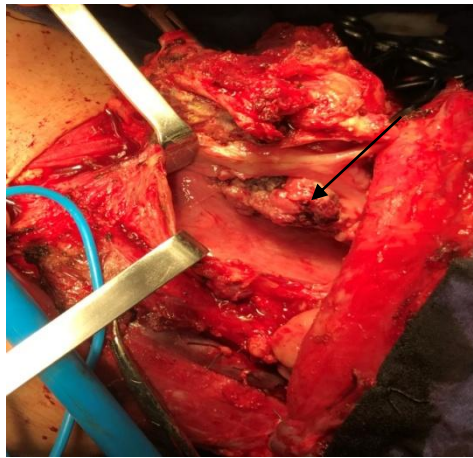
+ Cắt thanh quản toàn phần và một phần hạ họng (total laryngohypopharyngectomy): được chỉ định cho các trường hợp UTHH lan rộng chiếm 2/3 chu vi của hạ họng, u lan rộng tới thành họng sau, u vùng sau sụn nhẫn và nội thanh quản, ở các giai đoạn T3,T4a

+ Cắt thanh quản hạ họng toàn phần + cắt đoạn thực quản (laryngohypopharyngoesophagectomy): được chỉ định khi khối u lan rộng xuống miệng thực quản T4a.

- *Phẫu thuật phục hồi họng – thanh quản:*

- + Nối vạt da, cơ ngực lớn.
- + Nối hồng tràng (dạ dày) thay thế thực quản và ống hạ họng.
- + Nối cuống mạch vi phẫu vạt da cơ thay thế mất chất niêm mạc họng (vạt cẳng tay).

- ***Nạo vét hạch cổ:*** Nạo vét cổ chọn lọc, chức năng, triệt căn một bên hoặc hai bên trong UTHH sẽ phụ thuộc vào chẩn đoán N và giai đoạn bệnh.



Hình 1.7. Phẫu thuật cắt bỏ hạ họng - thanh quản toàn phần- nạo vét hạch 2 bên . Khối u chiếm toàn bộ xoang lê lan vào nội thanh quản, tiến sát miệng thực quản [41]

1.4.4.2. Điều trị tia xạ

Xạ trị là một phương pháp điều trị cơ bản cho UTHH, nhất là ở các giai đoạn muộn không còn chỉ định phẫu thuật. xạ trị có thể đơn thuần hoặc phối hợp với hóa trị hay phẫu thuật.

• **Xạ trị từ xa:** Chùm tia bức xạ như tia X, tia gamma (Co 60) được tạo ra từ nguồn xạ, chiếu hướng vào tổn thương. xạ trị từ xa là phương pháp xạ trị cơ bản và được chỉ định các ung thư biểu mô ở mọi giai đoạn.

• **Xạ trị gia tốc:** Nhờ có các thiết bị làm tăng tốc của chùm hạt để đạt đến một mức độ năng lượng theo yêu cầu để từ đó tạo nên các tia bức xạ (tia X , hay photon hay chùm hạt electron) sẽ có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư.

Với xạ trị thường qui, thông thường: một lần xạ trị có 2Gy/ ngày/ x 5 ngày /1 tuần và tổng liều cho UTHH vào khoảng 60-70 GY trải ra trong khoảng 7 tuần.

Các kỹ thuật tia cổ điển đã có những tác dụng không mong muốn và các biến chứng như viêm loét, khô niêm mạc, da, hoại tử xương, xơ hẹp thực quản...Các biến chứng đó đã làm giảm kết quả, gián đoạn quá trình điều trị và giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh.

• **Kỹ thuật xạ trị điều biến liều** (IMRT-Intensity Modulated Raduation Therapy) phương pháp tiên tiến này ra đời từ thập niên 1990. Nó đã giúp cho phân liều xạ với năng lượng đủ lớn và tập trung vào thể tích khối u cần tia, đồng thời đã làm giảm được liều bức xạ ở xung quanh khối u và các tổ chức lành trên đường đi của tia. Nhưng IMRT cũng đòi hỏi các trang thiết bị khá đặc biệt như: các khối khuôn chì che chắn, máy tính điều khiển tự động hệ thống nhiều cửa (Multileaf Collimator), kỹ thuật điều biến liều bằng hệ thống Collimator nhiều cửa (Multivane Intensity Modulating Collimator). IMRT cũng cần phải: chụp mô phỏng (CT, hoặc PET-CT), để lập kế hoạch xạ trị, xác định các vị trí cơ quan cần phải được bảo vệ, xác định được số trường chiếu, góc chiếu, số phân đoạn trường chiếu, mức năng lượng của chùm tia, phân bổ liều trên máy tính chuyên dụng, xác định tổng liều và phân bổ liều [60],[61].

• **Hóa xạ trị đồng thời:** trong thời điểm điều trị đã sử dụng đơn hoặc đa hóa chất cùng với tia xạ. Hóa chất đã giúp cho tăng khả năng nhạy cảm của tia xạ, cho phép kiểm soát di căn xa, tại chỗ. Tuy nhiên cách điều trị này cũng có thể làm tăng các biến chứng như viêm da, niêm mạc, suy tủy vùng cổ. Liều cao 70 Gy mỗi ngày 2.0 Gy. Liều thấp 44-50 Gy.

• **Xạ trị thường qui:** sử dụng liều tia mỗi ngày 2.2 hoặc 2.0 Gy, mỗi tuần được điều trị 5 ngày, tổng liều trải dài ra trong khoảng 7 tuần.

- **Xạ trị hậu phẫu:** UTHH có bản chất là UTBM vảy, về vị trí giải phẫu là nơi giàu tổ chức bạch huyết, dễ di căn hạch vùng, di căn xa, dễ tái phát tại chỗ sau mổ và xuất hiện ung thư thứ 2 trên trục hô hấp và tiêu hóa trên. Xạ trị hậu phẫu đã được chỉ định rộng rãi cho tất cả các giai đoạn của UTHH sau phẫu thuật. Có thể áp dụng như pháp xạ trị thường qui hoặc hóa xạ trị đồng thời. Tia xạ cho cả diện khối u và dự phòng hạch cổ [11],[12],[14].

1.4.4.3. Điều trị hóa trị liệu

- **Khái niệm:** Hóa trị (Chemotherapy) là phương pháp sử dụng các thuốc hóa chất gây độc tế bào, nhằm tiêu diệt các tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh ung thư. Hóa trị là một trong các phương pháp để cùng phối hợp với tia xạ, phẫu thuật, miễn dịch, để điều trị bệnh lý ung thư [7],[19].

- **Các phương pháp điều trị:**

- Hóa chất tân bổ trợ - bổ trợ trước (Neoadjuvant - Chemotherapy-Primary Introduction).
- Hóa xạ trị đồng thời (Concomitant - Concurrent Chemoradiotherapy).
- Hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật (Adjuvant Chemotherapy).
- Ngoài ba phương pháp cơ bản trên, còn có hai phương pháp truyền gần như ở hóa xạ trị đồng thời, đó là Hóa xạ trị tuần tự (Sequential Chemoradiotherapy) và Hóa xạ trị xen kẽ (Alternating Chemoradiotherapy) [62].

1.4.4.4. Dấu ấn EGFR và điều trị đích

- **EGFR- yếu tố tăng trưởng biểu bì.**

Quá trình biến đổi gen-nguyên nhân gây ung thư dẫn đến rối loạn truyền và tiếp nhận tín hiệu trao đổi giữa các tế bào về khả năng tăng sinh, biệt hóa, phân bào vô hạn độ, tăng sinh mạch, hay chết theo chương trình. Nguyên nhân gây ra các rối loạn đó là các Oncogen, mà yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) là một trong các oncogen đó. Các thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR / ErbB1 / HER1) thuộc họ ErbB/ HER của các thụ thể tyrosine

kinase (RTKs). Các protein xuyên màng này được kích hoạt sau khi liên kết với các yếu tố tăng trưởng peptide của họ protein EGF đã gây ra biến đổi tế bào trên. EGFR đã được tìm thấy biểu hiện và thay đổi trong một loạt các khối u ác tính của đầu cổ, phổi... Các nghiên cứu điều trị đích đã nhằm vào ức chế tác động kích hoạt của EGFR, ngăn chặn sự phát triển và xâm lấn của khối u [63].

- **Một số thuốc điều trị đích**

Hiện nay có khoảng 30 thuốc điều trị đích đã được FDA phê duyệt trong điều trị ung thư [7],[19],[63].

- + Trastuzumab một kháng thể đơn dòng tương tác với miền ngoại bào ErbB2/HER2 đã được ứng dụng trong điều trị ung thư phổi, vú.
- + Nimotuzumab đã được ứng dụng trong điều trị ung thư .
- + Gefitinib và Erlotinib thuộc thuốc ức chế đột biến gen EGFR loại I
- + Lapatinib, Neratinib đối kháng với ErbB2/HER2 điều trị ung thư vú.
- + Osimertinib, Afatinib, Osimertinib, Dacomitinib, Avitinib, Olmutinib, Pelitinib thuộc các thuốc ức chế loại VI, ứng dụng trong điều trị ung thư phổi.

1.5. Điều trị hóa chất bổ trợ trước trong ung thư hạ họng

1.5.1. Định nghĩa

“Hóa chất tân bổ trợ - Hóa chất bổ trợ trước (Neoadjuvant - Chemotherapy-Primary Introduction) là phương pháp hóa trị liệu trước phương pháp ban đầu làm cho điều trị ban đầu dễ dàng hơn nhằm làm tăng cơ hội chữa khỏi bệnh. HCBTT sẽ truyền hai đến ba đợt hóa chất, nhằm làm giảm thể tích khối u nguyên phát và hạch di căn. Tiếp theo điều trị triệt để bằng phẫu thuật và tia xạ hậu phẫu hoặc tia xạ triệt để đơn thuần, hoặc hóa xạ trị đồng thời. Hiện nay, với HCBTT còn được coi như một phương pháp chọn lọc bệnh nhân cho các bước điều trị tiếp theo, tùy thuộc vào mức độ đáp ứng để nhằm bảo tồn các cơ quan (như bảo tồn thanh quản và hạ họng) trong UTHH đã lan rộng [64].

Điều trị HCBTT cho UTHH đã được bắt đầu vào những năm 1980.

Cisplatin thuộc nhóm platinum là thuốc có hoạt tính mạnh trong UTHH, được phối với một số thuốc khác như Mytomycin C, Methotrexate, Bleomycin. Trong thập kỷ 90, nhóm thuốc Taxane (Docetaxel và Paclitaxel) ra đời đã góp phần cải thiện đáng kể kết quả điều trị cho một số loại bệnh như ung thư vú, buồng trứng và là ung thư vùng đầu mặt cổ. Hiện nay đã có sự phối hợp Taxane với Cisplatin, 5 Fluorouracil) trong các phác đồ điều trị [65].

1.5.2. Ưu nhược điểm của HCBTT

Bảng 1.1. Các ưu điểm và nhược điểm của điều trị HCBTT

Ưu điểm	Nhược điểm
Bắt đầu điều trị hệ thống sớm. Ngăn hiện tượng bùng phát bệnh sau phẫu thuật. Đưa hóa chất tới u, hạch qua hệ thống mạch còn nguyên vẹn. Đánh giá được đáp ứng. Hạ thấp giai đoạn của u nguyên phát và hạch di căn. Bảo tồn hạ họng Là mô hình sinh học tốt để đánh giá các tác dụng của hóa chất lên khối u.	Làm chậm điều trị tại chỗ với người không đáp ứng. Sinh ra hiện tượng kháng thuốc Phải dùng hóa chất cho một khối lượng lớn. Chỉ xếp giai đoạn được trên lâm sàng không chính xác. Có thể làm tăng nguy cơ biến chứng của xạ trị.

1.5.3. Một số phác đồ HCBTT thường được sử dụng trong UTHHTQ

1.5.3.2. Các phác đồ được sử dụng nhiều [64],[65],[66].

(1) Phác đồ TCF với Docetaxel

Docetaxel 75mg/m², TM ngày 1

Cisplatin 75 mg/m², TM, ngày 1

5FU 750 mg/m² TM, ngày 2-5 (TAX 323)

Chu kỳ 21 ngày, 3 chu kỳ.

(2) Phác đồ TCF với Palitaxel

Paclitaxel 175mg/m², TM ngày 1

Cisplatin 75 mg/m², TM, ngày 1

5FU 1000 mg/m² TM, ngày 2-5

Chu kỳ 21 ngày, 3 chu kỳ.

(3) Phác đồ TC với Paclitaxel + Cisplatin

Palitaxel 200mg/m², TM, ngày 1

Cisplatin 75mg/m², TM, ngày 2

Chu kỳ 21 ngày

(4) Phác đồ PF

Cisplatin 100mg/m², TM, ngày 1

5FU 1000mg/m²/ngày, TM, ngày 1 - 5

Chu kỳ 21-28 ngày x 3 đợt

1.5.3.2. Các hóa chất chủ yếu trong HCBTT

Gồm: Cisplatin, Docetaxel, 5FU

- **CISPLATIN**: Tên khoa học: Diammin - dichloro- platinum
Hãng EBWE Arzneimittel Ges.m.b.H, Austria
- **DOCETAXEL**: thuộc nhóm Taxane, có công thức phân tử: C₄₃H₅₃NO₁₄,
trọng lượng phân tử: 807,89.
Hãng Sanofi - Aventis Deutschland – Germany
- **FLUOROURACIL (5-FU)**: công thức C₄H₃FN₂O₂
Hãng sản xuất: EBEWE Pharmaceuticals Ltd, Austria.

1.5.4. Một số nghiên cứu về điều trị HCBTT ung thư hạ họng giai đoạn muộn

1.5.4.1. Trên thế giới

Năm 1989, Lefebvre JL và cộng sự: trên 2418 BN điều trị từ 1976 - 1980. Tỷ lệ sống sót sau điều trị 1 năm là 2/3; 3 năm là 1/3; 5 năm là 1/4; 8 năm là 1/7. Khối u nội thanh quản có tiên lượng tốt hơn hạ họng [10].

Grau (2002), trên 204 BN ung thư vùng họng - thanh quản giai đoạn III,

IV(M0) điều trị HCBTT, phác đồ CBF (Bleomycin + CF) 2 hoặc 3 chu kỳ, đáp ứng toàn bộ 66%, đáp ứng hoàn toàn 16%, đáp ứng một phần 50% [67].

Thập kỷ 90, thuốc Taxane ra đời, góp phần cải thiện đáng kể kết quả điều trị một số bệnh ung thư vú, buồng trứng và vùng đầu mặt cổ.

Năm 2009, Yaonn Pointreau, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III, với HCBTT, 3 chu kỳ phác đồ PF cho 103 bệnh nhân, và TPF cho 61 BN (UTHH-TQ, giai đoạn III, IV, AJCC 2002): Đáp ứng: toàn bộ, hoàn toàn, một phần với TPF là 80%; 41,8%; 38,2% và với PF là 59,2%, 30,1%; 29,1%: ($p < 0,02$). Bệnh không thuyên giảm và phát triển sau 3 chu kỳ với TPF là 11,8% và 3,2%; với PF là 35% và 5,8% [65].

Lefebvre JL và cộng sự, trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III do Hội đồng điều trị ung thư của Châu Âu (EORTC), điều trị HCBTT và sau đó tia xạ triệt để đơn thuần trên 202 BN UTHH lan rộng, theo dõi trong 10 năm, đã kết luận: HCBTT có ưu điểm trong việc bảo tồn chức năng cơ quan, tuy rằng chưa nâng cao nhiều về tỷ lệ sống sau điều trị [62].

Năm 2012, Shunichi.C và cộng sự đã báo cáo 45 BNUTBMVHH tiến triển tại chỗ được nhận HCBTT với 3 chu kỳ PF, và sau đó là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ. Để đánh giá đáp ứng, tác giả đã lấy bệnh phẩm khối u sau phẫu thuật để đếm và đánh giá số lượng tế bào ung thư trên tiêu bản theo phân loại Grade (Pathological grades): Phân độ Grade 1 có 40% (trên tiêu bản có trên 70% tế bào ung thư); ở Grade 2 có 30% (trên tiêu bản có từ 10 đến 70% tế bào ung thư), Grade 3 có 30% (Trên tiêu bản có ít hơn 10% tế bào ung thư), Grade 4 (trên tiêu bản không còn tế bào ung thư) trong nghiên cứu của tác giả không có BN nào đạt Grade 4 sau 3 chu kỳ PF [68].

Theo Lagra (2013) quan niệm về điều trị bảo tồn thanh quản trong ung thư biểu mô vảy thanh quản và hạ họng tiến triển đã xuất hiện từ những năm 80 của thế kỷ XX, đó là những phương pháp điều trị không phẫu thuật sẽ bao gồm: 1/ Tia xạ đơn thuần, 2/Hóa xạ trị đồng thời, 3/ HCBTT, nhưng sẽ được tiếp tục tia xạ đơn thuần hay hóa xạ trị đồng thời hay tiếp tục với điều trị đích,

hoặc gần đây vẫn có thể áp dụng đến một phẫu thuật bảo tồn thanh quản [69].

Guillaume Janoray G (2016, thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III) với HCBTT, phác đồ PF và có phối hợp hoặc không Docetaxel trên 213 bệnh nhân ung thư đầu cổ và UTHH, theo dõi trong 105 tháng, kết quả sống thêm 5 năm và 10 năm lần lượt là với TPF (67,2% và 63,7%); với PF (46,5% và 37,2%), ($p < 0,01$) [70].

Bozec A (2016) trên 53 BN với phác đồ TPF đạt được sống thêm 5 năm: 56% với OS, 54% với DFS. Tác giả đã kết luận với HC BTT và tia xạ triệt để đơn thuần đã có hiệu quả kiểm soát về mặt ung thư học và bảo tồn chức năng thanh quản [71].

Nghiên cứu phân tích số liệu của Kuo P và cộng sự, tập hợp 16248 BN UTHHTQ ở người lớn, chưa di căn xa, điều trị lần đầu từ 1998 - 2011. Với điều trị đa phương thức, ở nhóm HCBTT + tia xạ và nhóm HCBTT + phẫu thuật đã cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ mổ cắt bỏ toàn bộ thanh quản, đồng thời HCBTT đã nâng cao tỷ lệ sống sau 5 năm so với tia xạ đơn thuần (31,8% và 25,2%, $p < 0,01$) [13].

Guo W (2016), đánh giá sự đáp ứng của HCBTT trên những bệnh nhân UTHH tiến triển với hai chu kỳ PF, đáp ứng 18/28 bệnh nhân, không đáp ứng 10/28 bệnh nhân, độ nhạy đạt 75%, độ đặc hiệu 88,9% [72].

Takama (2017), điều trị HCBTT cho 65 BN UTBMV giai đoạn III, IV, sau đó tia xạ (đơn thuần hoặc đồng thời với cả hóa trị cho 60 BN, chỉ có 5 BN được phẫu thuật (cắt bỏ thanh quản toàn phần 2 BN, cắt bỏ thanh quản toàn phần và một phần hạ họng), kết quả: Đáp ứng toàn bộ 75%, hoàn toàn 2,0%), một phần 73%), có 8 BN không thay đổi. Tỷ lệ sống 3 năm ở nhóm tia xạ là 88,4% và phẫu thuật là 75%; sống không bệnh 3 năm với nhóm tia xạ đạt 68% còn với phẫu thuật là 0%. Tỷ lệ bảo tồn chức năng của thanh quản ở nhóm tia xạ đạt được 77,9% còn ở nhóm phẫu thuật là 0% (vì đã phải cắt bỏ toàn bộ thanh quản) [73].

Hiện nay, TCYTTG đã cho phép sử dụng HCBTT cho tất cả các ung

thư ở giai đoạn T và N, và nhấn mạnh nhiều đến sử dụng trong các khối u tiến triển tại chỗ T3,T4 đến N3 hoặc đã có cả di căn xa. Bởi vì HCBTT có thể làm thoái triển khối u, từ mô rất lớn xuống mô bảo tồn, hoặc không mô thì tia xạ triệt để để bảo tồn các chức năng cơ quan [59].

1.5.4.1. Ở Việt Nam

Ở Việt nam, năm 2006, Từ Thị Thanh Hương đã điều trị HCBTT cho 51BN UTHHTQ giai đoạn III- IV(M0), (bệnh viện K, 2002-2006), với phác đồ PF, đáp ứng toàn bộ với khối u là 80,4%; hoàn toàn 25,5%; ổn định là 19,0%. Với hạch, đáp ứng hoàn toàn 37,3%; một phần 47,1%; không thay đổi 17,6% [15].

Ngô Thanh Tùng (2011), đã điều trị hóa xạ gia tốc đồng thời, với Cisplatin 30mg/ m² da truyền ngày đầu tiên của tuần trong 6 tuần liên cho 60 bệnh nhân UTHH TQ giai đoạn (III, IV, M0), đáp ứng hoàn toàn 55%, sống thêm toàn bộ đạt 22 tháng, sống thêm không bệnh là 18 tháng, tỷ lệ sống thêm 2 năm là 33% [16].

Năm 2012, Lê Văn Quảng, điều trị HCBTT phẫu thuật và/ hoặc xạ trị, cho 117 BN ung thư lưỡi giai đoạn III, IV (M0) bằng phác đồ PF, kết quả: đáp ứng hoàn toàn 12%, đáp ứng một phần 50,4%; bệnh giữ nguyên 30,8%; bệnh vẫn tiến triển là 6,8%. Với tỷ lệ 52,1% BN chuyển giai đoạn từ không mổ được sang mổ được (có 55/117 BN đã được phẫu thuật). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1, 2, 3, 4, 5 năm tương ứng là 75,2%; 57,5%; 45,2%; 39,2%; 22,4%. Một nghiên cứu rất bài bản đã cho ra một minh chứng về kết quả đáp ứng tốt của HCBTT [46].

Trần Bảo Ngọc (2013), hóa xạ trị tuần tự cho 115 BN UTBMV vùng đầu cổ giai đoạn III, IV (M0), có tỷ lệ 100% đáp ứng toàn bộ với HCBTT, và 87,9% đáp ứng hoàn toàn với hóa xạ trị đồng thời; có 12,1% giữ nguyên [74].

Nguyễn Thị Thái Hòa (2015), điều trị kết hợp kháng thể đơn dòng

Nimotuzumab - hóa xạ trị UTBMV đầu cổ giai đoạn lan tràn tại vùng cho 43 BN thuộc nhóm can thiệp (truyền Nimotuzumab) và 44 BN của nhóm đối chứng (không truyền Nimotuzumab), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và hoàn toàn với khối u: ở nhóm can thiệp (90,6% và 58,1%), ở nhóm chứng (70,4% và 38,6%). Với hạch, đáp ứng toàn bộ và hoàn toàn: ở nhóm can thiệp (83,4% và 46,7%), ở nhóm chứng (73% và 23%). Như vậy, ở nhóm can thiệp tỷ lệ đáp ứng chung là 86% và hoàn toàn 48,8%, ở nhóm chứng là 68% và 36% [75].

Năm 2016, Lê Minh Kỳ, và cs, điều trị HCBTT, và phẫu thuật cho 25 BN UTHH giai đoạn tiến triển (T3-4, N1-2-3, M0), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 28%, một phần 60%, không đáp ứng 8%, tiến triển 4% [39].

Năm 2018, Đàm Trọng Nghĩa điều trị HCBTT và hóa xạ trị đồng thời cho 41 BN UTHHTQ giai đoạn III, IV (M0). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở HCBTT phác đồ CF là 78% (hoàn toàn 2,4%, một phần 75,6%), kết thúc điều trị hóa xạ trị đồng thời thì tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 61% (có 9,8% hoàn toàn; 51,2% một phần) [17],[45].

Ở Việt nam chưa có nghiên cứu về HCBTT trong UTHH trước phẫu thuật. Do vậy đặt vấn đề cho chúng tôi thực hiện luận án này.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 41 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn T3-4(M0), được điều trị đủ ba chu kỳ hóa chất hỗ trợ trước theo phác đồ Cisplatin - Docetaxel - 5FU, sau đó được phẫu thuật và xạ trị hậu phẫu; hoặc tia xạ triệt để đơn thuần. Đề tài thực hiện tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương từ tháng 12/ 2015 đến 8/2019 và theo dõi tỷ lệ sống sót đến 2/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- (1) Bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học xác định là UT BMVHH giai đoạn T3-4 (M0).
- (2) Được loại trừ không có ổ ung thư thứ hai khi vào viện lần đầu, qua thăm khám, chẩn đoán lâm sàng và các xét nghiệm.
- (3) Có chỉ số toàn trạng còn tốt: từ 0-2 theo thang điểm của nhóm hợp tác ung thư phương đông (ECOG).
- (4) Tuổi bệnh nhân dưới 70 cho cả 2 giới.
- (5) Không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng ảnh hưởng tới quá trình điều trị hoặc có nguy cơ tử vong.
- (6) Được trị lần đầu HCBTT đủ ba chu kỳ TCF, sau đó tiếp tục được phẫu thuật và/hoặc xạ trị.
- (7) Được theo dõi điều trị từng chu kỳ HCBTT, sau điều trị triệt để và thăm khám định kỳ theo qui trình nghiên cứu.
- (8) Được giải thích kỹ và cam kết thực hiện điều trị, theo dõi theo đúng quy trình nghiên cứu.
- (9) Đề tài nghiên cứu đã được bảo vệ tại Hội đồng đạo đức y học Trường Đại Học Y Hà Nội.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- (1) Các bệnh nhân UT BMVHH giai đoạn T3-4 đã có ổ ung thư nguyên phát thứ hai, hoặc di căn xa (M1) từ trước khi điều trị chu kỳ HCBTT đầu tiên.
- (2) Các bệnh nhân không đủ 3 chu kỳ điều trị HCBTT.
- (3) Các bệnh nhân UTBMVHH thuộc giai đoạn T3-4 (M0) đã được điều trị đặc hiệu về ung thư từ trước đó.
- (4) Bệnh nhân phải dừng điều trị và không tuân thủ theo phác đồ nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: can thiệp lâm sàng không đối chứng, đánh giá can thiệp trước - sau điều trị.
- Thời điểm bắt đầu chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: là ngày tiếp nhận thăm khám và cho vào viện.
- Thời điểm kết thúc: Đánh giá kết quả điều trị HCBTT sớm nhất vào tuần 2- 4 sau khi kết thúc chu kỳ thứ ba. Tiếp tục theo dõi định kỳ và đánh giá kết quả sống sót sau điều trị triệt để đến tháng 2 năm 2020.
- Đánh giá kết quả HCBTT, để tiếp tục chỉ định lựa chọn phương pháp điều trị tiếp theo là phẫu thuật, hoặc xạ trị.
- Thực hiện và tham gia phẫu thuật cho các bệnh nhân được phẫu thuật.
- Chỉ định lựa chọn cơ sở tia xạ cho BN
- Tiếp tục theo dõi đánh giá theo lịch hẹn sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, định kỳ sau điều trị.
- Bệnh nhân được coi là rút khỏi nghiên cứu khi có một trong các lý do sau: Thực hiện không đủ 3 chu kỳ HCBTT phác đồ TCF, và không được đánh giá đáp ứng sau điều trị HCBTT.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Sử dụng cỡ mẫu thuận tiện có chủ đích với $n \geq 40$ bệnh nhân

Số lượng 40 được dựa trên cơ sở công thức tính cỡ mẫu sau đây:

Cỡ mẫu can thiệp được ước tính 1 tỷ lệ theo phần mềm tính cỡ mẫu của Tổ chức Y tế thế giới (Simple Size – WHO và phần mềm stata)[76] như sau:

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

Trong đó:

n: là số bệnh nhân tối thiểu cần có.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (ứng với độ tin cậy 95%)

$d = 0,1$ (sai số tối thiểu cho phép)

$p = 0,88$:

+ Bảng phụ lục 4.1 cho thấy: tỷ lệ đáp ứng của các nghiên cứu HCBTT với cùng phác đồ TCF: Cao nhất là Đức là 94,9%[100]; Mỹ 94 % [133]; Nhật 88% [134].

+ Theo NC của Lê Minh Kỳ (năm 2016, [39] thì tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với hóa HCBTT-Phác đồ TCF(doxeaxe, Cisplatin và 5FU), 3 chu kỳ, thực hiện trên 25 BN là 88%, phác đồ nghiên cứu của chúng tôi cũng là TCF.

Chúng tôi chọn $p = 0,88$.

- Thay số:

$$n = 1,96^2 \frac{0,88 \times (1 - 0,8)}{0,1^2}$$

- Như vậy số BN tối thiểu cho nghiên cứu là 39 BN

- Nghiên cứu của chúng tôi đã có 41 BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào NC và tổng kết báo cáo kết quả.

- Thực tế trong quá trình thực hiện NC, chúng tôi đã lựa chọn được 53 bệnh nhân UT BMVHH đủ điều kiện truyền HCBTT. Nhưng đã phải loại bỏ 12 BN trong đó có 6 BN chỉ truyền được 1 chu kỳ và 6 BN chỉ truyền được 2 chu kỳ (vì lý do thể trạng và cả nguyện vọng ngừng truyền của một số BN) .

2.2.3. Nội dung và thông số nghiên cứu

NỘI DUNG NGHIÊN CỨU CHO MỤC TIÊU 1

2.2.3.1. Đặc điểm lâm sàng:

(1) Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

- * Tuổi, giới, địa dư, nghề nghiệp, yếu tố nguy cơ rượu thuốc lá hóa chất, tiền sử của bệnh nhân và gia đình về mắc các bệnh ung thư trước.
- * Lý do vào viện khám điều trị, thời gian mắc bệnh.

(2) Triệu chứng cơ năng

- + Đau họng tự nhiên, nuốt đau, đau lan lên tai.
- + Rối loạn về nuốt (nuốt vướng, nuốt nghẹn).
- + Rối loạn về giọng (khàn, ngậm hạt thị).
- + Ho khan, ho đờm, ho lẫn đờm máu.
- + Cảm giác khó thở khi gắng sức, thở rít.

(3) Vị trí xuất phát tổn thương qua khám nội soi

- + Xoang lê: thành trong, thành ngoài, đáy xoang lê
- + Thành sau hạ họng
- + Mặt sau nhân phễu

(4) Hình thái tổn thương thực thể qua nội soi

- + Tổn thương sùi đơn thuần
- + Tổn thương loét đơn thuần
- + Tổn thương thâm nhiễm, đơn thuần
- + Tổn thương hoại tử
- + Tổn thương phối hợp

(5) Tổn thương lan vào nội thanh quản

- + Tiền đình, thanh môn, hạ thanh môn, khu trú 2, 3 tầng thanh quản, góc trước.
- + Các nếp - sụn - màng: nếp phễu thanh thiệt, họng thanh thiệt, sụn phễu sụn thanh thiệt, sụn giáp, sụn nhẫn, màng nhẫn giáp, màng nhẫn móng, liên phễu.
- + Giảm di động, cố định vận động thanh quản.
- + Khó thở thanh quản.

(6) Lan ra ngoài hạ họng thanh quản

- + Lên trên: hồ lưỡi thanh thiệt, hồ dưới amidan, amidan, đáy lưỡi.
- + Ra trước: phá hủy sụn giáp, dưới da, ngoài da, khoang móng giáp thanh thiệt.
- + Ra sau: mặt trước cột sống cổ, cột sống cổ.
- + Xuống trước dưới tuyến giáp khí quản.
- + Hai bên máng cảnh: hạch, động tĩnh mạch.
- + Xuống dưới miệng thực quản và thực quản cổ ngực.

(7) Hạch vùng cổ trên khám lâm sàng

- + Hạch cổ to: vị trí, kích thước, mật độ, cùng bên, đối bên, hai bên và cứng
- + Dính thâm nhiễm da

2.2.3.2. Về đặc điểm cận lâm sàng**(1) Tổn thương trên CLVT**

- + Khối u: vị trí, kích thước, độ mờ, mật độ đồng nhất, không đồng nhất, tăng tỷ trọng, độ ngấm thuốc cản quang, ổ khuyết hoại tử, mất gianh giới.
- + Mức độ lan rộng, thâm nhiễm dày mờ, phá hủy sụn xương, xâm lấn phá hủy theo các bình diện giải phẫu.
- + Hạch cổ: di căn vùng cổ, ổ bụng, vị trí kích thước giảm hay tăng âm, hoại tử trung tâm, vỏ hạch, xơ hóa.

(2) Tổn thương trên siêu âm

- + Hạch cổ: vị trí kích thước giảm hay tăng âm, hoại tử trung tâm, vỏ hạch, xơ hóa.

- + Di căn xa, tình trạng gan, thận, lách, ổ bụng

(3) Tổn thương trên XQ thường qui:

- Phổi phế quản bình thường, nghi ngờ có di căn.

(4) Chẩn đoán mô bệnh học:

- Xác định khối u là UTBMV: Phân độ Grade 1-4; tỷ lệ thoái hóa tế bào
- Hạch bị di căn, phá vỡ vỏ, hoại tử trung tâm, có xâm lấn vi thể mạch máu - thần kinh.

(5) Xét nghiệm huyết học sinh hóa:

- + Bạch cầu ≥ 4 G/L; Huyết sắc tố ≥ 125 g/l; Tiểu cầu ≥ 150 G/l
- + AST/ALT ≤ 40 UI/l; Creatinin ≤ 100 mmol/l; Đường huyết, điện giải đồ

(6) Xét nghiệm đánh giá toàn trạng – Bilan toàn thân

- Điện tim, chức năng hô hấp, tim mạch...

(7) Loại trừ ung thư nguyên phát thứ 2.

- Phát hiện và loại trừ ung thư nguyên phát thứ 2 trên trục tiêu hóa - hô hấp trên, hoặc các tổn thương tiền ung thư: u nhú, hồng sản, quá sản, bạch sản, dị sản, hay đã có sùi loét thâm nhiễm, hay tổn thương Barette thực quản.

*** Thực hiện thăm khám và xét nghiệm**

- + Thăm khám lâm sàng, nội soi, Panendoscopy bằng ống cứng hoặc ống mềm.
- + Dựa vào chẩn đoán hình ảnh: CLVT, Siêu âm, X quang.
- + Dựa vào sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học.

(8) Chẩn đoán pTNMS trước HCBTT

- + Chẩn đoán khối u (pT) : pT (T3,T4)
- + Chẩn đoán hạch vùng (pN) : pN (0,1,2,3)
- + Chẩn đoán giai đoạn (pS) : pS (III, IV)

NỘI DUNG NGHIÊN CỨU CHO MỤC TIÊU 2

2.2.3.3. Thực hiện truyền 3 đợt HCBTT

- * Thực hiện truyền 3 đợt HCBTT

* Thực hiện thăm khám và xét nghiệm đánh giá đáp ứng và độc tính, tác dụng không mong muốn theo RECIST

(1) Đánh giá đáp ứng sau HCBTT

(2) Đánh giá đáp ứng khách quan: Đáp ứng toàn bộ/ hoàn toàn/ một phần/ giữ nguyên - ổn định/ tiến triển – có ung thư thứ hai.

(3) Đánh giá đáp ứng chủ quan: Đáp ứng của: Nuốt đau, nuốt vướng, nuốt khó ngen, ho, khạc máu, khàn tiếng, khó thở.

(4) Đánh giá độc tính của phác đồ.

- + Độc tính trên hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết, với gan thận, da, niêm mạc....
- + Độc tính và tác dụng không mong muốn của HCBTT với phác đồ TCF

3 chu kỳ.

(5) Đánh giá đáp ứng theo một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- + Đánh giá đáp ứng của Hạch cổ và các triệu chứng thực thể
- + Đánh giá đáp ứng chẩn đoán Grade mô bệnh học
- + Đánh giá đáp ứng chẩn đoán hình ảnh
- + Đánh giá đáp ứng theo chẩn đoán pTNMS

(6) Phân loại chỉ định điều trị sau HCBTT

- + Chỉ định và phương pháp phẫu thuật
- + Chỉ định và phương pháp xạ trị
- + Thực hiện chu trình điều trị phẫu thuật

(7) Đánh giá tỷ lệ bảo tồn hạ họng - thanh quản sau HCBTT

- + Tỷ lệ bảo tồn qua đáp ứng
- + Sự thay đổi chẩn đoán giai đoạn và chỉ định mổ triệt căn xuống bảo tồn.

(8) Đánh giá kết quả sống sót sau điều trị.

- + Tỷ lệ sống toàn bộ chung
- + Biểu đồ sống sót Kaplan Meier theo đáp ứng, phẫu thuật, xạ trị, theo chẩn đoán pTNMS, theo tuổi, theo triệu chứng cơ năng, thực thể, theo mô bệnh học.

* Phương pháp và công cụ thu thập số liệu: Kỹ thuật truyền hóa chất, kỹ thuật mổ, kỹ thuật xạ tia xạ, chăm sóc theo dõi, ghi chép, sao lưu giữ các kết quả theo bệnh án mẫu và tính toán theo các phương pháp thống kê.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Các bước tiến hành nghiên cứu của mục tiêu 1

Bước 1. Thăm khám chẩn đoán lâm sàng, nội soi, thu thập các nội dung về:

- Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng
- Các triệu chứng cơ năng
- Các triệu chứng thực thể
- Đánh giá tình trạng toàn thân
- Chẩn đoán lâm sàng và chỉ định xét nghiệm

Bước 2. Thăm khám chẩn đoán cận lâm sàng

- Về chẩn đoán hình ảnh: CLVT vùng cổ (bụng, ngực khi nghi ngờ có tổn thương di căn); Siêu vùng cổ, ổ bụng để phát hiện hạch vùng và hạch di căn xa, tình trạng gan, thận, lách; Chụp XQ thường qui ngực bụng:

- + **Để xác định tổn thương của khối u:** về vị trí, kích thước, độ mờ, mật độ đồng nhất, không đồng nhất, tăng tỷ trọng, độ ngấm thuốc cản quang, ổ khuyết hoại tử, mất gianh giới. Mức độ lan tràn phá hủy tổ chức, xương xung quanh khối u..

- + **Để xác định tổn thương của hạch cổ, hạch ổ bụng:** vị trí kích thước giảm hay tăng âm, hoại tử trung tâm, vỏ hạch, xơ hóa.

- + **Để đánh giá có tổn thương nghi ngờ di căn hay không.**

- Về chẩn đoán cận lâm sàng: Các xét nghiệm cơ bản

- Huyết học: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, $AST/ALT \leq 40 \text{ UI/l}$
Creatinin $\leq 100 \text{ mmol/l}$.

- Sinh hóa máu: urê, đường máu, điện giải đồ, chức năng gan, thận, tuyến giáp.

- Các xét nghiệm điện tim, chức năng hô hấp.

- **Về chẩn đoán mô bệnh học, tế bào học**

- Sau khi có các chẩn đoán lâm sàng và xét nghiệm cần và đủ: sinh thiết khối u dưới nội soi. Chẩn đoán mô bệnh học với nhuộm HE hoặc hóa mô miễn dịch khi có yêu cầu và xếp độ Grade trước điều trị.

- Bệnh phẩm cũng có thể được thu thập trong khi phẫu thuật như sinh thiết sau khi đã mở khí quản (vì khó thở).

- **Chẩn đoán hình ảnh** sẽ được thực hiện trước và sau khi kết thúc điều trị HCBTT. Để so sánh đối chiếu với lâm sàng và các xét nghiệm khác để đánh giá mức độ thoái triển và phân loại đáp ứng của HCBTT.

Bước 3: Chẩn đoán, làm bệnh án mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 1.

- Làm bệnh án mẫu nghiên cứu và bệnh án nội trú
- Giải thích cho bệnh nhân về điều trị, cam kết thực hiện nội qui bệnh viện và qui trình NC, cho vào viện nội trú để chuẩn bị cho panendoscopy và điều trị HCBTT.

Bước 4: Thực hiện nội soi Panendoscopy

- Panendoscopy: soi bằng ống cứng hoặc ống mềm thanh quản, hạ họng thực quản, khí phế quản dưới gây mê: Để đánh giá tổn thương tại hạ họng thanh quản hình thái tổn thương, vị trí, hướng lan, thâm nhiễm của khối u. Và để phát hiện hoặc loại trừ các tổn thương ung thư nguyên phát thứ 2, hoặc các tổn thương nghi ngờ tiền ung thư như u nhú, hồng sản, quá sản, bạch sản, dị sản, hay đã có sùi loét thâm nhiễm, hay tổn thương Barette thực quản. Khi có nghi ngờ đều phải sinh thiết tổn thương u để làm giải phẫu bệnh xác định.

2.2.4.2 . Các bước tiến hành nghiên cứu của mục tiêu 2.

Bước 5. Thực hiện điều trị HCBTT - theo dõi và đánh giá đáp ứng.

- Điều trị 3 chu kỳ
- Hóa chất sử dụng cho phác đồ TCF
- Thời gian thực hiện 1 Chu kỳ: 21 ngày

- Kỹ thuật truyền điều trị HCBTT cho 1 chu kỳ:

* *Truyền hóa chất ngày 1:*

- + Bước 1: Omeprazol 40mg (tiêm tĩnh mạch chậm trước truyền hóa chất 30 phút) và Raditidine uống sau ăn sáng.
- + Bước 2: Nacl 0,9% 250 ml truyền tĩnh mạch 60 giọt/ phút; Dimedrol 10mg tiêm tĩnh mạch chậm; Solumedrol 40mg truyền tĩnh mạch chậm sau ăn sáng; Dexamethasone 4mg tiêm tĩnh mạch trước truyền hóa chất; Ondavell tiêm tĩnh mạch chậm.
- + Bước 3: Docetaxel pha trong 250ml đường 5% và truyền trong 1 giờ.
- + Bước 4: Ringerfuldin 1000ml truyền TM chậm 60 giọt / phút; Osmofuldin (manitol) 250ml x125ml truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa.
- + Bước 5: Cisplatin pha với 500 ml dung dịch huyết thanh mặn 0,9% truyền tĩnh mạch chậm trong 1 giờ.
- + Bước 6: Osmofuldin (manitol) 250ml x125ml truyền tĩnh mạch tốc độ tối đa; Panangin 10ml pha trong 250ml Glucose5% truyền tĩnh mạch 60giọt /phút.
- + Bước 7: Ondavell tiêm tĩnh mạch chậm; Seduxen 5mg uống 21h.

* *Ngày 2-5:* 5-Fluorouracil truyền tĩnh mạch; Ondavell và Dimedrol tiêm tĩnh mạch trước và sau truyền; Nacl 0,9%; Glucose 5%; Reamberin 400ml truyền TM.

- Sau khi truyền thuốc vẫn phải duy trì truyền đủ dịch và các dịch giải độc để tránh tổn thương thận.

- Trước mỗi đợt hoá trị, BN được đánh giá lại về lâm sàng và cận lâm sàng gồm: thể trạng chung, tình trạng bệnh, các tác dụng không mong muốn của hoá trị. Nếu các tác dụng không mong muốn vượt quá giới hạn cho phép, điều trị hoá chất sẽ được hoãn lại 1-2 tuần để cơ thể BN có thêm thời gian hồi phục.

- Các biện pháp hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng không mong muốn, tăng cường khả năng chịu đựng liệu trình điều trị được áp dụng như: các thuốc chống nôn, chống tiêu chảy hoặc táo bón, kháng sinh dự phòng, các yếu tố kích thích tạo hồng cầu và dòng bạch cầu hạt đường uống hoặc tiêm (erythropoietin, G-CSF, GM-CSF), máu toàn phần và các sản phẩm từ máu.

- Theo dõi và đánh giá đáp ứng xen kẽ giữa ba chu kỳ HCBTT, thăm khám toàn thân và nội soi đánh giá thuyên giảm các triệu chứng cơ năng, thực thể và tác dụng không mong muốn. Xét nghiệm cơ bản chuẩn bị cho chỉ định truyền đợt tiếp theo.

- Theo dõi và đánh giá đáp ứng sau khi kết thúc ba chu kỳ HCBTT: sớm nhất vào tuần 2- 4 sau HCBTT sẽ thăm khám toàn thân, tai mũi họng đầu cổ, nội soi, chụp ngực thẳng nghiêng, CLVT, siêu âm, Panendoscopy, sinh thiết khối u còn tồn dư hoặc chưa thuyên giảm, hoặc vùng còn nghi ngờ - vùng rìa tổn thương để chẩn đoán mô bệnh.

- Đánh giá đáp ứng theo (RECIST 1):

- + Đáp ứng chủ quan

- + Đáp ứng khách quan

- + Đáp ứng theo một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Thực hiện các phương pháp đánh giá sau HCBTT: Thăm khám lâm sàng; Nội soi - CLVT- xét nghiệm cơ bản - mô bệnh học, tế bào học – Panendoscopy (hoặc soi ống mềm) vào sớm nhất tuần thứ 2- 4sau khi kết thúc HCBTT để đánh giá đáp ứng và độc tính.

Bước 6. Đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn

- Đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn sau HCBTT trên hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết sau mỗi chu kỳ điều trị.

- Các phương pháp đánh giá: Thăm khám toàn thân, xét nghiệm cơ bản và chuyên khoa sâu.

Bước 7. Thực hiện điều trị phẫu thuật - xạ trị sau HC BTT

- *Đánh giá sự thay đổi chỉ định điều trị so với dự kiến trước HCBTT*
- *Chỉ định phẫu thuật khối u*

- (1) Có đáp ứng và được chuyển từ không còn khả năng phẫu thuật sang có thể phẫu thuật được.
- (2) Có đáp ứng và chuyển từ chỉ định phẫu thuật triệt căn có tạo hình (vạt da cơ hoặc nối dạ dày – hồng tràng) xuống phẫu thuật triệt căn không có tạo hình hoặc phẫu thuật bảo tồn.
- (3) Có đáp ứng và chuyển từ chỉ định phẫu thuật triệt căn xuống phẫu thuật bảo tồn.
- (4) Thể trạng cho phép phẫu thuật, bệnh nhân đồng ý phẫu thuật.

- ***Chỉ định phẫu thuật nạo vét hạch.***

- + Nạo vét hạch chức năng cho các N0, N1, N2
- + Nạo vét hạch triệt căn cho các N3.

- ***Lựa chọn kỹ thuật - phẫu thuật:***

- (1) Cắt hạ họng bảo tồn dưới nội soi hoặc mở sụn giáp.
- (2) Cắt hạ họng – thanh quản bảo tồn dưới nội soi hoặc mở sụn giáp.
- (3) Cắt hạ họng – thanh quản bán phần.
- (4) Cắt thanh quản toàn phần và một phần hạ họng
- (5) Cắt thanh quản toàn phần và một phần hạ họng có chỉnh hình vạt cơ da.
- (6) Cắt thanh quản - hạ họng toàn phần + cắt thực quản chỉnh hình nối hồng tràng thay thế.
- (7) Phẫu thuật nạo vét hạch chức năng và triệt căn.
 - +Thực hiện và tham gia phẫu thuật
 - + Chăm sóc hậu phẫu
 - + Thực hiện theo dõi sau điều trị.

- ***Chỉ định xạ trị sau phẫu thuật và sau HCBTT.***

- + Bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn sau 3 chu kỳ HCBTT .
- + Bệnh nhân không có đáp ứng sau 3 chu kỳ HCBTT .
- + Bệnh nhân có đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ HCBTT, nhưng thể trạng yếu không thể tiến hành phẫu thuật được, hoặc từ chối phẫu thuật.

- ***Chỉ định xạ trị***

- + Bắt buộc phải xạ trị khi hạch đã có phá vỡ vỏ hạch trên lâm sàng hoặc trên vi thể và hạch có dương tính trên xét nghiệm mô bệnh học sau mổ.
- + Bắt buộc phải xạ trị khi xét nghiệm mô bệnh học vùng rìa diện cắt (recuf) dương tính.
- + Đối với UTHH vì sự giàu bạch huyết và di căn hạch với tỷ lệ cao và sớm nên chỉ định đã khuyến cáo tia xạ cho mọi giai đoạn [59].
- + Chỉ định thực tế đã cho tất cả 41 BN tia xạ cả vào khối u và hạch sau HCBTT và sau phẫu thuật.

- ***Phương pháp xạ trị sau hóa chất và phẫu thuật:***

- + Trường chiếu vào khối u, diện cắt u (cho BN đã phẫu thuật), rộng hơn rìa u ban đầu 1cm.
- + Trường chiếu vào hạch cổ tập trung vào các dây cảnh, gai, cổ ngang, thượng đòn.
- + Tổng liều cho khối u nguyên phát là 70-75GY
- + Tổng liều dự phòng cho hạch là 50GY
- + Thời gian xạ trị trải ra trong 7-7,5 tuần
- + Mỗi tuần xạ trị 5 ngày (thứ 2,3,4,5,6)
- + Mỗi ngày trung bình 2GY.
- + Phương pháp xạ trị đơn thuần với kỹ thuật điều biến liều (IMRT)
- + Tùy sống được bảo vệ với các trường chiếu bên
- + Theo dõi quá trình điều trị: Theo dõi định kỳ sau điều trị 1,2,3 tháng...đến khi kết thúc nghiên cứu.

+ Săn sóc dự phòng hiệu ứng phụ của điều trị bằng vệ sinh răng miệng, dự phòng viêm và chống nấm bội nhiễm, thuốc làm dịu kích thích niêm mạc, tăng tái tạo niêm mạc, khí dung miệng, họng, thanh quản), thuốc mỡ bôi làm dịu da.

Bước 8. Đánh giá kết quả sống sót toàn bộ.

Đánh giá kết quả sống sót toàn bộ điều trị UTBMV hạ họng giai đoạn III, IV (M0) của HCBTT phẫu thuật và/ hoặc xạ trị theo phương pháp Kaplan-Mayer.

- + Sống thêm trung bình
- + Sống thêm theo đáp ứng của HCBTT
- + Sống thêm theo chẩn đoán TNS
- + Sống thêm theo chẩn đoán mô bệnh học
- + Phân tích hồi qui đa biến mối liên quan và thời gian sống thêm giữa đáp ứng của HCBTT – phương pháp điều trị sau HCBTT.

Bước 9. Tổng kết và viết luận án

2.2.4.3 . Các qui trình nghiên cứu

Qui trình 1. Thăm khám lâm sàng

- + Sử dụng nội soi khám đánh giá tổn thương
- + Thăm khám nội soi và Panendoscopy
- + Thăm khám hạch, gan lách thận, và toàn thân
- + Thực hiện trong quá trình điều trị và nghiên cứu
- + Làm bệnh án điều trị theo bệnh viện và bệnh án nghiên cứu

Qui trình 2. Thăm khám xét nghiệm cận lâm sàng

- + Các xét nghiệm về Huyết học sinh hóa
- + Các xét nghiệm về chẩn đoán hình ảnh
- + Các xét nghiệm về tế bào và mô bệnh học
- + Các xét nghiệm đánh giá chức năng các cơ quan thận gan tim hô hấp
- + Thực hiện để chẩn đoán và theo dõi trong quá trình điều trị và nghiên cứu

Quy trình 3. Truyền hóa chất hỗ trợ trước

- + Truyền 3 chu kỳ phác đồ TCF
- + Truyền dịch đầy đủ trước, trong và 24 giờ sau khi dùng hóa chất
- + Dùng thuốc chống nôn, chống viêm qua đường tĩnh mạch trước khi truyền hóa chất 30 phút cho bệnh nhân.
- + Theo dõi và xử lý sớm, kịp thời các độc tính và tác dụng không mong muốn trong và sau thời gian điều trị.

Quy trình 4. Điều trị phẫu thuật

- + Thực hiện các phẫu thuật theo chỉ định và phương pháp lựa chọn phù hợp với kết quả đáp ứng sau HCBTT
- + Theo dõi chăm sóc hậu phẫu
- + Theo dõi phát hiện và xử trí các tai biến nếu có

Quy trình 5. Điều trị tia xạ

- + Thực hiện chuyển BN đi xạ trị sau HCBTT theo chỉ định và qui trình nghiên cứu.
- + Thực hiện chuyển BN đi xạ trị hậu phẫu
- + Các cơ sở xạ trị tại Bệnh viện Bạch mai và Bệnh viện K.
- + Theo dõi trong và sau quá trình xạ trị

2.2.5. Các tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá, phân loại, áp dụng trong nghiên cứu

2.2.5.1. Phân loại giai đoạn TNM theo TCYTTG theo AJCC 2010 [58]

Qua thăm khám lâm sàng, nội soi phóng đại, Panendoscopy (hoặc soi ống mềm), CLVT, MBH khối u, để chẩn đoán p(TNMS) trước điều trị HCBTT.

SIII: T3N0M0, T3N1M0.

SIVa: T4a (N0-N2) M0 hoặc T3N2M0

SIVb: T4b (N bất kì) M0 hoặc (T3,4)N3M0

2.2.5.2. *Chỉ số phân loại toàn trạng: theo nhóm hợp tác ung thư Phương Đông (ECOG: Eastern Cooperation Oncology Group) [77].*

+ 0: hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần trợ giúp của thuốc giảm đau.

+ 1: Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với sự trợ giúp của thuốc giảm đau.

+ 2: Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm được việc. Có thể ngồi hoặc đi lại khoảng > 50% thời gian thức.

2.2.5.3. *Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST 1*

Các tiêu chí đánh giá đã thông qua thăm khám lâm sàng, nội soi, Panendoscopy, X quang ngực, CLVT và siêu âm, sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học, tế bào học.

Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng theo RECIST [78]

Nhóm đáp ứng	Phân mức độ đáp ứng	Tiêu chuẩn theo RECIST
1	Đáp ứng toàn bộ	Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần
2	Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Tồn thương tan hết hoàn toàn kéo dài ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới (trong ít nhất 4 tuần)
3	Đáp ứng một phần (PR)	Tồn thương giảm >30% kích thước và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần
4	Bệnh giữ nguyên - ổn định- không đáp ứng (SD)	Kích thước tổn thương giảm < 30%, hoặc tăng lên không quá 20% (<20%).
5	Bệnh tiến triển (PD)	Kích thước tổn thương tăng >20% hoặc xuất hiện tổn thương mới
6	Tử vong sớm	Do bệnh ác tính
7	Tử vong sớm	Do nhiễm độc
8	Tử vong sớm	Do các nguyên nhân khác
9	Không xác định	Không xác định được các cơ sở dữ liệu lâm sàng

Từ nhóm 1,2,3 là đáp ứng với điều trị. Từ nhóm 4,5,6,7,8,9 coi là không đáp ứng với điều trị. Trong các nghiên cứu điều trị hoá chất báo cáo thì chủ yếu tập trung vào từ tiêu chí 1- 5 của 3 đáp ứng và 2 không đáp ứng.

+ Đánh giá theo 4 mức độ: Đáp ứng toàn bộ =Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần; Bệnh giữ nguyên; Bệnh tiến triển.

+ Đánh giá đáp ứng khách quan cho cả khối u và hạch cổ.

+ Đánh giá đáp ứng chủ quan: Các dấu hiệu chủ quan của người bệnh (đau họng, nuốt đau, nuốt vướng, nuốt ngẹn, nuốt khó, ho, khạc máu, khan giọng, khó thở), tự cảm thụ kể lại được ghi lại và phân ra 4 mức độ: hết, giảm, không thay đổi, và nặng lên.

2.2.5.4. Đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn

•Đánh giá độc tính thuốc chống ung thư theo TCYTTG 2000

Bảng 2.2. Đánh giá độc tính của hóa chất

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (109/l)	$\geq 4,0$	3 – 3,9	2 – 2,9	1 – 1,9	$< 1,0$
Bạch cầu hạt (109/l)	$\geq 2,0$	1,5 – 1,9	1 – 1,4	0,5 – 0,9	$< 0,5$
Huyết sắc tố (g/l)	≥ 125	100 – 124,9	80 – 99,9	65 – 79,9	< 65
Tiểu cầu	>150	75-149	50-74,9	25-49,9	< 25
ALT/AST(GPT/GOT)	$\leq 1,25$ lần bt	1,26-2,5 lần bt	2,6-5 lần bt	5,1-10 lần bt	>10 lần bt
Creatinine (Mmol/l)	≤ 120	120,1-180	180,1-360	360,1-720	> 720

Bảng 2.3. Tác dụng không mong muốn của hóa chất

Tác dụng không mong muốn	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	Không thể ăn được	
Nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần	6-10 lần	> 10 lần
Viêm miệng	Không	Nổi ban, chọt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề hoặc loét, còn ăn được	Nổi ban, phù nề, hoặc không ăn được	Cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥ 10 lần/ngày
Rụng tóc	Không rụng	Rụng nhẹ	Rụng gần hết hoặc toàn bộ	Như độ 2	Như độ 2

2.3. Thuốc sử dụng cho phác đồ HCBTT và trang thiết bị nghiên cứu**2.3.1. Hóa chất (phụ lục)**

Cisplatin: Hãng EBWE Arzneimittel Ges.m.b.H, Austria.

Docetaxel: Sanofi – Aventis Deutschland - Germany

5FU: Hãng EBWE Arzneimittel Ges.m.b.H, Austria

2.3.2. Trang thiết bị nghiên cứu

- Máy nội soi phóng đại có màn hình ống cứng và ống mềm
- Bộ dụng cụ soi treo và Panendoscopy và optic dài 45 cm
- Bộ dụng cụ sinh thiết
- Bộ dụng cụ phẫu thuật nạo vét hạch cổ, cắt bỏ hạ họng – thanh quản
- Các hóa chất cố định bệnh phẩm và nhuộm HE
- Kính hiển vi đại phóng đại 200, 400
- Máy chụp X quang thường qui
- Máy chụp CT scanner, MRI
- Máy và phương tiện xạ trị
- Thước đo, bàn cân
- Máy ảnh

2.4. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Tai mũi họng Trung Ương

(Số 78 Giải phóng - Phương Đình - Đống Đa - Hà Nội)

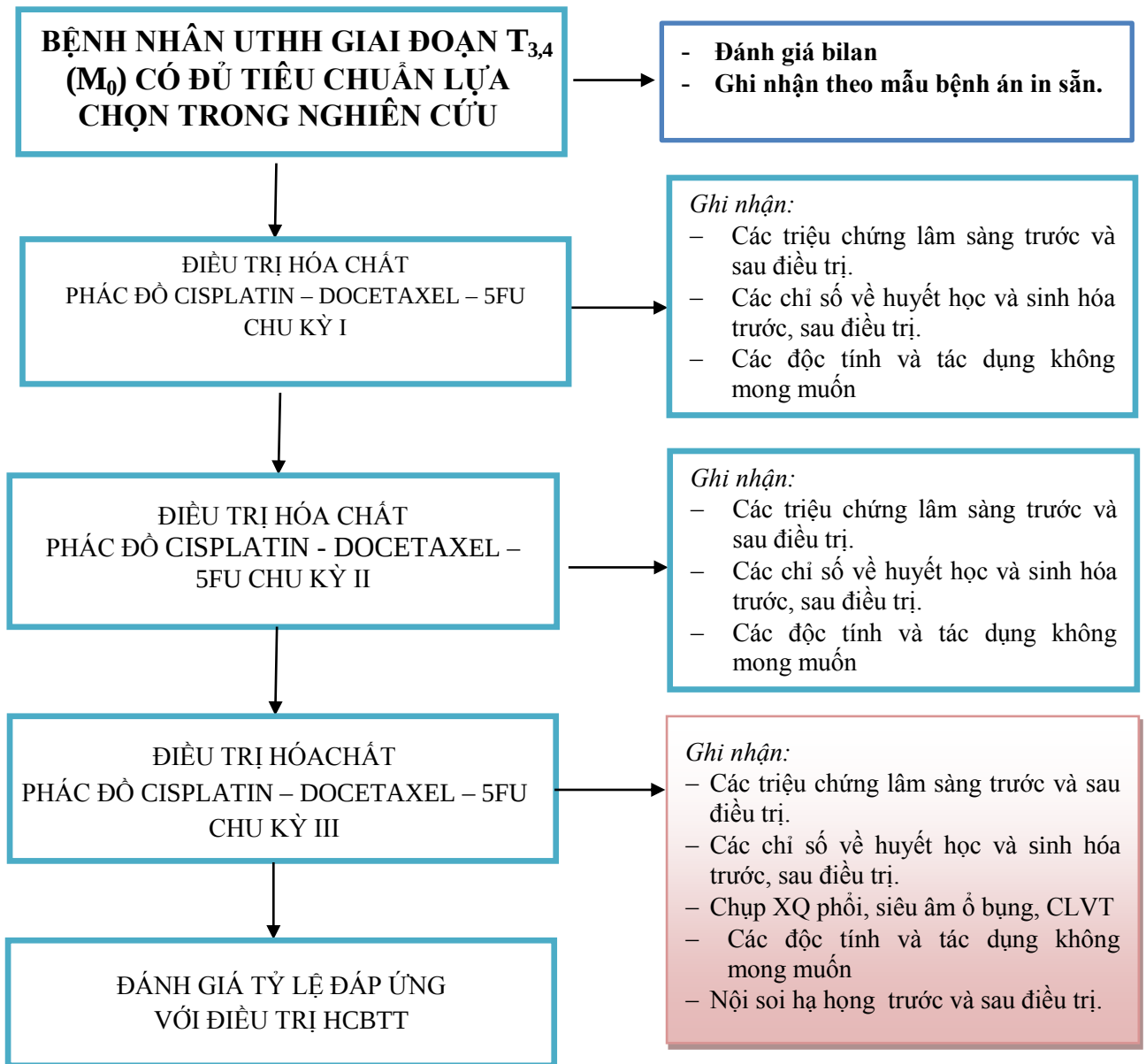
2.5. Thu thập và xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hóa, xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0
- Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị max, min
- Kiểm định so sánh:
 - + Đối với biến định tính sử dụng test so sánh χ^2 , các so sánh có ý thống kê với $p \leq 0,05$.
 - + T - Student để so sánh trung bình ($p \leq 0,05$).
 - + Phân tích thời gian sống thêm theo Kaplan Meier [79]

2.6. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu

- Rủi ro và nguy cơ của nghiên cứu:
 - + Nguy cơ lớn nhất có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu là phản ứng quá mẫn với thuốc hoá chất. Tuy nhiên để đảm bảo tính an toàn những bệnh nhân có cơ địa dị ứng sẽ không được đưa vào nghiên cứu.
 - + Nguy cơ suy tuỷ không hồi phục khi điều trị hoá chất: Trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt, máu và các sản phẩm từ máu.
 - + Lợi ích mà nghiên cứu mang lại: Nếu đáp ứng tốt với điều trị hoá chất thì giảm được giai đoạn, do đó điều trị tại chỗ, tại vùng cần ít hơn và hy vọng nghiên cứu sẽ mang lại thời gian sống thêm dài.
 - + Tính tự nguyện: Nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi tiết về nghiên cứu, những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được yêu cầu ký tên vào phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hoá và bảo mật kỹ càng.
 - + Đề tài nghiên cứu đã được bảo vệ và thông qua tại Hội đồng đạo đức của Trường Đại học y Hà nội.

Sơ đồ điều trị hóa chất hỗ trợ trước điều trị ung thư hạ họng



Kết thúc 3 đợt điều trị Hóa chất hỗ trợ trước

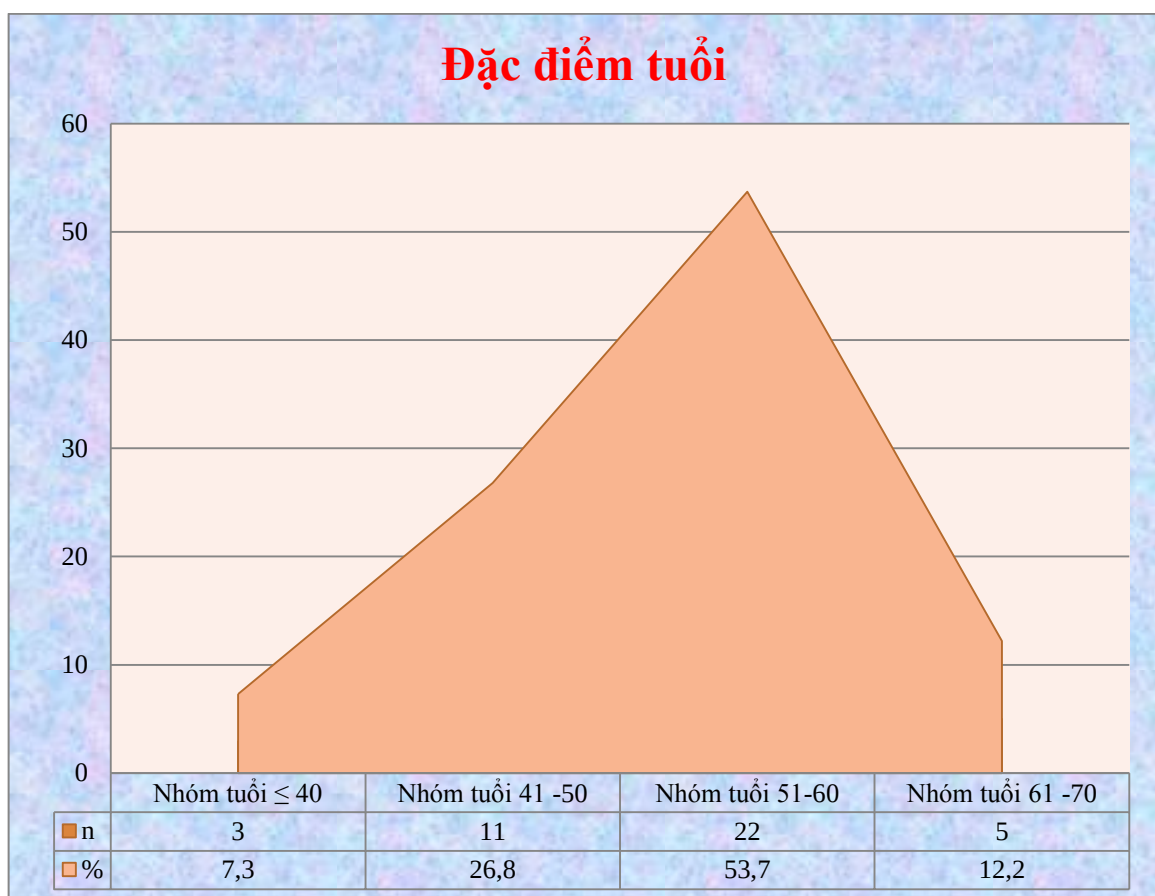
- Thu gọn tổn thương cơ năng – thực thể
 - Đánh giá đáp ứng giảm giai đoạn của bệnh
 - Đánh giá thay đổi chỉ định phẫu thuật và/ hoặc xạ trị
- Đánh giá độc tính, tác dụng không mong muốn, thời gian sống thêm.
- TỔNG KẾT VIẾT LUẬN ÁN

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III, IV (M0).

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm tuổi

Nhận xét: Tuổi thấp nhất là 35, tuổi cao nhất là 65. Nhóm tuổi hay gặp là 51-60 (53,7%) với $CI_{(95\%)}$ từ 30% đến 69,4%. Tuổi trung bình $52,3 \pm 7,3$.

Về giới: 100% là nam giới.

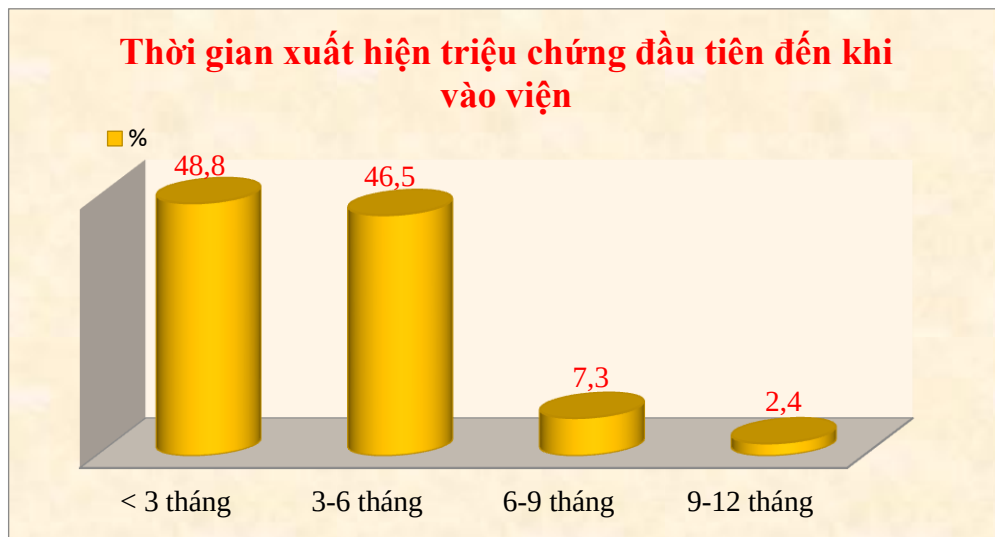


Biểu đồ 3.2. Yếu tố nguy cơ

Nhận xét: Nhóm có hút thuốc lá, thuốc lào và uống rượu bia chiếm tỉ lệ cao 51,2%. Còn lại 43,9% không có tiền sử liên quan đến ung thư hạ họng.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Đặc điểm thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên, lý do vào viện, triệu chứng cơ năng



Biểu đồ 3.3. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên khi vào viện

Nhận xét: Bệnh nhân đến khám trong 6 tháng đầu chiếm 95,3%. Sau 6 tháng chỉ có 4 BN (giai đoạn muộn và đã có khó thở thanh quản).

Bảng 3.1. Lý do vào viện

Lý do vào viện		n	%	CI_(95%)	p
Rối loạn nuốt và triệu chứng thanh quản	Rối loạn nuốt + khạc máu	20	48,8	33,2÷ 64,4	p<0,05
	Rối loạn nuốt + Khàn giọng	9	22	9,1÷34,9	
	Rối loạn nuốt + Khàn giọng + khó thở	6	14,6	3,6÷25,6	
Rối loạn nuốt và hạch cổ	Rối loạn nuốt + Hạch cổ to	6	14,6	3,6 ÷25,6	
Tổng số		41	100		

Nhận xét: Các rối loạn về nuốt xuất hiện ở 100% bệnh nhân khi khối u hạ họng ở giai đoạn III và IV. Các rối loạn nuốt đi kèm dấu hiệu ho khạc máu 48,8%, khàn giọng 22%, khó thở 14,6%; hạch cổ to 14,6%.

Bảng 3.2. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng hạ họng	n	%	CI_(95%)	p
Nuốt đau và đau lan lên tai	37	90,2	80,9÷99,5	P<0,001
Nuốt vướng	29	70,8	56,6÷85,0	
Nuốt khó	10	24,4	11,3÷37,5	
Khạc dây máu	20	48,8	33,2÷64,4	P<0,01
Khàn giọng	15	36,6	21,6÷51,6	
Nói giọng ngậm hạt thị	6	14,6	3,6÷25,6	

Nhận xét:

+ Nuốt đau và đau lan lên tai (90,2%), với $CI_{(95\%)}$ có thể gặp từ 80,9% đến 99,5%; nuốt vướng 70,8%; nuốt khó 24,4%; khạc ho nhầy máu 48,8%; giọng ngậm hạt thị 14,6%. Tỷ lệ các triệu chứng rối loạn nuốt của hạ họng là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ các triệu chứng khạc dây máu, khàn giọng, nói giọng ngậm hạt thị là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.1.2.2. Triệu chứng thực thể

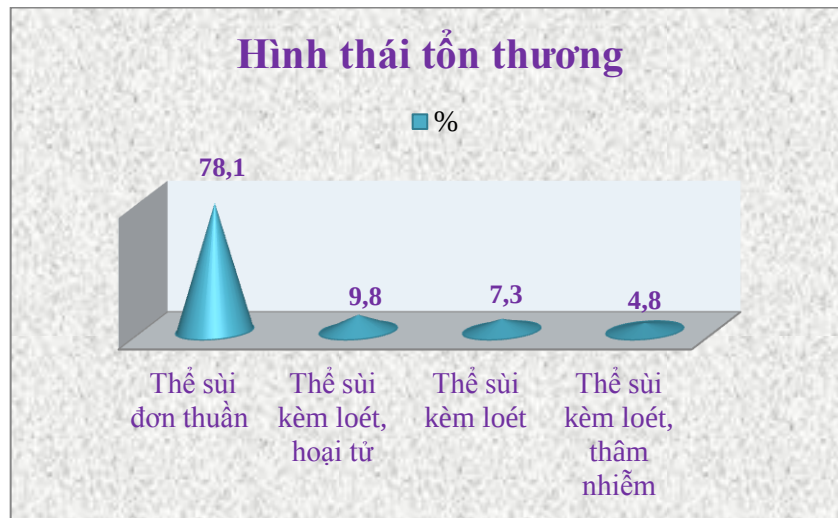
- Về vị trí xuất phát điểm của khối u theo 3 vùng cấu trúc của hạ họng

Bảng 3.3. Vị trí xuất phát điểm của khối u

Vị trí xuất phát khối u		n	%	$CI_{(95\%)}$	p
Xoang lê (n=35)	Bên trái	20	48,8	33,2÷64,4	p<0,01
	Bên phải	15	36,6	21,6÷51,6	
Thành sau hạ họng		3	7,3	0÷15,4	
Mặt sau nhân 편		3	7,3	0÷15,4	
Tổng số		41	100		

Nhận xét: Đối với khối u ở giai đoạn muộn khi đã lan tràn rộng, sẽ rất khó xác định chính xác xuất phát điểm, cần phải dựa vào kinh nghiệm lâm sàng, hướng lan tràn, nội soi, CLVT, trung tâm khối u để xác định vị trí xuất phát điểm tương đối của khối u theo vùng cấu trúc giải phẫu đã cho thấy: Khối u xuất phát chủ yếu ở xoang lê (35/41BN) chiếm 85,4%; bên trái 48,8%; bên phải 36,6%; Thành sau hạ họng và mặt sau nhân 편 cùng có 7,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Về hình thái tổn thương



Biểu đồ 3.4. Hình thái tổn thương qua khám nội soi

Nhận xét:

+ Thể sùi là hình thái tổn thương cơ bản của ung thư hạ họng chiếm cả 100% ở giai đoạn T3-4, sùi đơn thuần 78,1% với $CI_{(95\%)}$ đi từ 65,1% đến 91,1%; sùi kèm loét hoại tử 9,8%; thâm nhiễm 4,8%. Tỷ lệ các hình thái tổn thương giữa các thể qua nội soi là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Về lan tràn của tổn thương

Bảng 3.4. Tổn thương lan tràn theo phân vùng giải phẫu định khu

(Dưới nội soi - Panendoscopy và chẩn đoán hình ảnh)

Tổn thương		n	%	$CI_{(95\%)}$	p
Vùng hạ họng thanh quản (n=20)	Khu trú hạ họng chưa lan xa	2	4,8	0÷11,5	p< 0,01
	Hạ họng và lan vào thanh quản	18	43,9	28,4÷59,4	
Ngoài HHTQ (n=21)	Lan ngoài hạ họng và thanh quản	21	51,3	35,7÷66,9	
Tổng số		41	100		

Nhận xét: Có 43,9% khối u còn khu trú ở vùng hạ họng và thanh quản. Đã có 51,3% lan ra ngoài vùng hạ họng và thanh quản với $CI_{(95\%)}$ đi từ 35,7% đến 66,9%. Tổn thương lan theo vùng giải phẫu là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- **Tổn thương lan vào thanh quản**

Bảng 3.5. Tổn thương lan vào thanh quản

Tổn thương		n	%	$CI_{(95\%)}$
Vùng bờ thành thanh quản	Các nếp thanh quản	27	65,8	51÷80,6
	Các sụn thanh quản	26	63,4	48,4÷78,4
Nội thanh quản	Băng thanh thất và tiền đình thanh quản	18	43,9	28,4÷59,4
	Dây thanh - thanh môn	13	14,6	17,2÷46,2
	Hạ thanh môn	6	14,6	3,6÷25,6
	Tổn thương cả 2 tầng	12	29,3	15,1÷43,5
	Tổn thương cả 3 tầng	6	14,6	3,6÷25,6
Vận động thanh quản	Cố định thanh quản	33	80,5	68,1÷92,9
	Giảm di động thanh quản	4	9,8	0,5÷19,1
Khó thở thanh quản độ I, II	Lan tràn cả thanh môn và hạ thanh môn	6	14,6	3,6÷25,6

Nhận xét:

+ Tổn thương vùng rìa - bờ thành thanh quản gặp ở các nếp và các sụn là gần như nhau (65,8% và 63,4%).

+ Khối u hạ họng lan vào nội thanh quản làm tổn thương băng thanh thất nhiều hơn thanh môn và hạ thanh môn. Cố định vận động thanh quản có 80,5% với $CI_{(95\%)}$ đi từ 68,1% đến 92,9%; giảm vận động thanh quản 9,8%.

+ Có 6/41 BN (14,6%) vào viện đã khó thở thanh quản, phải mở khí quản trước khi soi treo sinh thiết khối u với $CI_{(95\%)}$ từ 3,6% đến 25,6%.

• **Tổn thương lan ra ngoài hạ họng - thanh quản**

Bảng 3.6. Tổn thương lan ra ngoài hạ họng thanh quản

Lan tràn của tổn thương ra ngoài HHTQ		n	%	CI_(95%)
Xuống dưới (A=14)	Lan miệng thực quản	9	22	9,1÷34,9
	Sát miệng thực quản	5	12,2	2,0÷22,4
Ra trước trên (C=4)	Phá hủy sụn giáp	4	9,8	0,6÷19,0
	Lan trước Thanh quản	4	9,8	0,6÷19,0
	Lan khoang giáp móng thanh thiệt	2	4,9	0÷11,5
Lên trên bên (B=3)	Thành bên hạ họng, họng miệng	3	7,3	0÷15,4
	Đáy lưỡi	2	4,9	0÷11,5
	Hố lưỡi thanh thiệt	2	4,9	0÷11,5
	Cực dưới Amidan	1	2,4	0÷4,8
Ra sau (D =1)	Phần mềm trước cột sống cổ	1	2,4	0÷4,8
Cột sống - Bó cảnh - Khí quản - Tuyến giáp		0	0	

Nhận xét:

+ Chi tiết các tổn thương lan tràn ra ngoài hạ họng và thanh quản đã cho thấy gặp ở hầu hết các vùng giải phẫu xung quanh hạ họng. Lan tràn miệng thực quản có 9/41 BN (22%) với CI_(95%) từ 9,1% đến 34,9%. Có 1 BN lan ra miệng thực quản đồng thời thâm nhiễm cả phần mềm trước cột sống cổ.

+ Trên 41 BN nghiên cứu không gặp tổn thương lan vào bó mạch cảnh, xương cột sống hay khí quản và tuyến giáp.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

- Đặc điểm tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính

Bảng 3.7. Đặc điểm tổn thương trên chụp CLVT

STT	Đặc điểm tổn thương	n	%	CI _(95%)
1	Mờ vùng khối u hạ họng	41	100	
2	Tăng tỷ trọng	41	100	
3	Tăng ngấm thuốc cản quang	41	100	
4	Mất gianh giới	39	95,1	88,5÷100
5	Mật độ không đồng nhất	21	51,2	35,7÷66,9
6	Phá hủy sụn giáp	4	9,8	0,6÷19,0
7	Phòng dày mờ trước cột sống cổ	1	2,4	0÷4,8

Nhận xét: Tổn thương ác tính đặc hiệu trên CLVT đã cho thấy là mờ đậm tăng tỷ trọng 100% (trước tiêm cản quang thường dao động ở 35-40 HU, tăng ngấm thuốc cản quang sau tiêm thường lên tới 65- 75 HU), mất gianh giới vùng bờ khối mờ chiếm 95,1%, mật độ không đồng đều chiếm 51,2%.

- **Đặc điểm tổn thương hạch cổ trên siêu âm**

Bảng 3.8. Tổn thương hạch cổ trên siêu âm

STT	Đặc điểm tổn thương	n	%	CI _(95%)
1	Giảm âm	25	61	32,3÷89,7
2	Mất rốn hạch	16	39,1	24,6÷53,4
3	Hoại tử trung tâm	10	24,4	11,3÷37,5
4	Vôi xơ hóa	1	2,4	0÷4,8

Nhận xét: Tổn thương giảm âm chiếm 61% với CI_(95%) đi từ 32,3% đến 89,7%. Mất rốn hạch chiếm 39,1% (CI_(95%) từ 24,6% đến 53,4%), hoại tử trung tâm hạch có 24,4%. Dấu hiệu vôi xơ hóa gặp ít, chỉ 1 BN (2,4%).

- **Kết quả phân độ Grade của chẩn đoán mô bệnh học**

Bảng 3.9. Phân độ mô bệnh học

Phân độ mô bệnh học	Trước điều trị (n)		CI _(95%)	p
	n	%		
Độ 1	0	0		p>0,05
Độ 2	19	46,4	30,7÷61,9	
Độ 3	21	51,2	35,7÷66,9	
Độ 4	1	2,4	0÷4,8	
Tổng số	41	100		

Nhận xét: Kết quả mô bệnh học ở phân độ 2 và 3 gặp lần lượt là 46,4% và 51,2%, độ 4 có 1BN (2,4%). Tỷ lệ giữa các độ mô bệnh học là khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

- **Đối chiếu tổn thương trên lâm sàng với cận lâm sàng**

Bảng 3.10. Đối chiếu tổn thương trên lâm sàng, với Penendoscopy CLVT và siêu âm hạch cổ.

Tổn thương (Kết hợp lâm sàng, Penendoscopy hoặc soi ống mềm, CLVT, Siêu âm)	n	Phương pháp thăm khám				So với lâm sàng	
		Lâm sàng	Paendoscopy (hoặc soi ống mềm)	CLVT	Siêu âm	Phù hợp	Không phù hợp
Hạch cổ	25	22		24	25		+
Tại hạ họng	2	2	2	2		+	
Nội thanh quản	18	18	18	18		+	
Phá hủy sụn giáp	4	4		4		+	
Lan trước TQ	4	3	4	4			+
Lan họng miệng	4	4	4	4		+	
Miệng thực quản	14	16	14	14			+
Mặt trước cột sống cổ	1	0	1	1			+

Nhận xét: Có ba vị trí tổn thương mà lâm sàng khó phát hiện, nếu không có CLVT hoặc Penendoscopy: Thâm nhiễm khoang móng giáp thanh thiệt, mặt trước đốt sống cổ, và miệng thực quản, hạch cổ cũng thường bị bỏ sót trên lâm sàng so với siêu âm.

3.1.4. Chẩn đoán giai đoạn trước điều trị hóa chất

- Chẩn đoán khối u (pT)

Bảng 3.11. Chẩn đoán khối u (pT)

Phân độ T	n	%	CI _(95%)	p
T3	28	68,3	53,8÷82,8	P<0,01
T4a	13	31,7	17,2÷46,2	
Tổng số	41	100		

Nhận xét: Khối u ở T3 chiếm 68,3% với CI_(95%) đi từ 53,8% đến 82,8%; T4a chiếm 31,7%; không gặp trường hợp nào ở T4b. Tỷ lệ ở 2 nhóm T3 và T4a là khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

- Chẩn đoán hạch cổ (N)

Bảng 3.12. Chẩn đoán hạch cổ (pN)

STT	Chẩn đoán	Phân độ	n	%	CI _(95%)	p
1	N (-)=16	N0	16	39,1	24,6÷53,4	p<0,01
2	N(+)=25	N1	8	19,5	7,1÷31,9	
		N2a	8	19,5	7,1÷31,9	
		N2b	6	14,6	3,6÷25,6	
		N2c	2	4,9	0÷11,5	
		N3	1	2,4	0÷4,8	
Tổng số			41	100		

Nhận xét: Hạch cổ to trước điều trị HCBTT chiếm 2/3 các trường hợp và ở giai đoạn N1 và N2a, N2b; chỉ gặp 2 BN ở N2c và 1 BN ở N3. Tỷ lệ ở N(-) và N(+) khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

- **Chẩn đoán giai đoạn (pS)**

Bảng 3.13. Chẩn đoán giai đoạn (pS)

Tập hợp TNM			Giai đoạn S		
TNM	n	%	n	%	p
T3 N0M0	10	24,4	SIII (n=17)	41,5	p<0,01
T3N1M0	7	17,1			
T3N2a M0	6	14,6	SIVa (n=23)	56,1	
T3 N2b M0	4	9,8			
T3 N2c M0	1	2,4			
T4a N0M0	6	14,6			
T4a N1M0	1	2,4			
T4a N2a M0	2	4,9			
T4a N2b M0	2	4,9			
T4a N2c M0	1	2,4			
T4a N3M0	1	2,4	SIVb (n =1)	2,4	
Tổng số	41	100	41	100	

Nhận xét: Giai đoạn III chiếm 41,5%; giai đoạn IVa có 56,1%; có 1 BN đã được phân loại vào giai đoạn IVb (2,4%). Tỷ lệ giữa giai đoạn III và IV là khác biệt có ý nghĩa thống (P<0,01).

3.2. Đánh giá đáp ứng và một số độc tính của phác đồ hỗ trợ trước TCF cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III,IV(M0) trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị.

3.2.1. Đánh giá đáp ứng theo RECIST và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.2.1.1. Đánh giá đáp ứng chủ quan sau 3 chu kỳ HCBTT

Bảng 3.14. Đáp ứng chủ quan sau 3 chu kỳ HCBTT

	Sau chu kỳ HC1(n)				Sau chu kỳ HC2 (n)				Sau chu kỳ HC3 (n)				P ₁₋₃
	Hết	Đỡ	Không đổi	Tăng lên	Hết	Đỡ	Không đổi	Tăng lên	Hết	Đỡ	Không đổi	Tăng lên	
Nuốt đau	3	34	0	0	23	14	0	0	32	3	0	2	<0,01
Nuốt vướng	0	29	0	0	2	27	0	0	15	13	0	1	<0,01
Nuốt khó	0	10	0	0	3	7	0	0	7	0	0	3	>0,05
Ho khạc đờm lẫn máu	15	5	0	0	20	0	0	0	18	0	0	2	>0,05
Ho khan thường	7	8	0	0	13	2	0	0	15	0	0	0	<0,05
Khàn giọng	0	15	0	0	9	6	0	0	12	3	0	0	<0,01
Khó thở	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	>0,05

Nhận xét: Người bệnh cảm thấy các dấu hiệu khó chịu thuyên giảm đỡ và có khi hết ngay từ những chu kỳ đầu của HCBTT. Và tiếp tục tốt lên ở các chu kỳ tiếp theo. Tuy nhiên, có 3/41BN có cảm giác nặng lên ở chu kỳ 3: nuốt đau (2/3BN), khạc đờm lẫn máu (2/3BN), nuốt khó (3/3BN), nuốt vướng (1/3BN) và chính là 3 BN nằm trong nhóm không đáp ứng sau 3 chu kỳ HCBTT.

3.2.1.2. Đánh giá đáp ứng khách quan khối u sau 3 chu kỳ HCBTT

Bảng 3.15. Đáp ứng khách quan sau HCBTT

Phân loại đáp ứng		n	%		CI _(95%)	p
Có đáp ứng (n=30)	Hoàn toàn	5	12,2	73,2	59,4 ÷87,0	p<0,01
	Một phần	25	61,0			
Không đáp ứng (n=11)	Giữ nguyên	5	12,2	26,8	23,0÷40,6	
	Tiến triển	3	7,3			
	Xuất hiện ung thư thứ 2	3	7,3			
Tổng số		41	100			

Nhận xét:

- + Đáp ứng toàn bộ: 73,2% với CI_(95%) có thể đi từ 59,4% đến 87,0%
- + Đáp ứng hoàn toàn 12,2%
- + Đáp ứng một phần 61%
- + Bệnh giữ nguyên 5/41BN (12,2%)
- + Bệnh tiến triển 6/ 41 (14,6%): trong đó có 3BN (7,3%) xuất hiện ung thư thứ 2 ở thực quản cổ và ngực ở tuần thứ 2,3 sau khi kết thúc 3 đợt điều trị HCBTT.
- + Tỷ lệ giữa hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng là khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

Bảng 3.16. Đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pT sau HCBTT

Đáp ứng sau HCBTT Phân loại pT trước HCBTT		Đáp ứng hoàn toàn (T0)	Đáp ứng một phần	Giữ nguyên	Tiến triển tại chỗ + K2	Tổng số
pT3	n	4	18	3	3 (2 Tiến triển tại chỗ + 1K2)	28
	%	14,3	64,3	10,7	10,7	68,3
pT4	n	1	7	2	3 (1 Tiến triển tại chỗ + 2K2)	13
	%	7,7	53,8	15,4	23,1	31,7
Tổng số		5	25	5	6	41
%		12,2	61	12,2	14,6	100

Nhận xét: Đáp ứng hoàn toàn ở T3 có 4/28BN, T4 có 1/13BN. Đáp ứng một phần T3 có 18/28BN, T4 có 7/13BN. Có 6 BN tiến triển, trong đó có 3 BN xuất hiện ổ ung thư thứ 2 (có 1 BN chuyển khối u nguyên phát từ T3 về T0 nhưng lại có ổ ung thư thứ 2 sau điều trị).

Bảng 3.17. Thuyên giảm giai đoạn pT của 30 bệnh nhân có đáp ứng

Trước HC Sau HC	T3 (n = 22)			T4 (n = 8)		
	n	%	CI _(95%)	n	%	CI _(95%)
T0	4	18,2		1	12,5	
T1	4	18,2		1		
T2	14	63,6	42,1÷58,1	2	25	0÷61,2
T3				4	62,5	
Tổng số	22	100		8	100	
p	p<0,01			p<0,01		

Nhận xét:

- + Trước HC 30 bệnh nhân ở giai đoạn T3, T4 sau khi điều trị HC đã không còn BN nào ở T4, giảm về T3 còn 4BN.
- + Trước HC không có T2, sau HC đã có 16 BN và T1 có 5 BN, T0 có 5 BN.
- + Sự thuyên giảm T3,T4 về các phân đoạn T0, T1, T2, T3 là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$).

Bảng 3.18. Đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pN sau HCBTT

Đáp ứng sau HCBTT Phân loại pN trước HCBTT		Đáp ứng hoàn toàn (N0)	Đáp ứng một phần	Giữ nguyên	Tiến triển	Tổng số
N0	n			13	3	16
	%			81,3	18,7	39,1
N1	n	3		5		8
	%	37,5		62,5		19,5
N2	n	7	5	4		16
	%	43,8	31,2	25		39,1
N3	n		1			1
	%		100			2,4
Tổng số	n	10	6	22	3	41
	%	24,4	14,6	53,7	7,3	100

Nhận xét : Trước HCBTT có 16 N0, sau hóa chất đã có 3 tiến triển có hạch N(+) còn 13 BN vẫn ổn định ở N0. Trên 25 BN N (+) đã có 10 BN có ĐUHT (về N0) và 6 BN có đáp ứng một phần, nhưng vẫn có 3 BN tiến triển tăng phân độ của (N+). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nhưng so sánh đáp ứng của hạch và khối u thì hạch có đáp ứng kém hơn.

Bảng 3.19. Đối chiếu phân độ pN trước và sau HCBTT

Điều trị HC Phân độ N	Trước HC		Sau HC			p
	n	%	n	%	CI_(95%)	
N0	16	39,1	23	56,1	40,4÷71,8	p>0,05
N1	8	19,5	14	34,1	19,3÷48,9	p>0,05
N2	16	39,1	4	9,8	0,6÷19,0	P<0,01
N3	1	2,4	0	0		
Tổng số	41		41			

Nhận xét: Sau HC đã có tăng BN về N0 – N1, giảm N2 và không còn N3. Sự khác biệt của N2 trước và sau HC là có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

Bảng 3.20. Đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pS sau HCBTT

Đáp ứng sau HCBTT Phân loại S trước HCBTT		Đáp ứng hoàn toàn (S0)	Đáp ứng một phần	Giữ nguyên	Tiến triển tại chỗ + K2	Tổng số
SIII	n	2	12		3 (2 Tiến triển tại chỗ + 1K2)	17
	%	11,8	70,6		17,6	41,5
SIV	n	3	13	5	3 (1 Tiến triển tại chỗ +2K2)	24
	%	12,5	54,2	20,8		58,5
Tổng số	n	5	25	5	6	41
	%	12,2	61	12,2	14,6	100

Nhận xét : ĐUHT đều có gặp ở SIII và IV, và cũng có tiến triển nặng hơn tại chỗ và xuất hiện ung thư nguyên phát thứ 2. So sánh đáp ứng thì SIII đạt được 82,3%(CI_(95%) đi từ 62,7% đến 100%); SIVa đạt được 65,2%(CI_(95%) đi từ 44,6% đến 85,8%). Tỷ lệ đáp ứng và không đáp ứng giữa SIII và SIV là khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.1.3. Đánh giá đáp ứng theo một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.21. Đáp ứng theo lan tràn tổn thương

Đáp ứng Lan tràn tổn thương	Đáp ứng			Không đáp ứng		Tổng số	
	n	%	CI_(95%)	n	%	n	%
Miệng thực quản	4	44,4		5	55,6	9	100
Sát miệng thực quản	4	80		1	20	5	100
Ra trước thanh quản	3	75		1	25	4	100
Lên trên	3	100				3	100
Tại thanh quản	14	77,8	57,1÷98,5	4	22,2	18	100
Tại hạ họng	2	100				2	100
Tổng	30	73,2		11	26,8	41	

Nhận xét: Hướng lan lên trên đã có đáp ứng ở tất cả các BN. Còn vùng miệng thực quản có đáp ứng thấp hơn (4/9 BN).

Bảng 3.22. Đáp ứng theo vận động của thanh quản

Vận động thanh quản	Đáp ứng			Không đáp ứng		Tổng số	
	n	%	CI _(95%)	n	%	n	%
Cố định thanh quản	23	69,7	53,4÷86,0	10	30,3	33	100
Giảm di động thanh quản	3	75		1	25	4	100
Không giảm	4	100				4	100
Tổng	30	73,2		11	26,8	41	
p	p>0,05						

Nhận xét: Cố định thanh quản có đáp ứng 69,7% với CI_(95%) đi từ 53,4% đến 86%. Với giảm vận động thanh quản đáp ứng đạt được 75%. Đánh giá đáp ứng theo 3 nhóm vận động thanh quản là khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.2.1.4. Đánh giá đáp ứng theo một số đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.23. Đáp ứng theo tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh

Tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh		Đáp ứng			Không đáp ứng		Tổng số	
		n	%	CI _(95%)	n	%	n	%
4 tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh								
Siêu âm hạch	Hoại tử trung tâm	6	60	5,1÷34,9	4	40	10	100
	Mất rốn hạch	9	56,2	12,9÷47,1	7	43,8	16	100
CLVT khối u	Mật độ không đồng nhất	12	57,1	21,7÷58,3	9	42,9	21	100
	Phá hủy sụn giáp	3	75	0÷21,2	1	25	4	100

Nhận xét: Đáp ứng ở BN tổn thương hoại tử trung tâm hạch có 6/10 BN, mất rốn hạch có 9/16 BN, mật độ không đồng nhất có 12/21BN, phá hủy sụn giáp có 3/4BN, mật độ không đồng nhất có 12/21BN có đáp ứng với điều trị hóa chất.

Bảng 3.24. Đáp ứng theo phân độ mô bệnh học (Grade).

Phân độ Grade Đáp ứng	G 2		G3		G4		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Đáp ứng (n=30)	14	73,7	15	71,5	1		30		p > 0,05
Không đáp ứng (n=11)	5	26,3	6	28,5			11		
Tổng số (n=41)	19	100	21	100	1		41	100	
	P <0,05		P< 0,05						

Nhận xét:

Đáp ứng một phần ở G2 (73,7%) và G3 (71,5%), sự khác biệt giữa G2 và G3 không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.1.5. Đánh giá thay đổi chỉ định điều trị sau HCBTT

Bảng 3.25. Thay đổi chỉ định điều trị phẫu thuật sau điều trị HCBTT

Phương pháp phẫu thuật	Dự kiến PT trước HCBTT		Dự kiến PT sau HCBTT			Đã thực hiện			
						Đã phẫu thuật			BN xạ trị
	n		n	%		n	%	p	n
Phẫu thuật bảo tồn	0	0	6 (T0)	14,6	3,6÷25,6	3	20	P<0,05	
			5 (T1)	12,2	2,0÷22,4				
			16 (T2)	39	23,8÷54,3				
Triệt căn không tạo hình vật da cơ	20	48,8	4	9,8	0,6÷19,0	9	60		
Triệt căn tạo hình vật da cơ	7	17,2	4	9,8	0,6÷19,0	2	13,3		
Triệt căn + cắt thực quản + nối hồng tràng	14	34,2	6	14,6	3,6÷25,6	1	6,7		
Nạo vét hạch						5			
Tổng số	41		41			20	48,8		21

Nhận xét:

*** Trước HCBTT**

- Không có bệnh nhân nào được phẫu thuật bảo tồn.
- 14/41 BN (34,2%) dự kiến cắt toàn bộ hạ họng - thanh quản - thực quản và tạo hình ống thực quản - ống họng bằng nối hồng tràng.
- 7/27 BN triệt căn hạ họng-thanh quản cần tạo hình vật cơ da ngực lớn.
- 20/41 bệnh nhân sẽ cần cắt bỏ hạ họng - thanh quản toàn phần .

* Sau HCBTT đã làm thay đổi chỉ định :

- Còn 6/14BN chỉ định triệt căn hạ họng - thanh quản - nối hồng tràng tạo hình thực quản .

- Còn 8 BN, cắt bỏ hạ họng - thanh quản toàn phần (4 bệnh nhân cần nối vạt cơ da ngực lớn).

- 27 BN hạ giai đoạn T(có 6 BN về T0 chỉ định được tia xạ bảo tồn), T1 (5BN), T2(16BN). Tỷ lệ bảo tồn thanh quản đạt 65,9%.

- Đánh giá sự thay đổi chỉ định điều trị phẫu thuật sau điều trị TCF là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.26. Các phương pháp phẫu thuật cho 20 bệnh nhân

Phương pháp phẫu thuật		Phẫu thuật sau HC		
		n	%	p
Bảo tồn	Nội soi cắt u	1	6,7	$p < 0,05$
	Mổ mở cắt u	2	13,3	
Triệt căn (cắt bỏ HH - TQ toàn phần)	Không vạt da cơ	9	60	
	Có chỉnh hình vạt cơ ngực lớn	2	13,3	
	+ Cắt thực quản và nối hồng tràng thay thế thực quản	1	6,7	
Tổng		15	100	
Nạo vét hạch cổ	Kèm cắt khối u	15	75	$p < 0,05$
	Đơn thuần	5	25	
Tổng		20	100	

Nhận xét:

+ Trên thực tế số lượng phẫu thuật đã không đạt được như chỉ định và mong muốn của đề tài. Vì một số lý do như BN không muốn phẫu thuật, vì điều kiện kinh tế và cả thể trạng của BN.

+ Trong 15 BN phẫu thuật cắt bỏ khối u đã có 3 BN được mổ bảo tồn (3/15BN chiếm 20%), trong đó có 1 BN được thực hiện dưới nội soi cắt bằng laser.

+ Đã có 1BN được cắt bỏ HHTQ - thực quản và nối hồng tràng thay thế.

+ Đã có 11/15BN được mổ triệt căn (73,3%) với 2 BN có chỉnh hình vạt da cơ ngực lớn (13,3%).

+ Có 5 BN nạo vét hạch đơn thuần nằm trong nhóm BN có chỉ định phẫu thuật triệt căn – nạo vét hạch, tuy nhiên khi soi đánh giá trước mổ thấy vị trí khối u khi can thiệp cắt bỏ u khả năng khâu đóng họng miệng kém (khối u lan sát đến miệng thực quản, miệng thực quản) nên chỉ tiến hành được nạo vét hạch đơn thuần.

Tỷ lệ phương pháp phẫu thuật là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.27. Biến chứng sau phẫu thuật

Đáp ứng	n	%
Chảy máu	0	0
Nhiễm trùng	0	0
Rò ống họng	0	0
Mổ thông dạ dày	2/41	4,9
Tổng	2/41	4,9

Nhận xét:

Các phẫu thuật đã không gặp các biến chứng nào nặng nề hay nguy hiểm đến sinh tồn của BN. Chỉ có 2 BN phải mổ thông dạ dày để hồi sức dinh dưỡng, do can thiệp phẫu thuật triệt căn tạo vạt cơ ngực lớn nên phần miệng nối họng - miệng không đủ đảm bảo cho việc thực hiện ăn qua sonde.

3.2.2. Độ tính và tác dụng không mong muốn của hóa chất bổ trợ trước 3 chu kỳ phác đồ TCF

- Đánh giá độ tính trên hệ tạo huyết của HCBTT với 3 chu kỳ TCF

Bảng 3.28. Độ tính trên hệ tạo huyết

Hệ tạo huyết		Huyết sắc tố		Bạch cầu		Tiểu cầu	
Độ độc tính		n	%	n	%	n	%
Đợt HC 1	Độ 0	21	52,2	41	100	40	97,6
	1	20	48,8			1	2,4
Đợt HC 2	Độ 0	13	31,7	40	97,6	40	97,6
	1	28	68,3	1	2,4	1	2,4
Đợt HC 3	Độ 0	13	31,7	39	95,1	36	87,8
	1	25	61	2	4,9	5	12,2
	2	3	7,3				
p		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Nhận xét:

- + Độ tính trên hệ tạo huyết không có BN gặp ở độ 3, độ 4.
- + Ở đợt thứ nhất có giảm huyết sắc tố và tiểu cầu nhẹ ở mức độ 1 (48,8%).
- + Ở đợt thứ 2, gặp độc tính ở mức độ 1: giảm huyết sắc tố 68,3%, và 1 BN giảm tiểu cầu mức độ 1. Và xuất hiện thêm có 1 BN giảm bạch cầu cũng ở mức độ 1.
- + Đợt thứ 3: xuất hiện thêm 3 BN giảm huyết sắc tố xếp vào độ tính mức độ 2 chiếm 7,3%; và 25 BN (61%) giảm huyết sắc tố mức độ 1; 2 BN giảm bạch cầu mức độ 1 (4,9%) và 5 BN giảm tiểu cầu mức độ 1(12,2%).

• **Đánh giá độc tính ngoài hệ tạo huyết của HCBTT 3 chu kỳ TCF**

Bảng 3.29. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Ngoài hệ tạo huyết		ALT/AST		Creatinin	
Độ độc tính		n	%	n	%
Đợt HC 1	Độ 0	39	95,1	40	97,6
	1	2	4,9	1	2,4
Đợt HC 2	Độ 0	39	95,1	39	95,1
	1	2	4,9	1	2,4
	2			1	2,4
Đợt HC 3	Độ 0	37	90,2	39	95,1
	1	4	9,8	2	4,9
p		p>0,05		p>0,05	

Nhận xét:

- + Độc tính ngoài hệ tạo huyết, cả 3 đợt có độc tính ở mức độ 1.
- + Đợt 1 có 2 BN thay đổi hằng số ALT/ AST và 1 BN thay đổi Creatinin.
- + Đợt hóa chất 2 có 1 BN thay đổi Creatinin ở mức độ 2.
- + Đợt hóa chất 3 có thêm 2 BN thay đổi hằng số ALT/AST mức độ 1, và có 1 BN chuyển Creatinin mức độ 1 sang mức độ 2.

Độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết đều xuất hiện ở mức độ thấp chỉ gặp độc tính mức độ 1, 2. Chúng tôi không gặp ca nào mức độ 3 và 4. Sự khác biệt giữa 3 đợt hóa chất không có thay đổi lớn và không có ý nghĩa thống kê.

- **Đánh giá tác dụng không mong muốn của HCBTT 3 chu kỳ TCF**

Bảng 3.30. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Hóa chất 1		Hóa chất 2		Hóa chất 3	
	n	%	n	%	n	%
Rối loạn tiêu hóa	3	7,3			1	2,4
Suy thận cấp			1	2,4		

Nhận xét:

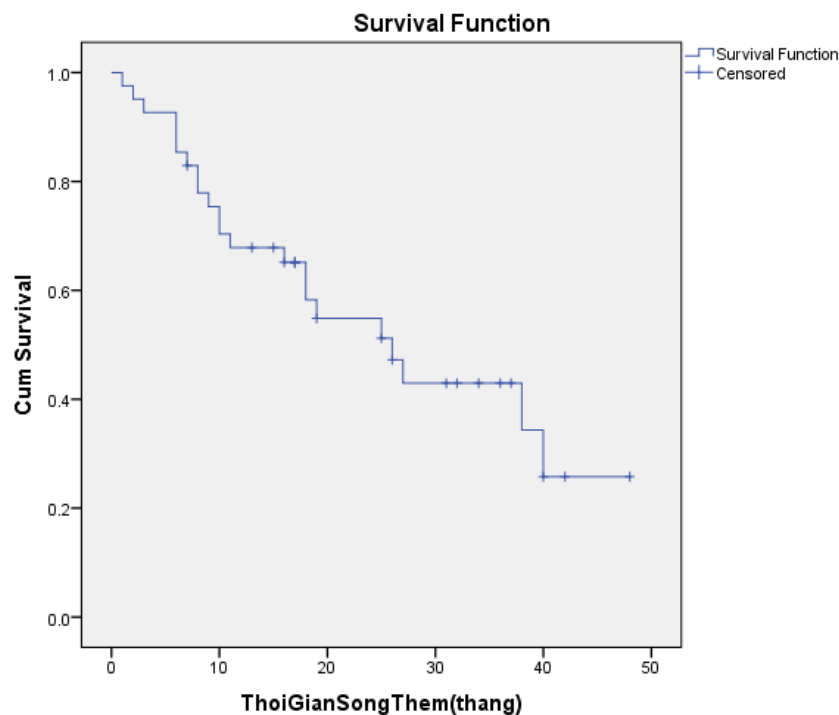
Xem xét tác dụng không mong muốn chúng tôi chỉ gặp rối loạn tiêu hóa có 4/41 BN (9,8%) và có 1 BN xuất hiện suy thận cấp mức độ nhẹ ở lần hóa chất thứ 2 đã được điều trị ổn định để tiếp tục duy trì hóa chất đợt 3 theo phác đồ.

3.2.3. Thời gian sống thêm sau HCBTT tiếp theo phẫu thuật và /hoặc xạ trị

3.2.3.1. Thời gian sống thêm trung bình toàn bộ

Bảng 3.31. Thời gian sống thêm trung bình (theo Kaplan – Meier)

Thời gian sống thêm	Keplan – Meier	SE
< 6 tháng	0,927	0,041
Từ 6 – < 12 tháng	0,678	0,074
Từ 12 – < 24 tháng	0,549	0,084
Từ 24 – < 36 tháng	0,430	0,090
Từ 36 – < 48 tháng	0,258	0,108



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm trung bình (theo Kaplan – Meier)

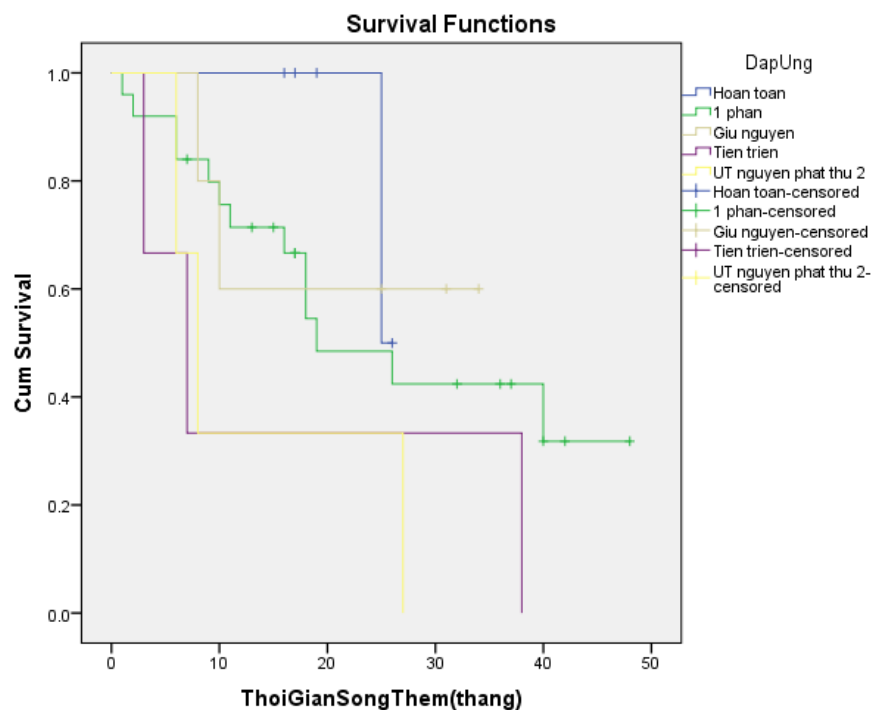
+ Thời gian sống thêm của các đối tượng nghiên cứu: $26,655 \pm 2,911$ tháng.

- Thời gian sống thêm theo đáp ứng của HCBTT

Bảng 3.32. Thời gian sống thêm theo đáp ứng của HCBTT

Đáp ứng	Trung bình (tháng)	CI _(95%)		Trung vị	CI _(95%)		p
Hoàn toàn	25,500	24,807	26,193	25,000	-	-	0,027
Một phần	30,314	22,707	37,920	26,000	0	53,260	
Giữ nguyên	18,143	7,799	28,487	10,000	4,868	15,132	
Tiến triển	12,500	0	29,294	3,000	0	7,900	
UT thứ 2	13,667	0,551	26,782	8,000	4,799	11,201	
Tổng	26,655	20,951	32,360	26,000	15,898	36,102	

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình của BN có đáp ứng dài hơn gần 2 lần so với không đáp ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm theo đáp ứng HCBTT (Kaplan – Meier)

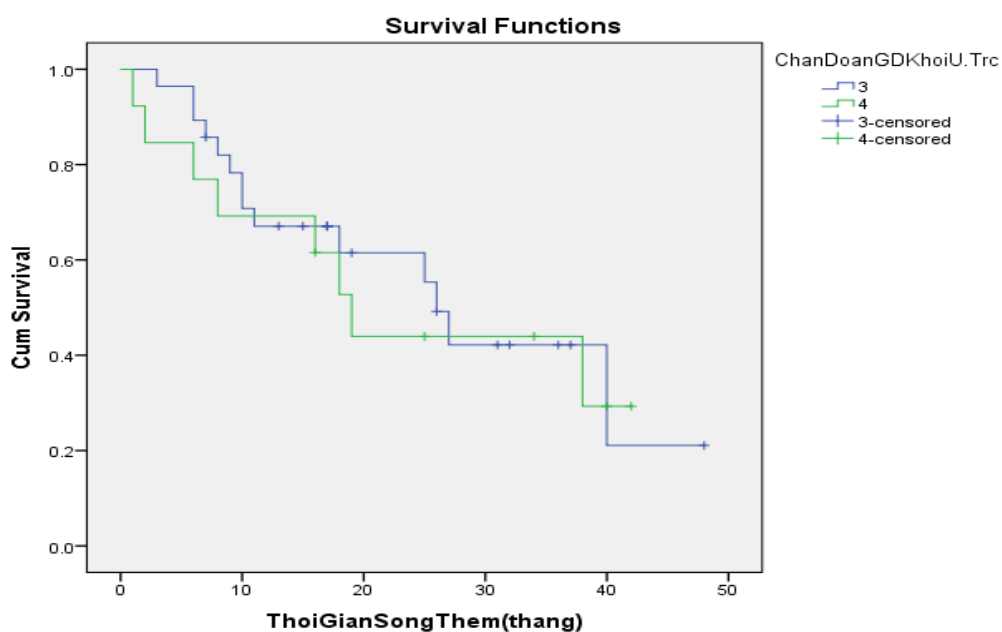
3.2.3.2. Liên quan giữa thời gian sống thêm và một số yếu tố chẩn đoán, điều trị

- Thời gian sống thêm theo chẩn đoán khối u (T)

Bảng 3.33. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán khối u (T)

Chẩn đoán giai đoạn khối u (T) trước điều trị HCBTT	Trung bình (tháng)	CI _(95%)		Trung vị	CI _(95%)		p
T3	27,167	20,324	34,010	26,000	22,708	29,292	0,791
T4	23,667	14,791	32,543	19,000	14,232	23,768	
Tổng	26,655	20,951	32,360	26,000	15,898	36,102	

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình của nhóm bệnh nhân giai đoạn T3 là 27,1 tháng; của nhóm bệnh nhân giai đoạn T4 là 23,6 tháng. Thời gian của nhóm T3 nhiều hơn T4, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



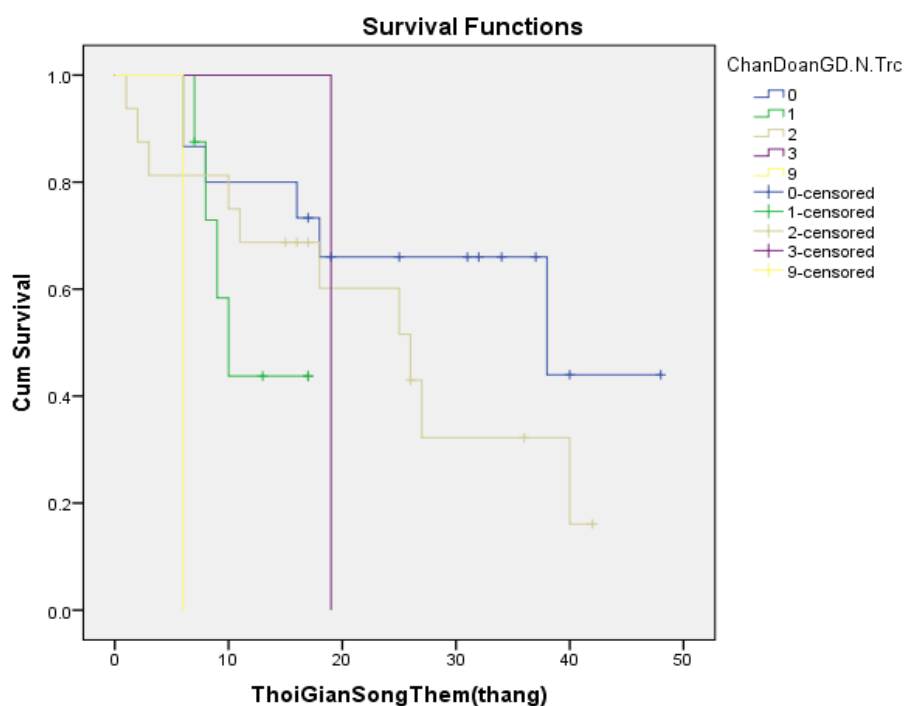
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán khối u (T) (Kaplan – Meier)

- Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn N

Bảng 3.34. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn N

Chẩn đoán giai đoạn N trước điều trị HCBTT	Trung bình (tháng)	CI _(95%)		Trung vị	CI _(95%)		p
0	33,200	24,182	42,218	38,000	2,762	73,238	0,081
1	12,250	9,104	15,396	10,000	7,474	12,526	
2	23,730	16,181	31,279	26,000	13,394	38,606	
3	19,000	19,000	19,000	19,000	-	-	
Tổng	26,655	20,951	32,360	26,000	15,898	36,102	

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình của nhóm bệnh nhân trước điều trị HCBTT giai đoạn N0 là 33 tháng, giai đoạn N1 là 12 tháng; giai đoạn N2 là 23 tháng, giai đoạn N3 là 19 tháng. Thời gian của nhóm có khác nhau, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



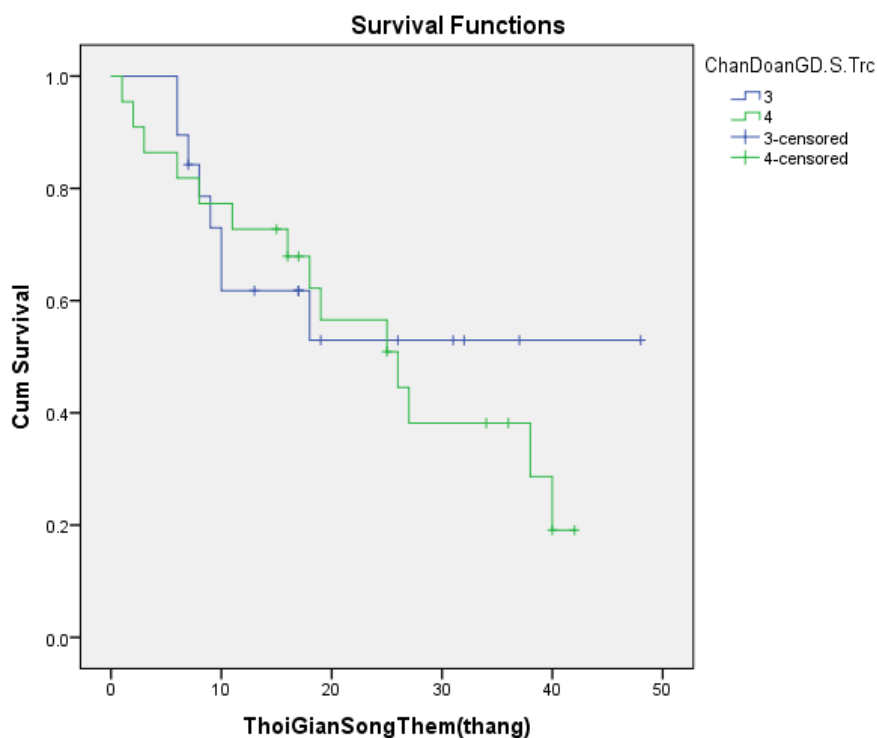
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán N (Kaplan – Meier)

- Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn S

Bảng 3.35. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn S

Chẩn đoán giai đoạn S (trước điều trị HCBTT)	Trung bình (tháng)	CI _(95%)		Trung vị	CI _(95%)		p
SIII	30,073	20,764	39,382	-	-	-	0,641
SIV	24,528	18,184	30,873	26,000	12,796	39,204	
Tổng	26,655	20,951	32,360	26,000	15,898	36,102	

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình của nhóm bệnh nhân trước điều trị HCBTT giai đoạn III là 30 tháng, giai đoạn IV là 24 tháng. Thời gian của nhóm SIII nhiều hơn SIV, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



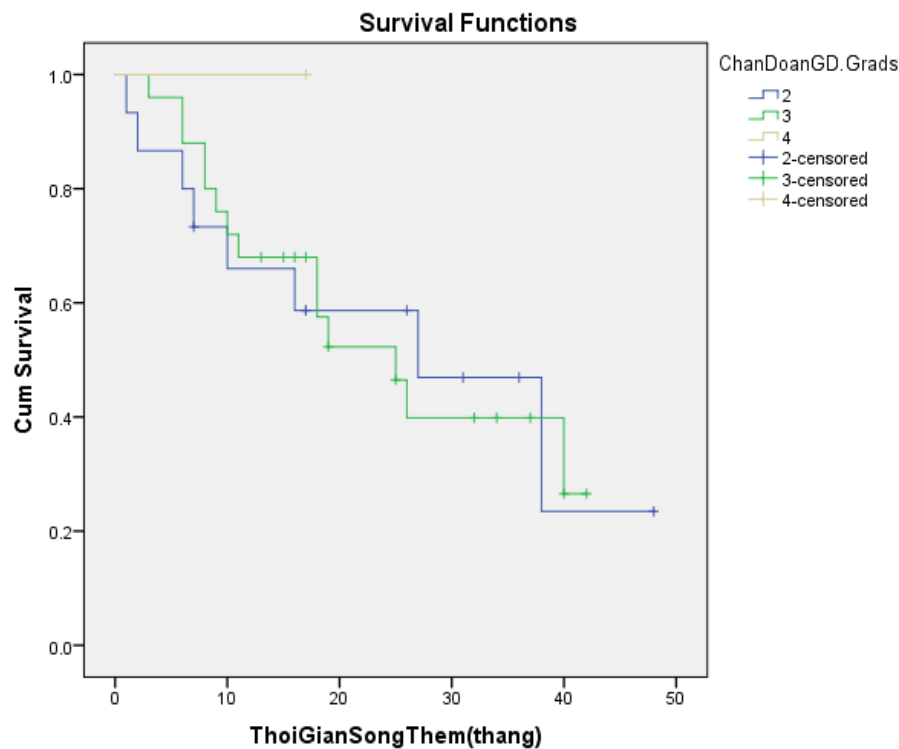
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm theo chẩn đoán giai đoạn S (Kaplan – Meier)

- Thời gian sống thêm theo độ mô bệnh học Grade

Bảng 3.36. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học Grade

Chẩn đoán giai đoạn Grade trước điều trị HCBTT	Trung bình (tháng)	CI _(95%)		Trung vị	CI _(95%)		p
2	30,805	21,297	40,313	31,000	19,025	42,975	0,432
3	32,219	24,691	35,748	34,000	21,556	46,444	
4	17,000	17,000	17,000	17,000	-	-	
Tổng	29,991	25,20,8	34,773	32,000	22,241	41,759	

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình của nhóm bệnh nhân phân độ G2 là 30 tháng, phân độ G3 là 32 tháng, phân độ G4 là 17 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



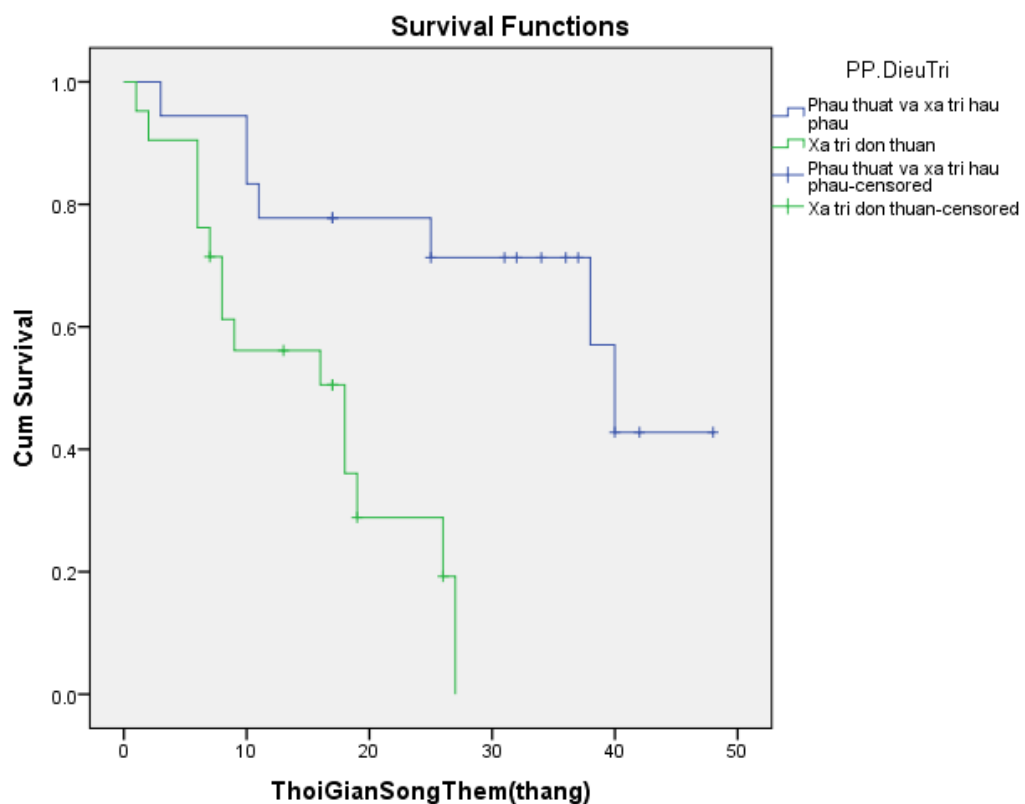
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm theo độ mô bệnh học Grade

- Thời gian sống thêm theo phương pháp điều trị triệt để sau HCBTT

Bảng 3.37. Thời gian sống thêm theo phương pháp điều trị sau HCBTT

Phương pháp điều trị sau HCBTT	Trung bình (tháng)	CI _(95%)		Trung vị	CI _(95%)		p
Phẫu thuật và xạ trị hậu phẫu	35,165	27,605	42,725	40,000	35,344	44,656	0,001
Xạ trị đơn thuần	15,172	11,035	19,310	18,000	7,624	28,376	
Tổng	26,140	20,369	31,911	25,000	14,825	35,175	

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân phẫu thuật và xạ trị hậu phẫu là 35 tháng, nhóm xạ trị đơn thuần là 15 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm theo phương pháp điều trị sau HCBTT

3.2.3.3. Phân tích hồi quy đa biến

- Liên quan giữa đáp ứng của HCBTT -phương pháp điều trị sau HCBTT và thời gian sống thêm

Bảng 3.38. Liên quan đơn biến đáp ứng HCBTT và thời gian sống thêm

Các biến độc lập	Thời gian sống thêm			p	R ²
	Coef (B)	CI _(95%)			
Đáp ứng điều trị Không/ Có đáp ứng	-7,202	-14,158	-0,247	0,043	0,629

Nhận xét:

$R^2 = 0,629$: Cho thấy đây là một mô hình tốt. Dựa vào mức độ đáp ứng điều trị HCBTT và phương pháp điều trị triệt để sau HCBTT, có thể tiên lượng chính xác tới 62,9% thời gian trung bình mà bệnh nhân có thể sống thêm; còn lại có 37,1% sẽ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác.

- Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có đáp ứng điều trị HCBTT nhiều hơn bệnh nhân không đáp ứng điều trị với HCBTT là 7,202 lần.

Bảng 3.39. Hồi quy logistic với các yếu tố liên quan

Các yếu tố	Hệ số B	Hệ số S.E	p	OR hiệu chỉnh
Tuổi	-0,088	0,055	0,106	0,916
Lan tràn	0,069	0,513	0,893	1,071
Đáp ứng	1,796	0,807	0,026	6,026
T	-0,351	1,453	0,809	0,704
N	0,885	0,548	0,106	2,424
M	0,446	1,314	0,734	1,562
MBH	0,054	0,852	0,949	1,056
Phương pháp điều trị	1,265	0,931	0,174	3,544

Nhận xét:

Phân tích hồi quy logistic cho thấy đáp ứng là yếu tố tiên lượng độc lập với nguy cơ tử vong ở bệnh nhân.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III- IV (M0).

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Một vài đặc điểm dịch tễ học lâm sàng.

a. Về tuổi

Biểu đồ 1, trên 41 BN có tuổi thấp nhất 35, cao nhất 65, nhóm hay gặp 51- 60 (53,7%) với $CI_{(95\%)}$ có thể gặp từ 30% đến 69,4%.

Trần Hữu Tước [27] trên 173 ung thư hạ họng - thanh quản (1955-1975) gặp tuổi nhỏ nhất là 21, cao nhất là 72 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là 50-65 tuổi. Lefebvre trên 100 bệnh nhân, tuổi trung bình là 56,3; nhỏ nhất là 37 và cao lớn nhất là 70 tuổi [10]. Kuo P trên 16248 BN UTHH gặp nhóm 18-54 tuổi (24,3%), nhóm 55-64 (31,7%), nhóm 65-74 (27,2%); nhóm 75-84 (14,1%), trên 85 tuổi (2,8%) [80]. Juliana Portas [81] trên 33 BN đã có nhóm tuổi ≤ 60 chiếm 48%, và > 60 tuổi chiếm 51,5%. Pichit Sittitrai [82] trên 18 BN UTHH ở giai đoạn IVb, có đáp ứng để có thể phẫu thuật thì có tuổi trung bình là 59,5 và nhóm không có đáp ứng nên không phẫu thuật được là 62,3%. Takeshi (2016) đã gặp tuổi < 70 (62,3%), > 70 (37,7%) [12]. Park Y.M (2018): trên 35BN UTHH được HCBTT và phẫu thuật với Robotic đường miệng với tuổi trung bình 66,9; nhỏ nhất 45; cao nhất còn phẫu thuật là 88 tuổi [83]. Oueslati trên 271 BN (1977-2002-Tunisie) [84] có tuổi trung bình là 56. Han MW (2012) [85] trên 97BN HCBTT (TCF) có tuổi trung bình 61,2; thấp nhất 28, cao nhất 80 tuổi. Ngô Thanh Tùng [16] trên 60 BN nhiều nhất là 40-59 tuổi (76,7%), trẻ nhất 32 tuổi.

Như vậy, ung thư hạ họng, tuổi nhiều từ trên 40 tuổi, tăng cao ở trên 50 đến 60 tuổi, và giảm trên 65 tuổi. Nhưng gần đây, xu hướng tuổi mắc ngày càng cao hơn trên 65-70 tuổi [1],[81].

b. Về giới tính:

Do lựa chọn BN UTHH ở T3-4 (M0), trong thời điểm nghiên cứu đã không có một bệnh nhân nữ nào phù hợp để được đưa vào nghiên cứu và tất cả 41 BN đều là nam giới.

Ngô Thanh Tùng [16] trên 60 BN, nam giới chiếm 96,7%. Lefebvre, trên 100 BN có 94% nam giới, chỉ có 6% nữ giới [49]. Kuo P tổng kết trên 16248 BN [80] có 78,8% nam; còn lại 21,2% nữ. Takeshi (2016) đã gặp tuổi < Nam (86,2%), nữ (13,8%) [12]. Năm 2018 của Park Y.M, trên 35 BN 100% là nam giới [83]. Morgan [86] trên 395 BN UTHHTQ có 96% là nam giới. Oueslati [84] trên 271 (1977-2002) có tỷ lệ 1,2 nam /1 nữ. Han MW (2012) [85], trên 97 BN với phác đồ TCF đã có 89 BN nam giới (91,6%), nữ có 8,4%.

Các nghiên cứu có các tỷ lệ nam giới mắc là nhiều hơn nữ giới, dao động từ 80-95%, nữ giới chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ.

c. Một số yếu tố nguy cơ

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Nhóm hút thuốc lá, thuốc láo và uống rượu bia chiếm tỉ lệ cao 51,2% (Biểu đồ 2). Lefebvre [49] nhấn mạnh đến nền kinh tế và giáo dục thấp - chưa phát triển, đặc biệt ở những người thợ làm việc trong ngành nông nghiệp kim loại, nghiện thuốc lá và rượu hay có các bệnh lý mạn tính vùng họng thanh quản, trào ngược dạ dày - họng thì tỷ lệ lại càng tăng cao hơn. Nghiên cứu của Morgan Fu và cs [86] ở Đài loan, trên 395 BN UTHH đã có 88% nghiện thuốc lá, 73% nghiện rượu, và 51% nghiện trầu cau. Đây là một yếu tố nguy cơ đặc biệt của vùng Á Đông, ăn và nghiện trầu cau. Nguyễn Văn Ước thấy có liên quan đến thuốc lá và rượu 72,7%; hội chứng trào ngược 15%; chỉ có 3,3% không rõ yếu tố nguy cơ [43]. Ngô Thanh Tùng [16] thấy hút thuốc lá trên 10 năm có 90%, uống rượu 90%, nghiện cả thuốc lá và rượu là 85%. Trần Bảo Ngọc [74] trên 115 BN ung thư đầu cổ (có 30 BN UTHH) vừa hút thuốc vừa uống rượu có 58,3%. Đàm Trọng Nghĩa trên 41 bệnh nhân [45] thấy nghiện cả thuốc lá và rượu chiếm 65,8%.

Xu hướng nghiện thuốc lá ở nữ giới cũng ngày càng nhiều, Lefebvre đã kết luận: rượu vẫn là yếu tố nguy cơ cơ bản của ung thư biểu mô tế bào vảy ở vùng đầu cổ và đường hô hấp - đường tiêu hóa trên. Tác giả đã thông kê được trên 339 BN UTHH, uống trung bình 138 gram rượu mỗi ngày (dao động 40-540 gram), như vậy cho tới trước khi bị ung thư hạ họng một người bệnh đã uống 1654 kg rượu (trung bình là 55-6074 kg), còn hút trung bình 24 gram thuốc lá mỗi ngày (tỷ lệ dao động từ 39-60 gram). Như vậy trước khi bị ung thư hạ họng thì người bệnh đã hút 371 kg thuốc lá [49].

Rượu và thuốc lá đã tác động làm thay đổi chuyển hóa, biến đổi tế bào dễ bị các tác nhân virus xâm nhập và tác động vào ADN nhân tế bào. Một số tác nhân nguy cơ khác ở ung thư vùng hạ họng - thanh quản còn phải kể đến là thiếu vitamin, các chất vi lượng (đặc biệt là Sắt - hội chứng Plumer - Vinson, Kelly - Patterson). Rồi nhóm người làm việc trong môi trường công nghiệp hóa chất, đặc biệt là dệt nhuộm hay công nghiệp hóa chất khác [49]. Và hiện nay là hội chứng trào ngược dạ dày - họng [43], [83], [84].

4.1.1.2. Lý do vào viện

- **Lý do vào viện**

Bảng 3.1 cho thấy: tất cả các bệnh nhân đến khám và vào viện đều xuất hiện các rối loạn về nuốt - triệu chứng của khối u hạ họng. Lê Minh Kỳ và Phan Đức Chính [39] đã có lý do vào viện khạc máu chiếm 55,17%; và có khàn giọng là 17,24%; và khó thở có 10,34% và hạch cổ to cũng có 6,9%. Nguyễn Như Ước [43] cũng đồng quan điểm với nghiên cứu của chúng tôi là có rối loạn nuốt của hạ họng kèm với khàn tiếng có 23%, với khó thở thanh quản chiếm 21,3%; đi kèm với hạch cổ to có 9,8%; nuốt đau lan lên tai cũng có 8,2%. Ngô Thanh Tùng [16] thì vào viện đã có hạch cổ là 26,7%; khàn tiếng có 10% và khó thở thanh quản đã có 8,3%.

Như vậy, ngoài các rối loạn về nuốt rồi khạc máu, khàn giọng, khó thở và hạch cổ to là biểu hiện các khối u đã lan rộng ra ngoài hạ họng để vào

thanh quản hay đã ra ngoài cả vùng hạ họng thanh quản, thời điểm này vào viện đã là giai đoạn muộn.

- **Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên khi vào viện**

Biểu đồ 3.3, cho thấy bệnh nhân đến khám và điều trị trong 6 tháng đầu chiếm 95,3% (< 3 tháng 48,8%; từ 3 - 6 có 46,5%), sau 6 tháng chỉ có 4 BN (7,3%). Nguyễn Quốc Dũng tổng kết 57BN UTHH có 8,1% vào viện trước 1 tháng; 38,7% từ 1 đến 3 tháng; 40,1% từ 3-6 tháng và 12,9% trên 6 tháng [40]. Các số liệu đã cho thấy: tỷ lệ vào viện 6 tháng đầu chiếm chủ yếu, dao động từ 70-90%.

4.1.1.3. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.2 cho thấy nuốt đau, đau lan lên tai chiếm đến 90,2% với $CI_{(95\%)}$ có thể gặp từ 80,9% đến 99,5%; nuốt vướng 70,8%; nuốt khó 24,4%; khạc ra nhầy máu 48,8%. Có khoảng 6% nói giọng ngậm hạt thị với $CI_{(95\%)}$ dao động từ 3,6% đến 25,6%. Nguyễn Như Ước [44] có nuốt vướng đơn thuần gặp 22,2%; nuốt vướng đi kèm với nuốt đau 35,6%; kèm khàn tiếng 26,7%; đi kèm khó thở thanh quản 8,9%. Ngô Thanh Tùng [16] thì nuốt vướng đơn thuần 61,3%; đau họng và nuốt đau có 60%; đau lan lên tai có 40%; khàn tiếng có 46% và khó thở thanh quản đã có 13,3%.

Như vậy về triệu chứng cơ năng của hạ họng đã được khởi phát là các rối loạn về nuốt, và sau đó mới đến các rối loạn giọng của thanh quản.

4.1.1.4. Vị trí xuất phát điểm của khối u

Bảng 3.3, đã cho thấy khối u xuất phát chủ yếu ở xoang lê chiếm 85,4%; thành sau hạ họng và mặt sau nhân phễu cùng có 3 BN chiếm 7,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Tác giả Trần Hữu Tước và Trần Hữu Tuân [27] (1955-1975), trên 126 BN UTHHTQ, chỉ có 3/126 BN còn khu trú trong hạ họng (2,2%) và 123/126 BN đã lan vào thanh quản và vùng lân cận (97,8%) và xuất phát từ xoang lê 85/126 BN chiếm 67,4%; từ vùng rìa gianh giới họng - thanh quản có 18/126 BN chiếm 14,2%; từ vùng sau nhân phễu có 6/126 BN chiếm 4,7%; từ thành

sau hạ họng có 5/126 chiếm 3,9%; còn lại 12/126 BN không xác định được rõ vị trí xuất phát của khối u (9,8%). Takeshi [12] gặp xuất phát từ xoang lê chiếm 86%; mặt sau nhân phễu có 11,6% và thành sau hạ họng có 2,4%. Nguyễn Đình Phúc [36] trên 61 BN UTHHTQ (2000-2004) có xuất phát từ xoang lê chiếm 75,4%; mặt sau nhân phễu có 19,7% và thành sau hạ họng có 4,9%. Nguyễn Quốc Dũng có 91,9% xuất phát từ xoang lê và 6,5% từ mặt sau nhân phễu và 1,6% ở thành sau hạ họng [40]. Park Y.M (2018) [83]: có xuất phát từ xoang lê 60%, thành sau hạ họng 40%, không có từ mặt sau nhân phễu. Nghiên cứu của trung tâm điều trị ung thư nổi tiếng của Pháp và Châu Âu - Oscar Lambret (thành phố Lille- Pháp) đã có tỷ lệ sau: ung thư xuất phát từ xoang lê chiếm 83%, sau nhân phễu chiếm 9%, còn thành sau họng là 8% [49].

Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy ung thư hạ họng xuất phát chủ yếu từ xoang lê dao động khá rộng từ 65 đến 85%. Trong một số nghiên cứu ở nước Anh cho tỷ lệ khối u xuất phát từ mặt sau nhân phễu cao hơn – chiếm khoảng 1/3 các ung thư hạ họng [4],[49].

4.1.1.5. Hình thái tổn thương

Qua biểu đồ 3.4, đã cho thấy thể sùi là tổn thương cơ bản của UTHH (100%). Thể sùi đi kèm với loét và hoại tử 9,8%; đi kèm thâm nhiễm 4,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Một nghiên cứu ở thập kỷ 80 chỉ thấy thể loét thâm nhiễm gặp nhiều hơn thể sùi: Pinel (1982) thể loét thâm nhiễm chiếm 88%, theo Andre thì chỉ có 5% là thể sùi [49]. Phạm Văn Hữu [42] gặp thể sùi 94%, và loét thâm nhiễm cùng có 1/33 BN. Nguyễn Như Ước [43], thể loét thâm nhiễm chỉ có 1 bệnh nhân (1,6%); có 65,6% ở thể sùi đơn thuần, nhưng kèm loét 21,3% và thể hỗn hợp sùi loét hoại tử là 11,5%. Ngô Thanh Tùng [16] thể sùi chiếm 80%; sùi kèm loét có 15%; thâm nhiễm có 3,3%; loét đơn thuần có 1,7%.

Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy hình thái tổn thương sùi vẫn là chủ yếu trong ung thư hạ họng, và loét thâm nhiễm sẽ đi kèm và có cả hoại tử xuất hiện trên thể hỗn hợp.

4.1.1.6. *Tổn thương lan tràn theo phân vùng giải phẫu*

Trong bảng 3.4 cho thấy: trên 41BN được lựa chọn điều trị hóa chất ở giai đoạn T3-4 thì chỉ có 2/41 BN khối u còn khu trú ở xoang lê có đường kính khá lớn trên 4 cm; lan rộng hạ họng và thanh quản chiếm 43,9%; lan tràn ra ngoài vùng hạ họng và thanh quản là 51,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Lefebvre trên 652 BN UTHH [49] thì ung thư xoang lê đã có tỷ lệ lan rộng vào thanh quản 76%, thực quản và sau nhân phổi 20%, lan lên họng miệng 14%, và vùng trước cổ có tới 10%. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu 1996, cũng do Lefebvre chủ trì, với phác đồ CF cho 100 BN UTHH, đã có 78% khối u ở xoang lê. Vùng sau nhân phổi thì lại có xu hướng lan đến cơ nhân phổi sau, sụn phổi, và đáy xoang lê và xuống miệng thực quản. Thành sau hạ họng: về đại thể thường thâm nhiễm và loét, xu hướng lan vào khoảng sau họng, xuống thực quản, đốt sống cổ [64]. Nguyễn Đình Phúc [36] khối u còn khu trú ở hạ họng chỉ có 13,1%; và có 86,9% đã lan rộng ra ngoài vùng hạ họng thanh quản. Nghiên cứu của chúng tôi đã gặp chủ yếu tổn thương từ xoang lê và xu hướng lan rộng vào thanh quản vẫn là nhiều hơn cả 95%, rồi từ thanh quản khối u lại tiếp tục lan rộng ra ngoài vùng hạ họng thanh quản

4.1.1.7. *Tổn thương vùng rìa - bờ thành thanh quản*

Bảng 3.5 cho thấy tổn thương vùng rìa- bờ thành thanh quản gặp nhiều là nếp phổi thanh thiệt (65,8%); nếp họng thanh thiệt có 29,3%; sụn phổi có 63,4%; vùng liên phổi có 34,1%; với độ tin cậy $CI_{(95\%)}$ thì vùng nếp có thể gặp từ 51% đến 80,6% và phá hủy sụn giáp có thể từ 0,6% đến 19%. Lefebvre thấy tổn thương ở nếp phổi thanh thiệt là 22%[49], Lê Minh Kỳ [39] đã có 48,3% xâm lấn qua nếp họng thanh thiệt và 17,2% xâm lấn thanh môn. Nguyễn Như Ước [43], có 85,3% tổn thương vùng bờ thành thanh quản tương đồng với tỷ lệ của chúng tôi.

4.1.1.8. Tổn thương lan vào nội thanh quản và vận động của thanh quản

Bảng tổng hợp 3.5: Khối u hạ họng lan vào nội thanh quản làm tổn thương bằng thanh thất nhiều hơn thanh môn và hạ thanh môn (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$). Cố định vận động thanh quản có 80,5%; giảm vận động thanh quản 9,8%. Có 6/41 BN (14,6%) vào viện đã có khó thở thanh quản độ I và II, đã phải mở khí quản trước khi soi treo sinh thiết khối u với $CI_{(95\%)}$ từ 3,6% đến 25,6%. Năm 2018 Park Y.M đã gặp 30% lan tràn vùng rìa bờ thành thanh quản [83]. Nguyễn Hữu Ước [43] đã có 54,1% lan lên sụn thanh thiệt; 9,8% lan vào tiền đình thanh quản; 39,3% lan bằng thanh thất và 55,7% lan đến khoảng cạnh thanh môn, và lan dây thanh và mép trước có 29,6%; lan hạ thanh môn có 19,7%; lan sụn phễu có 45,9%; lan sụn nhẫn có 9,9%. Các nghiên cứu đã cho có tỷ lệ tương đương.

4.1.1.9. Tổn thương lan tràn ra ngoài hạ họng thanh quản

Bảng 3.6 cho thấy các tổn thương lan tràn ra ngoài hạ họng và thanh quản đã cho thấy gặp ở hầu hết các vùng giải phẫu xung quanh hạ họng và chiếm 51,3%. Lan tràn miệng thực quản có 9/41 BN (22%) với $CI_{(95\%)}$ từ 9% đến 34,9%. Có 1 BN lan ra miệng thực quản đồng thời thâm nhiễm cả phần mềm trước cột sống cổ. Trên 41 BN nghiên cứu không gặp tổn thương lan vào bó mạch cảnh, xương cột sống hay khí quản và tuyến giáp. Trần Hữu Tước chỉ có 3/126 BN khối u còn khi trú ở hạ họng và còn lại 123/126 trường hợp đã lan rộng vào thanh quản và ra vùng lân cận [27]. Nguyễn Hữu Ước [44] đã có 13,2% khối u xâm lấn miệng thực quản và 1,6% xâm lấn khí quản và lan lên đáy lưỡi 6,6%; khoang trước móng giáp thanh thiệt 8,2%. Lefebvre trên 652 BN UTHH [49] thì ung thư xoang lê chiếm 83% và từ đây sẽ lan rộng vào thanh quản 76%, thực quản và sau nhẫn phễu 20%, lan lên họng miệng 14%, và vùng trước cổ có tới 10%. Còn tổn thương ở mặt sau nhẫn phễu chiếm 9%, và hướng lan từ đây vào xoang lê nhiều nhất có đến 89%, vào thanh quản có 62%, xuống thực quản cổ chỉ có 5%, tổn thương ở thành sau hạ họng

chỉ chiếm 8%, hướng lan tràn từ đây lan vào xoang lê 77%, lan xuống thực quản cổ 36%, và lên họng miệng 21%.

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.2.1. Đặc điểm tổn thương trên chụp CLVT.

Bảng 3.7, trên CLVT cho thấy mờ đậm tăng tỷ trọng (trước tiêm cản quang thường dao động ở 35-40 HU, tăng ngấm thuốc cản quang sau tiêm lên tới 65- 75 HU), mất gianh giới vùng bờ khối mờ ($CI_{(95\%)}$ từ 88,5% đến 100%, vùng mờ trung tâm có mật độ không đồng đều, hay tiêu hủy sụn giáp và thâm nhiễm mờ khoảng phần mềm trước cột sống cổ. Nguyễn Hữu Ước [43] thấy trên CLVT các tổn thương lan rộng và xâm lấn thượng thanh môn 54,1%; thanh môn 29,5%; hạ thanh môn 19,7%; sụn phễu 67,2%; nếp phễu thanh thiệt 78,7%. Trên 60 UTHHTQ, Ngô Thanh Tùng đã so sánh CLVT với lâm sàng để đánh giá BN ở giai đoạn không mổ được thì lâm sàng và nội soi đánh giá được 58,3%; trong khi CLVT là 41,7%. Đàm Trọng Nghĩa trên chẩn đoán hình ảnh đã đo được khối tổn thương có đường kính lớn nhất là 100 mm, nhỏ nhất là 12mm (chỉ số khách quan đánh giá đáp ứng sau điều trị), kích thước trung bình của khối tổn thương là $32,8 \pm 15,8$ mm[45].

Lefebvre [49] nhấn mạnh cho lợi thế của CTscan và MRI sẽ đánh giá được các tổn thương của khoang cạnh thanh môn, khoang móng giáp thanh thiệt, trong nội thanh quản, hạch cổ và các di căn xa. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã kết hợp với nội soi trên lâm sàng, chụp CTscan và Pan Endoscopy để phối hợp đánh giá lan tràn tổn thương, xác định chẩn đoán giai đoạn TNM trước và sau khi truyền hóa chất. Nghiên cứu của Peter Zbaren [87] sử dụng cả CTscan, MRI, lâm sàng, nội soi, mô bệnh học để đánh giá sự chính xác chẩn đoán giai đoạn của từng phương pháp, đã cho thấy: Chẩn đoán sai của nội soi 16%, cả hai CTscan và MRI cũng bị lệch 36%. Độ nhạy của MRI là 97%, so với 68% của CTscan để chẩn đoán phá hủy sụn giáp (48%), nhưng độ đặc hiệu của MRI thì lại kém CTscan (62% so với 84%). Tác giả kết luận cần phải kết hợp cả lâm sàng và CTscan, MRI trong chẩn đoán tổn thương ung thư hạ họng. Tác giả

Wichmann G cũng đã cho thấy giá trị của CTscan trong đánh giá thể tích u nguyên phát, hạch cổ (+), cả trước và sau điều trị nếu còn tàn dư khối u [88].

Trong nghiên cứu của chúng tôi CLVT đã có giá trị đánh giá trước mổ, và khi kết thúc ba đợt hóa chất, để có thêm chẩn đoán xác định mức độ thuyên giảm khối u và cùng với lâm sàng, nội soi để đưa ra chỉ định và phương pháp mổ thích hợp.

4.1.2.2. Đặc điểm tổn thương hạch cổ trên siêu âm

Bảng 3.8 cho thấy: gặp chủ yếu tổn thương giảm âm 25/41BN chiếm 97,6%; mất rốn hạch có 16/41BN chiếm 38,9% (CI_(95%) từ 24,6% đến 53,4%). Tổn thương hoại tử trung tâm hạch cũng có 24,4% (CI_(95%) có thể gặp tới 37,5%). Dấu hiệu vôi xơ hóa gặp ít chỉ 1 BN. Nguyễn Hữu Ước [43] thấy hạch cổ to 50,8% trong đó N1 chiếm 58,1%; N2 (38,7%); N3 có 1 bệnh nhân. Park Y.M gặp 71,3% có hạch cổ to, và 30% phá vỡ vỏ hạch [83].

4.1.2.3. Kết quả chẩn đoán độ Grade mô bệnh học

Bảng 3.9 mô học phân độ 2 và 3 lần lượt là 46,4% và 51,2% chỉ gặp độ 4 có 1 BN và không có phân độ 1. Lê Minh Kỳ [39] đã có 10,3% ở độ mô học 1; 62,1% độ 2 và 27% ở độ 3. Ngô Thanh Tùng [16] phân loại theo biệt hóa cao là 18,3%; biệt hóa vừa 65% và biệt hóa kém là 16,7%. Nguyễn Hữu Ước [43] phân loại UTBMV truyền thống, có 3/61BN thuộc các type mụn cóc, tế bào đáy, và dạng vảy nhú đặc biệt. Park Y.M có 100% là SCC [83], Xue Yina Dena [89] kết hợp lâm sàng và CT đã xác định được tổn thương sau: xoang lê 76%, thành sau hạ họng 21,5% và 1,5% ở mặt sau nhãn phễu.

4.1.2.4. Kết hợp nội soi và chẩn đoán hình ảnh xác định tổn thương

Pichit Sittirai P [82] trên 32 BN không thể mổ được ở giai đoạn T3-T4 nhưng có hạch cổ ở N2 và N3, dưới chẩn đoán lâm sàng, nội soi, chẩn đoán hình ảnh đã phát hiện các tổn thương sau: 9 BN bị xâm lấn cân trước cột sống cổ, 17BN có tổn thương bao quanh động mạch cảnh, 5 BN vừa có tổn thương xâm lấn cân trước đốt sống cổ và vừa bao quanh động mạch cảnh, và 1BN có hạch trung thất (32/32 BN). Wichmann G [88] sử dụng nội soi đánh giá bề

mặt u thuyên giảm, kết hợp sử dụng CT scan - tính thể tích của u và hạch cổ: để so sánh trước và sau 1 chu kỳ HC, tác giả đã có 32/54 BN có kết quả dự báo đáp ứng sớm tốt sau chỉ 1 chu kỳ HC và BN được nhận xạ trị để bảo tồn thanh quản. Bhagyashree Jaipuria và cs (2018) so sánh chẩn đoán MBH với CLVT (có tăng cường độ tương phản contrast - enhanced) trong chẩn đoán phá hủy sụn thanh quản. Với CLVT chẩn đoán chính xác đạt 73,9%; giá trị tiên đoán dương tính đạt 76,5%; giá trị tiên đoán âm tính đạt 66,7%. Tác giả có kết luận sau: CLVT là phương pháp CDHA chính xác, không xâm lấn, có độ nhạy cao, cho dù độ đặc hiệu thấp hơn do có dương tính giả. Nhưng CLVT vẫn rất hữu ích khi có xác định thâm nhiễm các sụn để giúp cho chỉ định phẫu thuật [90]. Franz J Wippold II [91], đã tập hợp các đặc điểm tổn thương của nhiều tác giả và nhấn mạnh đến 3 chỉ định trên CLVT: độ mờ của tổn thương liên quan đến các cấu trúc HH - TQ, lan rộng vào sâu xung quanh HHTQ, và hạch cổ to. Mancuso và cs (1981) nhấn mạnh đến lát cắt 5-3mm, làm nghiệm pháp Valsalva. Cần phải tiêm thuốc cản quang (Reede và cs năm 1982). Phải đánh giá cẩn thận với tỷ lệ cao của UT thứ 2 trên trục tiêu hóa – hô hấp trên (Bundrick và Cho 1983, Gluckman và cs 1980, McGuirt 1982). Xoang lê bị di căn hạch cổ nhiều (Kirchner 1977, Larson 1974). Xu hướng xuất phát ở thành trong xoang lê (thành giữa - medial wall) Carbajal và cs (1961): dễ lan vào tiền đình thanh quản, sụn nhẫn phễu, còn thành ngoài dễ phá hủy sụn giáp và lan rộng lên trên. Khi đã phá hủy sụn giáp thì sẽ xâm lấn phần mềm và da cổ (Kirchner 1977, Olofsson và Van Nostrand 1973, Tucker 1974). Ogura và Heeneman lại nhấn mạnh đến nón đàn hồi nhẫn giáp khi đã bị lan đến thì sẽ rất khó được đánh giá trên lâm sàng và phải cắt bỏ bán phần thanh quản kèm theo hạ họng. Gamsu 1990 lại nhấn mạnh đến độ dày thâm nhiễm tiềm ẩn sự lan tràn vào nếp phễu thanh thiệt, vào khoang trước thanh thiệt. Davis và cs (1990), Mancuso và Hanafée (1985) đã nhấn mạnh đến dày thâm nhiễm ở

thành sau hạ họng và thường lan tràn hạch sau họng sớm, cũng như lan dọc theo đường giữa để xuống cơ nhẫn họng [91]. Trong các nghiên cứu trên, đều nhấn mạnh đến giá trị của nội soi phóng đại và đặc biệt là Pan Endoscopy, chụp cắt lớp vi tính, MRI, siêu âm hạch vùng cổ để đánh giá tổn thương, sau khi đã có kết quả của mô bệnh học để có chẩn đoán xác định giai đoạn pTNM trước và sau khi kết thúc 3 đợt truyền hóa chất và đánh giá đáp ứng mới chính xác. Để có thể đưa ra chiến lược bảo tồn thanh quản bằng hóa xạ trị, bằng mổ bảo tồn, hay phải hy sinh thanh quản trong phẫu thuật triệt căn.

4.1.3. Chẩn đoán giai đoạn trước điều trị hóa chất

4.1.3.1. Chẩn đoán khối u (pT)

Bảng 3.11, T3 chiếm 68,3%; T4a chiếm 31,7%; Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Ngô Thanh Tùng [16] T3 có 25%; T4a 46,7%; T4b chiếm 18,3% (còn lại 10% ở T1 và T2). Kuo P đã cho thấy phân độ T1 có 12,5%; T2 có 31,6%; T3 có 26,4% và T4 có 29,2% [80]. Takeshi [12] gặp T3 (16,1%) T4(37,2%).

Các nghiên cứu đều cho kết quả là UTHH đến khi phát hiện và điều trị được chẩn đoán ở T3,4 đều chiếm trên 65% -70%.

4.1.3.2. Chẩn đoán hạch cổ (pN0)

Hạch cổ to phát hiện trên lâm sàng có 22/41 (53,6%), trên CLVT và siêu âm có 25/41 (61%). Bảng 3.12 phân loại chủ yếu ở giai đoạn N1 và N2a, N2b; một tỷ lệ thấp gặp 2 BN ở N2c và 1 BN ở N3. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Lê Minh Kỳ [39] đã có N(+) là 49,3% (N1 là 27,6% và N2 có 20,7%). Nguyễn Hữu Ước [43] 61 BN có N(-) chiếm 53,2% và hạch nhóm III gặp nhiều hơn cả có 32,3% sau đó là giảm dần ở nhóm II, I. Ngô Thanh Tùng [16] có 28,3% N0, và 72,7% (+) trong đó N1 là 16,7%, N2 là 36,7, N3 là 18,3%.

Trên 16248 bệnh nhân, Kuo P [80] thấy phân độ N0 có 30,9% N(+) chiếm 69,1%; trong đó N1 có 20,3%; N2 có 39,5%; N3 có 9,4%. Như vậy, phần lớn

các nghiên cứu đều gặp hạch cổ to với một tỷ lệ khá cao dao động trong khoảng 50-70%. Takeshi [12] gặp N0 là 23%, N1 (9,7%) N2 (58,1%) N3(6%).

4.1.3.3. Chẩn đoán giai đoạn (S)

Bảng 3.13, kết hợp phân loại khối u và hạch, trong 41 BN đã gặp chủ yếu ở giai đoạn III có 17/41 BN chiếm 41,5%, ở giai đoạn IVa có 23/41 BN (56,1%), có 01 BN đã được phân loại vào giai đoạn IVb (2,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Đàm Trọng Nghĩa trên 41 UTHH giai đoạn muộn chỉ có 2/41BN BN ở T3; còn lại 39/41BN là T4[45]. Lefebvre đã có SIII 59%; SIV là 34%; và có 7% ở SII [49]. Các kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác, và cũng nhận xét thấy phần lớn ung thư hạ họng vẫn được chẩn đoán và điều trị muộn ở SIII- IV có trên 70%.

4.2. Đánh giá đáp ứng và một số độc tính của phác đồ hỗ trợ trước TCF cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III – IV (M0) trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị.

4.2.1. Đánh giá đáp ứng sau 3 chu kỳ HCBTT phác đồ TCF.

4.2.1.1. .Đánh giá đáp ứng theo chủ quan

Bảng 3.14. Người bệnh cảm thấy các dấu hiệu khó chịu thuyên giảm đỡ và có khi hết ngay từ những chu kỳ đầu của HCBTT. Và tiếp tục tốt lên ở các chu kỳ tiếp theo. Tuy nhiên, có 3/41BN có cảm giác nặng lên ở chu kỳ 3: nuốt đau (2/3BN), khạc đờm lẫn máu (2/3BN), nuốt khó (3/3BN), nuốt vướng (1/3BN) và chính là 3 BN nằm trong nhóm không đáp ứng sau 3 chu kỳ HCBTT.

a. Đánh giá đáp ứng chủ quan về rối loạn nuốt.

+ *Nuốt đau*: Có 37/41BN (90,2%) có triệu chứng nuốt đau và là dấu hiệu thuyên giảm sớm nhất sau kết thúc đợt hóa chất 1: trong đó hết đau ở 3/37 BN (8,1%), giảm đỡ nhiều ở 34/37 BN (92%). Sau đợt hóa chất thứ 2 đã có tới 23/37BN hết đau họng (62,2%), và đỡ 14/37BN (37,2%). Sau 3 đợt hóa chất hết đau đạt tới 32/37BN (86,5%). Nhưng trên 6 BN tiến triển không đáp ứng thì đã có 2/37BN không thuyên giảm mà đau tăng lên (2,3%). Sự thuyên

giảm triệu chứng nuốt đau sau điều trị hóa chất: giữa HC1 và HC2; giữa HC1 và HC3 có ý nghĩa thống kê với $P_{1-2}<0,01$, $P_{1-3}<0,01$.

+ *Nuốt vướng*: Có 29/41BN có triệu chứng nuốt vướng (70,8%). Ngay từ HC đợt 1 dấu hiệu nuốt vướng giảm 100% các trường hợp tuy không có bệnh nhân nào hết hẳn. Hết 3 đợt HC không còn nuốt vướng có 15/29 bệnh nhân (51,7%). Chỉ có 1 trường hợp có xu hướng nặng lên (đối chiếu với sự đáp ứng nằm trong số 6 bệnh nhân không có đáp ứng hóa chất). Sự thuyên giảm triệu chứng nuốt vướng sau điều trị hóa chất: giữa HC1 và HC3 có ý nghĩa thống kê với $P_{1-3}<0,01$.

+ *Nuốt khó*: có 10/41BN, dấu hiệu phản ánh sự bí tắc của đường nuốt đã khá nhiều do khối u lan tràn vào miệng thực quản.

Nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc [74] các rối loạn nuốt giảm từ $65,2\pm 17,8$ ban đầu xuống còn $25,8\pm 23,6$ sau HCBTT và $32,3\pm 32,0$ sau hóa xạ trị đồng thời. Đàm Trọng Nghĩa [45] cho thấy: cảm giác đau, nuốt, vấn đề cảm nhận (khứu giác và vị giác), vấn đề nói, vấn đề giao tiếp, ho, có sự giảm tỷ lệ rõ rệt với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Lê Minh kỳ và Phan Đức Chính [39] đã cho thấy đáp ứng chủ quan tăng dần lên sau từng đợt điều trị. Triệu chứng chủ quan không thay đổi chỉ gặp ở 1 BN và không có tiến triển nặng lên.

b. Đánh giá đáp ứng chủ quan về rối loạn ở thanh quản.

+ *Ho khạc đờm lẫn máu*: có 36,6%, sau đợt HC đầu tiên có 75% hết hẳn triệu chứng, 5/20BN thuyên giảm, đáp ứng đạt đến 100% ngay đợt hóa chất đầu tiên. Sau đợt HC 2 cả 20 /41 BN đều không còn dấu hiệu này. Nhưng sang đợt hóa chất thứ 3 thì lại có 2 BN xuất hiện ho khạc máu trở lại và nặng lên ở chính 2BN không có đáp ứng sau 3 chu kỳ. Chứng tỏ dấu hiệu phụ thuộc vào tổn thương loét sùi, giả mạc ở tổn thương hạ họng. Và chính các bệnh nhân không đáp ứng điều trị đã xuất hiện dấu hiệu trở lại.

+ *Ho khan thường*: có 15/41BN Trong 3 đợt hóa chất dấu hiệu thông thường này sẽ dần dần ở HC1 và HC2; giữa HC1 và HC3 có ý nghĩa thống kê với $P_{1-2}<0,05$; $P_{1-3}<0,05$.

+ Khàn giọng: có 15 BN, thuyên giảm ở HC đợt 1. Sau 3 đợt HC có 12 BN hết hẳn, 3 BN thuyên giảm (100%). Sự thuyên giảm triệu chứng khàn giọng sau điều trị hóa chất: giữa HC1 và HC2 có ý nghĩa thống kê với $P_{1-3} < 0,01$.

+ Khàn giọng khi đi kèm với khó thở: có 6/41 BN thể hiện khối u lan tràn rộng thanh môn và hạ thanh môn. Cả 6 trường hợp đều mở khí quản. Trong quá trình điều trị HC, để theo dõi và đánh giá toàn diện các triệu chứng, dưới nội soi để đánh giá thể tích khối u trên các bệnh nhân đã mở khí quản và cùng với cảm giác chủ quan của người bệnh, dấu hiệu khó thở giảm dần sau 3 đợt HC.

Trong nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc, [74] với phác đồ TCF hóa chất hỗ trợ trước đã có đáp ứng 100% về các triệu chứng cơ năng sau HC BTT.

Trong nghiên cứu của Đàm Trọng Nghĩa [45] trên 41BN ung thư hạ họng - thanh quản với phác đồ HC BTT với TC, đã cho đáp ứng chủ quan qua thăm hỏi người bệnh (người bệnh cảm thấy giảm hoặc hết các triệu chứng) đạt tới 100% với đáp ứng hoàn toàn là 36,6%, và một phần là 63,4%.

Từ Thị Thanh Hương [15] cũng có kết luận là các triệu chứng cơ năng giảm dần sau mỗi đợt điều trị hóa chất, sau 3 đợt các triệu chứng khàn tiếng, nuốt vướng, nuốt sặc, nuốt đau, nuốt nghẹn, khó thở, khạc máu đã giảm 90%, trong đó có 25%-65% đã hết hoàn toàn. Không có xuất hiện thêm triệu chứng mới của bệnh và cũng không có nặng lên.

4.2.1.2.. Đánh giá đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECITS (WHO).

Chấp hành qui trình HCBTT: Trong NC đã thu thập được 53 bệnh nhân, trong quá trình điều trị có 6 BN đạt 2 chu kỳ, và 6 BN chỉ đạt 1 chu kỳ. Đề tài đã loại bỏ 12 BN trên và chỉ giữ lại 41 BN đủ tiêu chuẩn 3 chu kỳ HCBTT.

a. Đánh giá đáp ứng khách quan

Bảng 3.15 đã có 30/41 BN có đáp ứng toàn bộ chiếm 73,2% với $CI_{(95\%)}$ có thể đi đến 87%; còn 11/41 BN (26,8%) không có đáp ứng. Sự khác biệt của đáp ứng với không đáp ứng là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trong 30 BN có đáp ứng toàn bộ: đã có 5/41 BN đáp ứng hoàn toàn (12,2%) với

$CI_{(95\%)}$ có thể đạt tới 22,4% và còn lại là 25 BN có đáp ứng một phần ($CI_{(95\%)}$ đi từ 45% đến 76,2%). Trong 11BN không đáp ứng đã có 3BN vẫn tiến triển và cũng có 3BN xuất hiện ung thư thứ 2 ở thực quản cổ và ngực sau điều trị 3 chu kỳ ở tuần thứ 2, 3 ($CI_{(95\%)}$ có thể lên tới 15,4%). Với kết quả trên của chúng tôi là phù hợp với nhiều nghiên cứu của thế giới và của Việt nam.

Các thử nghiệm điều trị bảo tồn thanh quản thuộc thể hệ đầu tiên, là so sánh phương pháp điều trị thông thường (phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần và xạ trị sau phẫu thuật) với phương pháp thử nghiệm bao gồm hóa trị tấn công (IC) - hỗ trợ trước với cisplatin và 5- fluorouracil (CF=PF). Các thử nghiệm tiếp theo đã thêm Taxane vào phác đồ hóa trị hỗ trợ trước - tấn công (TPF=CPF), sau hóa trị hỗ trợ là xạ trị triệt để cho những người đáp ứng tốt (có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần), hoặc bằng phẫu thuật và xạ trị sau phẫu thuật ở những người đáp ứng kém (và cho cả những người không có thay đổi hoặc bệnh vẫn tiến triển) [64],[92].

Thử nghiệm lớn đầu tiên, của Tổ chức Nghiên cứu và điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC 24891) trên bệnh nhân ung thư hạ họng do Lefebvre JL chủ trì bắt đầu từ 1996, thực hiện trên 202 bệnh nhân, với phác đồ PF hỗ trợ trước, sau 2 chu kỳ nếu có đáp ứng sẽ truyền tiếp chu kỳ 3, tiếp theo là xạ trị cho các BN có đáp ứng lâm sàng, hoặc phẫu thuật nếu không có đáp ứng. Kết quả thật là khả quan với 54% có đáp ứng hoàn toàn ở khối u, 51% hạch cổ, tỷ lệ bảo tồn thanh quản đạt tới 58% nhưng cũng có 13% xuất hiện ung thư thứ 2 [62],[64].

Sử dụng thêm nhóm Taxane (Docetaxel hoặc Palitaxel) vào thành phác đồ TPF đã cải thiện đáng kể sự đáp ứng và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm [93]. Kết quả của nghiên cứu TAX 323 và 324 giai đoạn III, thời gian từ 21-5-1999 đến 3-12-2003, từ 55 trung tâm NC ở Hoa kỳ, Canada, Argentina, và Châu Âu trên 501 BN ung thư đầu cổ (trong đó có 42BN UTHH / 255 theo phác đồ TPF và 34 BN UTHH / 246 theo phác đồ PF (thời gian theo dõi 5 năm đến 1-12-

2008) tỷ lệ bảo tồn thanh quản là: 85/255 (33,3%) cho TPF và 42/246 (17,08%) cho PF. Tỷ lệ sống trung bình là 32 tháng cho TPF và 20 tháng cho PF. Chất lượng sống phải ăn sonde dạ dày có 3BN cho TPF và 8BN cho PF, phải mở khí quản 6BN cho TPF và 8BN cho PF [94],[95],[96]. Năm 2006, G. Calais, (GORTEC 2000–01), đã thực hiện một nghiên cứu trên 220 BN UTHH - TQ, WHO PS 0-1, tuổi 18-70. Tác giả so sánh trên 108 BN được HCBTT với phác đồ PF và 112 BN với phác đồ TPF đã cho ra một kết quả rất khả quan sau đáp ứng chung ở TPF là 82,8%; đáp ứng hoàn toàn là 60,6% cao hơn PF lần lượt là 60,8% và 46,7%. Tỷ lệ bảo tồn thanh quản ở nhóm TPF là 80%, còn PF chỉ có 57,6%. Theo dõi sau 10 năm: tỷ lệ bảo tồn thanh quản là 74% ở TPF so với 57,1% ở PF. Nhóm GORTEC kết luận: Theo dõi lâu dài xác nhận rằng HC BTT với TPF làm tăng khả năng bảo tồn thanh quản và không có rối loạn chức năng thanh quản tồn tại. Trong phương pháp bảo tồn thanh quản này bằng HC BTT phác đồ TPF nên được khuyến cáo, tiếp theo là xạ trị [97].

Thử nghiệm của nhóm Nghiên cứu bảo tồn Nội tạng Đức (DELOS-I) đã chứng minh tính khả thi của IC + RT dựa trên TP (carboplatin cộng với paclitaxel) trong LP với tỷ lệ khó nuốt muộn đáng khích lệ sau 3 năm [98]. Thử nghiệm ngẫu nhiên DELOS-II giai đoạn II (NCT00508664) sử dụng TPF-HCBTT sau đó xạ trị có hoặc không có cetuximab (nhánh A TPF; nhánh B TPF ± E) kết quả: (1) thêm cetuximab sẽ có thể tăng thêm tỷ lệ phản ứng vốn đã cao đối với TPF, và (2) nếu tỷ lệ đáp ứng tiềm năng cao hơn như vậy chuyển thành tỷ lệ bảo tồn thanh quản cao hơn [99],[100]. DELOS-II đã giới thiệu lần đầu tiên trong tài liệu về phương pháp cắt bỏ theo kinh nghiệm của độ co bề mặt khối u $\geq 30\%$, mức giảm được ước tính sau IC chu kỳ đầu tiên (cảm ứng ngắn) dựa trên đánh giá lại nội soi của bác sĩ phẫu thuật. Phương pháp đánh giá sớm đơn giản nhưng hiệu quả này bằng ống nội soi đã được phát triển theo kinh nghiệm vì bất kỳ phương pháp hình ảnh nào sau một chu kỳ vi mạch không cho thấy sự khác biệt đáng tin cậy khi phân tích các khối u thể tích thấp và lan rộng bề ngoài này.

Nghiên cứu của Han MW (2012) [85], Hàn quốc (1997-2006), trên 97 BN UTHH ở giai đoạn muộn (không thể điều trị) với phác đồ TPF bổ trợ trước, sau đó sẽ phẫu thuật và không phẫu thuật - hóa xạ trị đồng thời đã cho nhận định ở hai nhóm không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sót sau 3 năm (49,2% so với 50,5%; $p=0,77$). Susanne W (2019), đã tập hợp các nghiên cứu cơ bản về HCBTT đã đưa ra kết luận sau: Trên thực tế, TPF là tiêu chuẩn vàng cho HCBTT trong HNSCC, đặc biệt là trong bảo tồn thanh quản. HCBTT với docetaxel (T), cisplatin và 5-fluorouracil (TPF) vượt trội hơn PF về kiểm soát vùng và tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân HNSCC khi được tiêm trước khi xạ trị đơn thuần (TAX323) hoặc hóa xạ trị đồng thời với carboplatin (TAX324) [101].

Huguet F và cộng sự (2017) đã kết luận: HC BTT với phác đồ TPF, tiếp theo một hóa xạ trị tuần tự đang là một chiến lược bảo tồn thanh quản trong ung thư TQ-HH. Ưu thế của TPF đã làm giảm di căn xa, nhưng cũng có thể làm giảm sự dung nạp của hóa xạ trị tuần tự sau đó [102]. Poonam Joshi và cộng sự, nghiên cứu hồi cứu trên 80 BN UTHH và HH-TQ với phác đồ TPF đã có đáp ứng tổng thể là 58% (ĐUHT 5%, ĐUMP 53%), tỷ lệ bảo tồn thanh quản là 51% [103]. Năm 2014 Hernan LC [104] trên 53 BN với TPF đã có 84,9 % đáp ứng tổng thể; hoàn toàn 9,4% và một phần là 75,5%. Với Li ZD 2018 [105] là 88,4%; 9,6% và 78,8%. Với Shuzhou Liu (2018) đã khẳng định ưu thế của phác đồ TPF hơn hẳn PF [106]. Tác giả Caponigro và cộng sự (Miền Nam Ý- SICOG) trên 46 BN UTBM vảy đầu cổ (có 16 BN UTHH -TQ), với TPF bổ trợ trước đã cho kết quả đáp ứng toàn bộ là 46%; ĐUHT là 11%; ĐUMP 35%; 8% giữ nguyên và tiến triển [107]. Takeshi [12] trên 43BN UTHH với TPF đã có 72% đáp ứng và 28% không đáp ứng.

Vào năm 2016, trên thống kê 16248 BN của toàn nước Mỹ, tác giả Kuo P đã cho thấy tỷ lệ điều trị ung thư hạ họng ở Mỹ như sau: không điều trị có 13,2%; hóa trị đơn thuần chiếm 4,1%; xạ trị đơn thuần 18,3%; hóa xạ trị đồng thời chiếm cao nhất 48,2%; phẫu thuật đơn thuần có 4,6%; phẫu thuật kết hợp xạ trị có 7,3%; và phẫu thuật cộng với hóa xạ trị đồng thời có 4,1%. Tác giả

cho ra nhận xét rằng hóa trị đang có xu hướng gia tăng trong nhiều giai đoạn – thời điểm điều trị; 56,4% hóa trị kể cả đơn thuần và phối hợp. Trong số hóa trị thì hóa chất bổ trợ trước và tiếp theo xạ trị chiếm 22,1%; còn 77,9% là hóa xạ trị đồng thời. Nhóm tác giả đã có tổng kết về kết quả điều trị như sau: Tỷ lệ sống 5 năm chung (giai đoạn 1998-2006) cho tất cả là 26,6%; có kết hợp hóa trị là 31,8% cao hơn là xạ trị mà không kết hợp hóa trị (25,2%) ($p < 0,001$) [80].

Việt nam cũng đã có một số nghiên cứu sau: Lê Minh Kỳ và Phan Đức Chính[39] trên 29 BN UTHHTQ giai đoạn muộn III - IV (M0) được điều trị theo phác đồ TCF với 3 chu kỳ đã cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn có 7/29 BN chiếm 24,1%; và đáp ứng một phần 21/29 BN chiếm 72,5%; và không thuyên giảm chỉ có 3,4%. Ngô Thanh Tùng [16] trên 60 BN UTHHTQ giai đoạn muộn III IV (M0) phác đồ hóa xạ trị đồng thời đã có đáp ứng: đáp ứng hoàn toàn 36,7%; đáp ứng một phần là 61,6%; không đáp ứng 1,7% không có u tiến triển. Nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc [74] áp dụng phác đồ TCF tấn công 3 chu kỳ và tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) cho 115 BN ung thư đầu cổ trong đó có 30 BN ung thư hạ họng, đã cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 40,9 % và một phần là 47%; không thay đổi 12,1%; bệnh tiến triển 0%. Nghiên cứu ứng dụng HCBTT (phác đồ TC) phối hợp HXTĐT ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IV (M0) trên 41 BN. Trong nghiên cứu của Đàm Trọng Nghĩa trên 41 BN UTHH -TQ với phác đồ hóa trị trước với TC, đã cho đáp ứng hoàn toàn 2,4%; và một phần là 75,6%; tổn thương không thay đổi 22%, không có bệnh nhân tiến triển[17],[45].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỷ lệ đáp ứng tương đương với các tác giả khác ở trong và ngoài nước.

Nhưng trong 26% không có đáp ứng đã có thấy có 7,3 % xuất hiện ổ ung thư thứ 2 trong thời gian đang tuyến hóa chất. Đây cũng là một tiên lượng xấu của các loại ung thư biểu mô vảy hạ họng khi đã có tiến triển tại chỗ đến giai đoạn muộn [80].

b. Đánh giá đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pT

Bảng 3.16, đã có đáp ứng hoàn toàn ở T3 có 4/28BN, T4 có 1/13BN. Đáp ứng một phần T3 có 18/28BN, T4 có 7/13BN. Có 6 BN tiến triển, trong đó có 3 BN xuất hiện ổ ung thư thứ 2 (có 1 BN chuyển khối u nguyên phát từ T3 về T0 nhưng lại có ổ ung thư thứ 2 sau điều trị).

Bảng 3.17, so sánh phân độ pT trước và sau HCBTT của 30 bệnh nhân có đáp ứng: ở giai đoạn T3, T4 sau khi điều trị HC đã không còn BN nào ở T4, giảm về T3 còn 4BN. Trước HC không có T1 và T2, sau HC đã có 16 BN T2 và T1 có 5 BN, T0 có 5 BN.

Sự chuyển giảm T3, T4 về các phân đoạn T0, T1, T2, T3 là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Lê Minh Kỳ và Phan Đức Chính [39] sau 3 chu kỳ HCBTT của phác đồ TCF đã có 7/29 BN ĐUHT, và 20/29BN ĐUMP, chỉ có 1/29 BN không đáp ứng. Đây là một kết quả khá cao. Takeshi [12] trên 43 BNUTHH với TPF trong 72% có đáp ứng thì giai đoạn T3 có 4/7 BN đáp ứng (57,1%) và T4 có 12/16 BN đáp ứng (75%).

c. Đánh giá đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pN

Bảng 3.18 cho thấy trước HCBTT có 16 N0, sau hóa chất đã có 3 tiến triển có hạch N(+) còn 13 BN vẫn ổn định ở N0. Trên 25 BN N(+) đã có 10 BN có ĐUHT (về N0) và 6 BN có đáp ứng một phần, nhưng vẫn có 3 BN tiến triển tăng phân độ của (N+). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nhưng so sánh đáp ứng của hạch và khối u thì hạch có đáp ứng kém hơn.

Lê Minh Kỳ và Phan Đức Chính [39] với hạch cổ đã không có ĐUHT, với ĐUMP có 10/14 BN là một tỷ lệ khá cao sau 3 chu kỳ HCBTT của phác đồ TCF. Trong một báo cáo của Ngô Thanh Tùng [16] trên 60 bệnh nhân thì đáp ứng với hạch cổ hoàn toàn có 62,8%; đáp ứng một phần có 32,6%, không đáp ứng và tiến triển cùng có 1 bệnh nhân (2,3%). Takeshi [12] trên 43 BNUTHH với TPF cho thấy ở N0 có 1/10 BN tiến triển xuất hiện hạch sau HCBTT (chúng tôi có 3/13BN), và đáp ứng ở N1 (75%), N2 (62,2%), N3 (80%).

d. Đánh giá đáp ứng khách quan theo chẩn đoán pS

Bảng 3.20 ĐUHT đều có gặp ở SIII và IV, và cũng có tiên triển nặng hơn tại chỗ và xuất hiện ung thư nguyên phát thứ 2. So sánh đáp ứng cho thấy: SIII đạt được 82,3%(CI_(95%)đi từ 62,7% đến 100%); SIVa đạt được 65,2%(CI_(95%)đi từ 44,6%đến 85,8%). Tỷ lệ đáp ứng và không đáp ứng giữa SIII và SIV là khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Lê Minh Kỳ và Phan Đức Chính [39] đã có ĐUHT với SIII là 4/15 BN và SIV là 3/14 BN với ĐUMP SIII có 11/15 BN và SIV có 10/14 BN. Với SIV có 1/14 vẫn có tiên triển sau 3 chu kỳ HCBTT của phác đồ TCF. Tỷ lệ đáp ứng cao hơn của chúng tôi. Li ZD, Lu T(2018) Trên 52 BN UTHH giai đoạn SIII, SIV với 2 chu kỳ TPF đã có đáp ứng 46/52 BN (88,4%) trong đó có 5/46 BN đáp ứng hoàn toàn (10,8%) [105].

4.2.1.3. Đánh giá đáp ứng theo một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

a. Đánh giá đáp ứng theo khó thở thanh quản

Trong NC đã có 6/41 BN bị khó thở thanh quản ngay lần đầu vào viện khám, đã phải mở khí quản để soi và sinh thiết u. Các BN đều có đáp ứng thuyên giảm thể tích u ở 4/6 BN (66%). Trên 35 BN không khó thở đáp ứng đạt 71,4%, sự khác biệt của 2 nhóm này không có ý nghĩa thống kê.

Vourexakis và cs [108] trên 22 bệnh nhân ung thư xoang lê được điều trị ICT từ 1999-2008 ở Pháp, đã có 7% phải mở khí quản. Ngô Thanh Tùng trên 60 BN đã có 1BN tử vong do khó thở thanh quản

b. Đánh giá đáp ứng theo vận động của thanh quản

Bảng 3.22, tỷ lệ có đáp ứng ở các BN cố định thanh quản đạt được 69,7% với CI_(95%) có thể đi từ 53,4% đến 86%. Với các BN chỉ giảm vận động thanh quản đã đạt tới 75% đáp ứng và không giảm vận động thì có thể đạt tới 100%.

Một nghiên cứu khác của Vourexakis và cs [108] trên 22 bệnh nhân ung thư xoang lê được điều trị ICT từ 1999-2008 ở Pháp, đã có 7% phải mở khí

quản và cũng có 7% phải cắt lại thanh quản toàn phần sau tái phát tại chỗ, số còn lại có giao tiếp tốt và ăn bằng miệng tốt.

c. Đánh giá đáp ứng theo tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.23 cho thấy trong 10 BN có hình ảnh hoại tử trung tâm hạch thì vẫn có 6/10 BN có đáp ứng với hóa chất. Với 16 BN có hình ảnh tổn thương mất rốn hạch thì cũng có 9 BN có đáp ứng với hóa chất. Trên 21 BN có mật độ khối u không đồng nhất thì cũng đã có 12/21 BN là có đáp ứng hóa chất và trong 4 BN có phá hủy sụn giáp đã có 3/4 BN có đáp ứng hóa chất.

Trong một nghiên cứu của Sittirai P[82] trên 32 bệnh nhân không thể mổ được ở giai đoạn N3-N4 nhưng có hạch cổ ở N2 và N3, dưới chẩn đoán hình ảnh đã phát hiện các tổn thương sau: 9 bệnh nhân bị xâm lấn cân trước cột sống cổ, 17BN có tổn thương bao quanh động mạch cảnh, 5 BN vừa có tổn thương xâm lấn cân trước đốt sống cổ và vừa bao quanh động mạch cảnh và 1 có hạch trung thất.

Đàm Trọng Nghĩa [45] cho thấy đường kính khối tổn thương sau HCBTT giảm khoảng hơn 30% và sau HXTĐT giảm gần 50%.

d. Đánh giá đáp ứng theo phân độ MBH

Theo bảng 3.24: Trên 30 BN đáp ứng cho thấy có 14 BN ở G2, 15 BN ở G3, 1 BN ở G4; trên 11 BN không đáp ứng có 5 BN ở G2, 6 BN ở G3.

Năm 2012, Shunichi.C và cs đã báo cáo 45 BN bị UTBMVHH tiến triển tại chỗ được nhận ICT (3 chu kỳ PF) và sau đó là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ. Để đánh giá đáp ứng sau ICT, tác giả đã lấy bệnh phẩm khối u sau phẫu thuật để đếm và đánh giá số lượng tế bào ung thư trên tiêu bản theo phân loại Grade (Pathological grades): Phân độ Grade 1 (là trên tiêu bản có trên 70% tế bào ung thư) trong nghiên cứu của tác giả có 40% BN, Grade 2 (trên tiêu bản có từ 10 đến 70% tế bào ung thư) có 30% BN, Grade 3 (Trên tiêu bản có ít hơn 10% tế bào ung thư) có 30% BN, Grade 4 (trên tiêu bản không còn tế bào ung thư) trong nghiên cứu của tác giả không có BN nào đạt Grade 4 sau 3 chu kỳ PF [109].

4.2.1.5.Đánh giá thay đổi chỉ định và kết quả phẫu thuật sau điều trị HCBTT

Theo bảng 3.25: Trước điều trị hóa chất, theo chẩn đoán sẽ không có BN nào được phẫu thuật bảo tồn và có tới 14/41 BN (34,2%) sẽ phải cắt toàn bộ hạ họng - thanh quản - thực quản và tạo hình ống thực quản - ống họng bằng nối hồng tràng. Và có tới 27 BN sẽ cần cắt bỏ hạ họng - thanh quản toàn phần với 7/27 BN cần tạo hình vật da cơ ngực lớn. Sau hóa chất hỗ trợ trước đã có 27 BN chuyển về các giai đoạn T(0-1-2) chiếm 65,9% (tỷ lệ bảo tồn thanh quản đã đạt được 65,9%); Với 27 BN phẫu thuật tiết căn này đã rút xuống còn 8 BN phẫu thuật triệt căn trong đó chỉ còn có 4 bệnh nhân cần nối vật cơ da ngực lớn. Đánh giá sự thay đổi chỉ định điều trị phẫu thuật sau điều trị TCF là khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.26: cho thấy số số phẫu thuật đã thực hiện được sau HCBTT. Mặc dù với các chỉ định phẫu thuật bảo tồn sau HCBTT là rất khả quan, nhưng thực tế chỉ có 20 BN đã đồng ý phẫu thuật (48,8%), còn 21 BN đã điều trị xạ trị đơn thuần chiếm 46,3% (có 2 BN 4,9% tia xạ không hết liều). Trong 20 BN phẫu thuật đã có 15 BN được cắt bỏ khối u và nạo vét hạch cổ phổi hợp, và có 5 BN nạo vét hạch cổ đơn thuần. Sự khác biệt của các tỷ lệ phẫu thuật có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

a.Các phương pháp phẫu thuật cho 20 bệnh nhân

Theo kết quả bảng 3.26: Trong 15 BN phẫu thuật cắt bỏ khối u đã có 3 BN được mổ bảo tồn (20%) (trong đó có 1 BN được thực hiện dưới nội soi cắt u bằng laser), 1BN được cắt bỏ HH-TQ- thực quản và nối hồng tràng thay thế, 11/15BN được mổ triệt căn (73,3%) với 2 BN có chỉnh hình vật cơ ngực lớn (13,3%). Có 5 BN nạo vét hạch đơn thuần nằm trong nhóm BN có chỉ định phẫu thuật triệt căn – nạo vét hạch, tuy nhiên khi soi đánh giá trước mổ thấy vị trí khối u khi can thiệp cắt bỏ khả năng khâu đóng họng miệng kém nên chỉ tiến hành được nạo vét hạch đơn thuần.

b. Các biến chứng phẫu thuật

Bảng 3.27: Các phẫu thuật đã không gặp các biến chứng nào nặng nề hay nguy hiểm đến sinh tồn của BN. Chỉ có 2 BN phải mở thông dạ dày để hồi sức dinh dưỡng, do can thiệp phẫu thuật triệt căn tạo vạt cơ ngực lớn nên phần miệng nói họng - miệng không đủ đảm bảo cho việc thực hiện ăn qua sonde.

Năm 1991 Nhóm nghiên cứu của Mỹ (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group) do Gregory T Wolf chủ trì, đã nghiên cứu trên 332 BN ung thư vùng TQ và HH, sau hai chu kỳ PF sẽ có chu kỳ thứ 3, tiếp theo là xạ trị. Số BN không có đáp ứng sẽ được phẫu thuật. Sau hai chu kỳ PF đã có 31% ĐUHT và 54% ĐUMP; có 59 BN cần phẫu thuật trong đó có 36% phải phẫu thuật triệt căn và có 64% đã được phẫu thuật bảo tồn (PTBT) [110].

JB Lecanu [111], năm 2000 đã NC nhằm bảo tồn TQ trên 46 BN ung thư xoang lê từ 1985-1995, với ba chu kỳ HCBTT, sau đó xạ trị nếu có ĐUHT, và phẫu thuật bảo tồn cho ĐUMP. Kết quả là đã có 12 BN ĐUHT được xạ trị, còn 34 BN được phẫu thuật bảo tồn. Tác giả đã kết luận ưu thế cho HCBTT và phẫu thuật bảo tồn cho các khối u (đã bị chỉ định cắt bỏ toàn phần trước đây) có ĐUMP và còn tồn dư khối u nhỏ.

Từ năm 1986-1995, Jérôme Sarini và cs đã nghiên cứu trên 108 BN UNHH-TQ đòi hỏi phải cắt bỏ toàn bộ TQ. Số BN được chia hai nhóm đều được nhận HC BTT sau đó là tia xạ: nhóm 1 (nếu có ĐU >50% và phẫu thuật - tia xạ hậu phẫu); (nhóm 2 cho BN ĐU 50%). Kết quả là tỷ lệ bảo tồn TQ đã có 55% ở nhóm 1 và 53,6% ở nhóm 2. Kết luận có lợi thế cho HC BTT [112].

Relic A từ 1996 -2005, đã thực hiện phẫu thuật cho 28 BN trên 134 BN UTHH-TQ giai đoạn tiến triển III-IV, đã được nhận HC BTT (TPF - TCF) và xạ trị. Trong đó có 15 BN phải cắt TQ toàn phần và nạo vét hạch cổ, chỉ có 1 BN được mổ laser bảo tồn TQ, 12 BN vì còn hạch cổ tồn dư. Tác giả đã gặp vấn đề lớn về biến chứng dò họng sau mổ và không bảo tồn được TQ [113].

Oscar [114] đã thực hiện một nghiên cứu từ 2009-2013, nhằm so sánh

trên 134 BN UTHH-TQ (SIII-SIV), chia ra 62 BN nhận phẫu thuật, 72 BN không phẫu thuật mà nhận HCBTT và tia xạ. Nếu chỉ so sánh về tỷ lệ sống sót thì tốt hơn ở nhóm phẫu thuật (cho cả T3 và T4, N1-2-3). Tuy nhiên, ở nhóm phẫu thuật đã mất đi các chức năng của thanh quản (trong phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ hay triệt căn). Không có sự khác nhau về vị trí khối u ở thanh quản hay hạ họng (và từ đó về sau các nghiên cứu đã gộp chung cả các khối u vùng TQ-HH - là ung thư biểu mô vảy - SCC).

Z D Li vào 2018 đã có một bài báo về NC trên 92 BN ung thư hạ họng (2011-2016). Người bệnh và gia đình được tự lựa chọn vào 2 nhóm A hoặc B. Nhóm A có 52 BN sau hai chu kỳ TPF (TCF) đã có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ >50% là 46/52 BN chiếm 88,4% (trong đó có 5/46 BN ĐUHT chiếm 10,8%), tất cả 46 BN này đã được chọn vào nhóm bảo tồn TQ nhận xạ trị và HXTĐT; còn 6/52 BN không ĐU ($\text{ĐU} < 50\%$) thì đã có 5 BN phải phẫu thuật cắt toàn bộ TQ, và 1 BN được phẫu thuật bảo tồn TQ (vậy là đã có 47/52 BN chiếm 90,4% bảo tồn). Nhóm B có 40 BN đã nhận 33 BN phải cắt bỏ toàn bộ TQ và chỉ có 7BN được bảo tồn (tỷ lệ bảo tồn của nhóm B chỉ có 7/40 BN chiếm 17,5%). Tác giả kết luận ủng hộ điều trị đa phương thức kể cả HCBTT- HXTĐT hay phẫu thuật mổ bảo tồn và xạ trị hậu phẫu, chính là lý tưởng và khả thi để có thể cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân với tỷ lệ bảo tồn thanh quản cao [105].

Clair Vandersteen (2014) hồi cứu UTHH tiến triển tại chỗ (2001 và 2012) Với HCBTT tiếp theo là xạ trị (RT) hoặc phẫu thuật tiết căn (TPL), tỷ lệ bảo tồn thanh quản đạt được 23% trong 2 năm đầu, giai đoạn T4 là yếu tố tiên lượng tác động đến sống sót và chất lượng sống [115].

Thử nghiệm của RTOG 91-11 để bảo tồn thanh quản: 517 bệnh nhân, từ năm 1992 – 2000, được chọn ngẫu nhiên: Nhóm 1(HCBTT và sau đó là xạ trị), Nhóm 2 (hóa xạ trị đồng thời), Nhóm 3 (xạ trị đơn thuần). Sau HC đã có 129 bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật triệt căn thanh quản. Tỷ lệ biến chứng lớn và nhỏ dao động từ 52% đến 59% (lỗ rò họng có 30%), có 1 ca tử vong

phẫu thuật, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ là 74% - 90%, sau 24 tháng tỷ lệ sống chung là 69% - 76% [116].

Theo Lefebvre JL [117]: Tia xạ và hóa trị tấn công – hỗ trợ trước là cơ sở của phương pháp bảo tồn thanh quản: nó không gây nguy hiểm cho sự sống còn và cho phép bảo tồn thanh quản ở 50% đến 66% số người còn sống sót.

Năm 2000, một nhóm các chuyên gia đã chính định nghĩa về bảo quản thanh quản có tính đến tất cả các thông số tham gia để mang lại lợi ích thực sự cho bệnh nhân. Họ đã xây dựng hệ thống sinh tồn không có rối loạn chức năng thanh quản [118].

Về chiến lược bảo tồn thanh quản, A. Argiris 2019 [119] đã nghiên cứu tổng kết hầu hết các thử nghiệm của Mỹ, Châu Âu, Pháp, Đức, Tây Ban Nha, Ý... và đã có thể đưa ra các kết luận như sau: Phác đồ TCF đã mang lại tỷ lệ đáp ứng tốt hơn so với PF. Các nghiên cứu của Tây Ban Nha 1998 [120], của TAX 323[66], EORTC 24971 [62], TAX 324 [96], bổ xung thêm Docetaxel vào phác đồ PF, bệnh nhân vẫn hoàn thành được 3 chu kỳ hóa trị tấn công - hỗ trợ trước TCF và đã có đáp ứng tốt hơn PF. Bệnh lý ung thư biểu mô vảy ở vùng đầu cổ nói chung và hạ họng nói riêng đã làm thay đổi và mất đi một số chức năng sinh lý của thanh quản - hạ họng như thở, phát âm, nuốt, và bảo vệ đường hô hấp - tiêu hóa. Bởi vậy, tất cả các nghiên cứu về hóa trị, tia xạ, các phẫu thuật bảo tồn, kể cả các phương pháp phẫu thuật, chỉnh hình phát âm, phục hồi lại giải phẫu, chính là mục đích để bảo tồn giải phẫu và các cơ quan ở vùng này - mà chủ yếu là thanh quản nhằm giữ lại được chức năng phát âm, thở qua đường tự nhiên (qua mũi họng và thanh quản - không phải mở khí quản vĩnh viễn), đồng thời giữ lại được ăn uống qua đường miệng - không phải đặt sonde ăn hay phải mở thông dạ dày. Tuy vậy, sự sống còn của người bệnh cũng là một vấn đề quan trọng, nó cũng được thể hiện trong định nghĩa về sự tồn tại hoặc sống sót khi không có thanh quản và khi còn bảo tồn thanh quản với các chức năng sinh lý của nó.

Nghiên cứu của chúng tôi về HCBTT đã cho kết quả 65,9% bảo tồn thanh quản, và đã thực hiện phẫu thuật cho 15 BN và 5 BN nạo vét hạch cổ là tỷ lệ phù hợp với các nghiên cứu và kết luận trên.

Qua bảng 4.2 (Phụ lục) so sánh của 8 nghiên cứu cơ bản về chiến lược bảo tồn thanh quản trong các ung thư hạ họng - thanh quản đã có kết quả rất khả quan với tỷ lệ từ trên 50%, có nghiên cứu đã đạt được tới 90%. Hiện nay đang có một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng (SALTORL) phối hợp giữa Mỹ và Châu Âu, để so sánh giữa HCBTT (TCF) và sau đó sẽ là hai nhánh HXTĐT và XT đơn thuần sau phẫu thuật bảo tồn cho BN có đáp ứng với HCBTT đã và đang thực hiện và sẽ có báo cáo tổng kết vào năm 2026 [119].

4.2.2. Đánh giá độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ *Cisplatin - Taxane - 5 FU*

4.2.2.1. Độc tính và tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết.

Qua kết quả của bảng 3.28: mức độ độc tính trên hệ tạo huyết đã cho thấy không có bệnh nhân nào xuất hiện mức độ độc tính nặng ở độ 3, độ 4.

Ở đợt hóa chất thứ nhất có xuất hiện giảm huyết sắc tố và tiểu cầu nhẹ ở mức độ 1 (có 20 BN giảm huyết sắc tố chiếm 48,8%; và 1 BN giảm tiểu cầu chiếm 2,4%).

Ở đợt hóa chất thứ 2 vẫn chỉ gặp độc tính ở mức độ 1: giảm huyết sắc tố có tăng thêm ở 28 BN chiếm 68,3%; và 1 BN giảm tiểu cầu mức độ 1; và xuất hiện thêm có 1 BN giảm bạch cầu cũng ở mức độ 1.

Đến đợt hóa chất thứ 3: đã xuất hiện thêm 3 BN giảm huyết sắc tố xếp vào độc tính mức độ 2 chiếm 7,3%; và 25 BN (61%) giảm huyết sắc tố mức độ 1; 2 BN giảm Bạch cầu mức độ 1(4,9%) và 5BN giảm tiểu cầu mức độ 1 (12,2%).

Trong một báo cáo của Ngô Thanh Tùng [16] trên 60 BN với phác đồ hóa xạ trị đồng thời thì có các tác dụng phụ ở mức độ 3 và 4 đó là giảm bạch cầu 5%.

Nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc [74] trên 115BN ung thư đầu cổ trong đó có 30BN ung thư hạ họng, đã cho tỷ lệ độc tính với bạch cầu ở độ 1 là

35,6%; độ 2 là 28,7%; độ 3 cũng là 8,7%. Độc tính với tiểu cầu chỉ gặp ở độ 1 và có 2,6%. Độc tính với Hb có độ 1 là 37,4%; độ 2 có 7,8%.

Trên 29 BN của Lê Minh Kỳ và Phan Đức Chính [39] được điều trị theo phác đồ TCF với 3 chu kỳ đã cho thấy độc tính trên hệ tạo huyết chỉ gặp 1 BN ở mức độ 1. Nghiên cứu ứng dụng hóa trị trước phối hợp hóa xạ trị đồng thời ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IV (M0) trên 41BN, tác giả Đàm Trọng Nghĩa đã cho thấy không ảnh hưởng đến dòng bạch cầu, chỉ có giảm hồng ở độ I có 39% [45].

Vào năm 2006, G. Calais và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu trên 220 BN UTHHTQ, WHO PS 0-1, tuổi 18-70. Tác giả so sánh trên 108 BN được HCBTT với phác đồ CF và 112 BN với phác đồ TCF đã cho ra một kết quả rất khả quan sau: độc tính với hệ tạo huyết có giảm bạch cầu gặp 57% (TCF) và 35% (PF). Với Hemoglobin thì đã không có sự thay đổi nào với cả hai phác đồ TPF (TCF) và PF [97].

Với các tham khảo trên thì với phác đồ TPF 3 chu kỳ chúng tôi thực hiện đã không có nhiều tác dụng phụ.

4.2.2.2. Độc tính và tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết.

Bảng 3.29: đã cho thấy độc tính ngoài hệ tạo huyết, sau cả 3 đợt hóa chất chỉ gặp xuất hiện độc tính ở mức độ 1: với đợt hóa chất 1 có 9 BN thay đổi hằng số ALT/AST và 1 BN thay đổi Creatinin. Ở đợt hóa chất 2 có 1 BN thay đổi Creatinin ở mức độ độc tính 2. Ở đợt hóa chất 3 cũng có xuất hiện thêm 2BN thay đổi hằng số ALT/AST với độc tính mức độ 1, và có 1 BN chuyển từ thay đổi hằng số Creatinin độc tính mức độ 2 sang mức độ 1.

Độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết đều xuất hiện ở mức độ thấp. Sự khác biệt giữa 3 đợt hóa chất không có thay đổi lớn và không có ý nghĩa thống kê. Xem xét tác dụng không mong muốn: chúng tôi chỉ gặp rối loạn tiêu hóa có 4/41 BN (9,8%) và có 1 BN xuất hiện suy thận cấp mức độ nhẹ ở lần hóa chất thứ 2 đã được điều trị ổn định để tiếp tục duy trì hóa chất

đợt 3 theo phác đồ.

Ozden Altundag [121] trên 45 BN từ 1999 – 2001 với phác đồ 2 chu kỳ CF (Cisplatin 20mg /m²/ ngày trong 5 ngày và 5FU 600mg/m²/ngày trong 5 ngày) cũng chỉ gặp các độc tính thông thường là buồn nôn - nôn và viêm niêm mạc miệng họng. G. Calais và cộng sự [97]: Độc tính ngoài hệ tạo huyết cũng chỉ gặp có rụng tóc 19% (TCF) và 2% (PF), sau đó là viêm niêm mạc miệng có 9% (TCF) và 4%(PF).

Trên 29 BN của Lê Minh Kỳ và Phan Đức Chính [39] được điều trị theo phác đồ TCF với 3 chu kỳ đã cho thấy độc tính ngoài hệ tạo huyết cũng chỉ có 1 bệnh nhân có biểu hiện suy thận cấp đã được phát hiện và điều trị kịp thời và hồi phục hoàn toàn. Ngoài ra có một số nhỏ các tác dụng phụ là viêm miệng 2/29 BN; rối loạn tiêu hóa 5/29BN; rụng tóc 29/29BN; buồn nôn 5/29BN; mệt mỏi 6/29BN và dị ứng 2/29BN, sốt 3/29 BN. Trong một báo cáo của Ngô Thanh Tùng [16] trên 60 BN với phác đồ hóa xạ trị đồng thời thì có các tác dụng không mong muốn ở mức độ 3 và 4 đó là giảm bạch cầu 5%, viêm da 56,6%; viêm niêm mạc miệng 23,3%; khó nuốt 8,3%; nuốt đau 6,7%.

Qua nhiều nghiên cứu và tổng kết cho thấy khi đưa thêm cả Docetaxel vào phác đồ TCF đã cho thấy ít gặp nhiễm độc so với PF. Trong tất cả các nghiên cứu đã cho thấy chỉ xuất hiện viêm niêm mạc, buồn nôn, nôn, giảm thính lực ít, duy chỉ có giảm bạch cầu và sốt do giảm bạch cầu là phổ biến hơn so với PF.

4.2.2.3. *Đánh giá phác đồ TCF*

Năm 2011, Lorch JH trong NC TAX324: Có 255 BN nhận (TCF) đã có 3% bệnh nhân phải ăn sonde dạ dày và 7% phải mở khí quản [96]. Dietz A, (DELOS - I- TRIAL) năm 2009, đã so sánh kết quả và độc tính của HCBTT với TCF và PF (với 2 chu kỳ), đã không thấy có sự khác biệt và độc tính cũng chỉ xuất hiện cảm giác khó nuốt độ III [97]. Sabine Semrau 2011[122] trên 25 BN nhận TCF cho HCBTT đã thấy duy nhất có 8% bị giảm bạch cầu cấp độ

4. Năm 2012, Rie Nakahara nghiên cứu trên 61 BN điều trị HCBTT (TCF): Độc tính cấp tính từ độ 3 đến 4 được quan sát thấy ở 34BN (35,1%); chứng khó nuốt độ 3 xảy ra ở 20 BN (20,6%) [123].

Alexandre Bozec 2016, trên 53 BN điều trị HCBTT (TCF) theo dõi cân nặng đã thấy có 11,3% bị giảm cân trước HCBTT (giảm $8,7 \pm 4,5$ kg), ăn qua sonde có 32% [124]. Nghiên cứu của Juliana Portas 2019 (Brazil), sử dụng nuốt nội soi (videofluoroscopy) cho 33 bệnh nhân UTHH nhận HCBTT, tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời đã cho thấy: điểm đau chung, chất lượng cuộc sống về cảm xúc, chức năng và thể chất, được cải thiện từ thang điểm 61-80 đã tăng lên đến 81-100 sau HCBTT; khó nuốt trước có 78,7% sau HCBTT giảm xuống còn 63,6%. Tác giả đã kết luận: hóa trị liệu cảm ứng cải thiện nhiều khía cạnh của việc nuốt và có tác động tích cực đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước khi thực hiện hóa trị liệu triệt để [125]. Guillaume Janoray và cs (GORTEC 2000-1), với 213BN, điều trị 3 chu kỳ HCBTT và xạ trị tiếp theo. Tỷ lệ bảo tồn thanh quản năm và 10 năm là 74,0% với TPF và 58,1% với PF, tỷ lệ sống sót 10 năm là 67,2% của TCF và 46,5% của PF, độc tính muộn độ 3-4 ít xảy ra với chế độ TCF so với nhánh PF (9,3% so với 17,1%, G-test, $P = 0,038$) [97].

Nghiên cứu ứng dụng HCBTT (PF), phối hợp hóa xạ trị đồng thời ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IV (M0) trên 41 bệnh nhân, tác giả Đàm Trọng Nghĩa đã cho thấy chỉ gặp có tăng ure độ III ở 2,4% và cũng trở lại phục hồi sau điều trị nội khoa. Với một số chỉ số sinh hóa, điện giải đồ có giảm nhẹ và tăng nhẹ của axite uric và glucose nhưng cũng về bình thường sau điều trị [45].

Qua bảng so sánh 4.4 (phụ lục) trên về độc tính và tác dụng không mong muốn cũng đã rất khác nhau, tùy theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi gặp độc tính tác dụng không mong muốn với tỷ lệ thấp.

Qua một số nghiên cứu so sánh về đáp ứng và độc tính của hai phác đồ

TCF [96],[97],[98] cũng đã cho thấy phác đồ TCF đã có đáp ứng tốt và cũng không bị bị nặng hơn về độc tính và tác dụng không mong muốn. Thông qua nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (Bảng 4.1- 4.2- 4.3 phần phụ lục), nhiều tác giả đã cho TCF như là một “ công cụ vàng - tiêu chuẩn vàng” cho hóa trị tấn công (IC)- HCBTT cho các ung thư tiến triển tại chỗ vùng đầu cổ và để bảo tồn chức năng phát âm - thờ - nuốt của vùng thanh quản và hạ họng.

4.2.3. Thời gian sống thêm

4.2.3.1. Thời gian sống thêm trung bình toàn bộ, theo đáp ứng và phương pháp điều trị triệt để sau HCBTT.

Bảng 3.31 đã cho thấy thời gian sống thêm trung bình đạt $26,655 \pm 2,911$ tháng. Bảng 3.32 và biểu đồ 3.6 cho thấy thời gian sống thêm là 25,500 tháng (trung vị là 25,000) ở các BN có đáp ứng hoàn toàn, và 30,314 tháng ở các BN có đáp ứng một phần (trung vị là 26,000) (tính theo phương pháp Kaplan– Meier). Bảng 3.37 và biểu đồ 3.11, cho thấy thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân phẫu thuật và xạ trị hậu phẫu là 35 tháng, nhóm xạ trị đơn thuần là 15 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng: trên 60 bệnh nhân UTHHTQ giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa xạ trị, có tỷ lệ sống thêm trung bình toàn bộ là 22 tháng [16]. Tác giả Đàm Trọng Nghĩa: thực hiện trên 41 bệnh nhân với HCBTT phác đồ PF, tiếp theo là hóa xạ trị, thời gian sống thêm trung bình là 22,6 tháng; trung vị là 13,1 tháng; phân tích sống thêm với đáp ứng sau HCBTT cho thấy đáp ứng hoàn toàn (CR) có thời gian sống thêm trung bình là 34,6 tháng (trung vị là 33,3 tháng) đáp ứng một phần (PR) có thời gian sống thêm là 11,1 tháng (trung vị là 9,3 tháng) [45].

Jacques Bernier (2004 - Massachusetts) đã so sánh hóa xạ trị đồng thời (cisplatin) với xạ trị đơn thuần bổ trợ sau phẫu thuật cho UTBMV đầu cổ – hạ họng, giai đoạn III hoặc IV (167 bệnh nhân mỗi nhóm), kết quả có tỷ lệ sống

chung lần lượt là 53% và 40% (ước tính Kaplan-Meier). Tác giả đã có kết luận: sử dụng đồng thời cisplatin liều cao sau phẫu thuật bằng xạ trị có hiệu quả hơn so với xạ trị đơn thuần ở bệnh nhân ung thư đầu và cổ tiến triển cục bộ và không gây ra một số biến chứng muộn [126].

Năm 2012, Lefebvre JL và cs báo cáo kết quả của thử nghiệm EORTC 24891 so sánh phương pháp bảo tồn thanh quản với phẫu thuật và HCBTT rồi xạ trị bảo tồn UTBMVHH, sau 10 năm nhóm phẫu thuật có tỷ lệ sống tổng thể là 13,8% và nhóm HCBTT+ xạ trị là 13,1% [117].

Wen-Chi Yang (2014), trên 93 BN (64 BN nhận TPF và HXTĐT và 29 BN nhận PF), tiếp theo là phẫu thuật và hóa trị liệu đồng thời. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể và tỷ lệ sống sót (OS) ($p = 0,012$) tốt hơn ở nhóm TPF ($p = 0,005$) so với nhóm PF [127].

Eun-Jae Chung trên 266 BN UTBMVHH giai đoạn III /IV, với 74BN được HCBTT và hóa xạ trị đồng thời (tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 39,6%), với 53 được phẫu thuật và xạ trị hậu phẫu (tỷ lệ sống thêm toàn bộ à 45,3%) [14].

Năm 2016, B Henriques De Figueiredo và J L Lefebvre báo cáo kết quả của thử nghiệm EORTC 24954 (1996 - 2004), trên 450 BN sau 10 năm: Nhóm SA: HCBTT với cisplatin-5fluorouracil theo sau là 70Gy-RT (cho BN có đáp ứng), và phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần và RT sau phẫu thuật cho người không đáp ứng) và Nhóm AA với cisplatin-5fluorouracil 3 chu kỳ xen kẽ xạ trị với tổng liều 60 Gy). Sau 10,2 năm: tỷ lệ sống toàn bộ là 18,7% và 33,6% ở SA so với 18,3% và 31,6% ở AA. Độc tính muộn cũng tương tự. Tuy nhiên, xu hướng bảo tồn thanh quản và chức năng thanh quản nhiều hơn ở AA [128].

Qua nhiều nghiên cứu vẫn cho thấy ưu thế của HCBTT với phác đồ TCF, và tiếp theo là phẫu thuật rồi có tia xạ hậu phẫu, tuy nhiên nhóm phẫu thuật có thể bị giảm ở tỷ lệ bảo tồn chức năng thanh quản.

4.2.3.2. Liên quan giữa đáp ứng của HCBTT - phương pháp điều trị sau

HCBTT và thời gian sống thêm qua phân tích hồi quy đa biến.

Bảng 3.38 có hệ số tương quan $R^2 = 0,629$: Cho thấy dựa vào mức độ đáp ứng điều trị HCBTT và phương pháp điều trị triệt để sau HCBTT, chúng ta có thể tiên lượng chính xác tới 62,9% thời gian trung bình mà bệnh nhân có thể sống thêm; còn lại có 37,1% sẽ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như tuổi, giới, tổn thương lan tràn, di căn hạch....Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh: Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có đáp ứng điều trị HCBTT nhiều hơn bệnh nhân không đáp ứng điều trị với HCBTT là 7,202 lần.

Bảng 3.39: Phân tích hồi quy logistic cho thấy đáp ứng là yếu tố tiên lượng độc lập với nguy cơ tử vong ở bệnh nhân.

Kết quả này có cao hơn của Ngô Thanh Tùng: có tỷ lệ sống thêm trung bình toàn bộ là 22 tháng [16]. Đàm Trọng Nghĩa: thời gian sống thêm trung bình là 22,6 tháng [45]. Trần Bảo Ngọc [74] trên 115 bệnh nhân UTBMVĐC được HCBTT phác đồ TPF 3 chu kỳ rồi tiếp theo là hóa xạ trị tuần tự, đã cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình là 20,7 tháng. Nguyễn Như Ước trên 61 BN UTHH tia xạ đã có tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình khá cao $35,66 \pm 2,44$. Với phân tích hồi qui đa biến cũng cho thấy phân loại giai đoạn T, hạch cổ to và dấu ấn miễn dịch P53 là có giá trị tiên lượng.

Như vậy, có thể thấy được ưu thế của HCBTT và tiếp theo phẫu thuật và xạ trị hậu phẫu sẽ cho tỷ lệ sống thêm dài hơn so với xạ trị đơn thuần [117],[128] và chính ở nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.3.3 Một số nguyên nhân tử vong và ung thư thứ 2.

Theo dõi tỷ lệ sống sót thời gian điều trị từ 12/2015 đến 2/2020: 19 BN còn sống và 22 BN tử vong, trong đó có những bệnh nhân sống đạt trên 4 năm. Một số nguyên nhân tử vong: BN nằm trong nhóm không đáp ứng (có ung thư thứ 2 và có 1 BN tiến triển di căn phổi sau 2,5 năm điều trị), 1BN chết vì tai nạn giao thông và các BN còn lại do các nguyên nhân khác toàn thân.

Ngô Thanh Tùng có di căn xa 15 %, tái phát 11,67%. Đàm Trọng Nghĩa trên 41 BN, phát hiện 11 BN di căn hoặc xuất hiện ung thư vị trí thứ hai chiếm 26,8% (di căn là phổi với 12,2%).

Nghiên cứu của Morgan Fu và cs [86] với 156/395 BN được HCBTT sau đó là hóa xạ trị đồng thời đã có 37/395 BN xuất hiện UT thứ 2 (4,6%). Meghan M Crippen [129] đã hồi cứu từ năm 1973 đến 2014 trên 101856 BN UTBMVĐC, đã có 8% có ung thư thứ 2 ở phổi, hai ung thư thượng thanh môn và hạ họng có nguy cơ cao nhất xuất hiện ung thư thứ 2. X-G Ni [130], trên 160 BN ung thư hạ họng, đã phát hiện có 43 BN (27%) bị ung thư thực quản đồng bộ. Uống nhiều rượu (tỷ lệ chênh lệch = 4,787; $p = 0,029$) và xâm lấn cục bộ từ ba vị trí giải phẫu trở lên (tỷ lệ chênh lệch = 14,391; $p = 0,000$) là các yếu tố nguy cơ.

Ung thư nguyên phát thứ 2 (second primary malignancies): là sự cùng tồn tại (Coexisting) một ung thư nguyên phát thứ 2 gặp từ 4-8% ở các BN ung thư đầu cổ. Vì lý do này, các xét nghiệm trước mổ, điều trị HCBTT phải làm CDHA, nội soi, siêu âm, Panendoscopy hoặc soi ống mềm dưới gây mê họng – hạ họng – thực quản – thanh khí phế quản...Đồng thời phải khai thác kỹ về tiền sử: dạ dày, tiết niệu, tiêu hóa. Trên các BN UTBMV đầu cổ: có từ 20-25% bị ung thư nguyên phát thứ 2 trong vòng 5 năm. Nghiên cứu của Larson và cộng sự ở Minneapolis VA Medical Center cho thấy trong 5 năm trên 875 BN UTBMVĐC đã có 207 BN ung thư thứ 2 (23,6%), 64BN (7,3%) có ung thư thứ 3 (third primary malignancies) and 10-21 % phát triển ung thư thứ 4 (fourth primary malignancies) [131].

B.H. Haughey Đại học Washington phân tích tổng hợp từ 24 nghiên cứu, thấy có tỷ lệ lưu hành khối u ác tính nguyên phát thứ hai (second primary tumor) là 14,2% ở 40 287 bệnh nhân có các khối u ác tính vùng đầu cổ, tác giả đã khuyến nghị can thiệp nội soi trực tiêu hóa và hô hấp với khoảng cách thường quy trong vòng 2 năm liên [132].

Ung thư biểu mô vảy hạ họng có tiên lượng xấu bởi vùng giải phẫu có nhiều mạng bạch huyết và hệ hạch rất phong phú, tỷ lệ tái phát tại chỗ, kèm ung thư thứ 2, không nhạy cảm nhiều với hóa chất và tia xạ, điều đó đòi hỏi phương thức điều trị đa mô thức với HCBTT, phẫu thuật và tia xạ, sẽ cho tiên lượng tốt hơn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 41 bệnh nhân ung thư hạ họng giai đoạn T3,T4 (M0) được điều trị HCBTT phác đồ TCF 3 chu kỳ trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị tại Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương từ tháng 12/2015 đến tháng 8/2019 và theo dõi tỷ lệ sống sót đến tháng 2/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III, IV (M0).

1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Đặc điểm lâm sàng: Triệu chứng cơ năng gặp rối loạn nuốt 100% ở giai đoạn muộn. Triệu chứng thực thể: u xuất phát ở xoang lê nhiều nhất (85,4%), thể sùi gặp 100%; khối u lan nội thanh quản 92,2%; khối u lan ra ngoài hạ họng - thanh quản 51,3% .

- Triệu chứng cận lâm sàng: tổn thương trên CLVT (mờ đục, tăng tỷ trọng, tăng ngấm thuốc cản quang 100%; mất gianh giới 95,1%; mật độ không đồng nhất 51,2%). Siêu âm hạch cổ: Giảm âm 61,3%; mất rốn hạch 38,9%. Mô bệnh học: Grade 2 (46,4%); Grade 3 (51,2%); Grade 4 (2,4%).

- Chẩn đoán giai đoạn: Giai đoạn III 41,5%; giai đoạn IVa 56,1%; giai đoạn IVb 2,4%.

- Chỉ định phẫu thuật trước HCBTT: Cắt toàn bộ hạ họng - thanh quản - thực quản và tạo hình ống thực quản 14/41BN (34,2%). Cắt hạ họng - thanh quản toàn phần 27/41BN và (7/27BN tạo hình vạt cơ da ngực lớn).

2. Đánh giá đáp ứng và một số độc tính của phác đồ hỗ trợ trước TCF cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III – IV (M0) trước phẫu thuật và / hoặc xạ trị.

2.1. Đánh giá đáp ứng

*** Kết quả đáp ứng theo RECIDS:**

- Có đáp ứng toàn bộ 73,2%; Đáp ứng hoàn toàn 12,2%; Đáp ứng một phần 61%.

- Không đáp ứng chiếm 26,8%; Giữ nguyên 12,2% ; Tiến triển 7,3%; Ung thư thứ 2 có 7,3% .

- Sau điều trị HCBTT (TCF): giai đoạn III, IV chuyển về giai đoạn I – II đạt 41,5%.

***Tỷ lệ bảo tồn thanh quản:** 65,9%.

*** Thay đổi chỉ định phẫu thuật trước HCBTT và đã phẫu thuật sau HCBTT:**

- Xuất hiện 27/41 BN (65,9%) chuyển về điều trị bảo tồn thanh quản trong đó dự kiến: 6 BN T0 xạ trị bảo tồn, 21BN chỉ định mổ bảo tồn.

- Thực tế đã phẫu thuật 20 BN:

+ Phẫu thuật cắt bỏ khối u 15 BN: 3 BN mổ bảo tồn (20%) trong đó có 1BN cắt u bằng laser qua nội soi; 1BN cắt bỏ HH-TQ - thực quản và nối hồng tràng; 11/15 BN mổ tiết căn (73,3%) trong đó có 2 BN (13,3%) có chỉnh hình vạt cơ ngực lớn); Có 2/41BN phải mở thông dạ dày (nuôi dưỡng).

+ Nạo vét hạch cổ: 15 BN phối hợp cắt u và 5BN nạo vét hạch đơn thuần.

2.2. Độc tính và tác dụng không mong muốn: Độc tính có tỷ lệ thấp, ở độ 1, 2 (giảm huyết sắc tố 61%; bạch cầu 4,9%; tiểu cầu 12,2%). Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa (4/41BN); suy thận cấp nhẹ (1/41 BN).

2.3. Sống thêm sau HCBTT và điều trị phẫu thuật và/ hoặc xạ trị

*** Thời gian sống thêm:**

+ Thời gian sống thêm trung bình của BN có đáp ứng dài hơn 2 lần so với không đáp ứng ($p < 0,05$). Thời gian sống thêm của nhóm phẫu thuật (có xạ trị hậu phẫu) là 35 tháng, nhóm xạ trị đơn thuần là 15 tháng ($p < 0,001$).

+ Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân có đáp ứng điều trị HCBTT nhiều hơn bệnh nhân không đáp ứng điều trị với HCBTT là 7,202 lần. Đáp ứng của HCBTT là yếu tố tiên lượng độc lập.

KHUYẾN NGHỊ

1. Triển khai nhiều hơn điều trị hóa chất bổ trợ trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị cho các bệnh nhân ung thư hạ họng giai đoạn III – IV (M0) để tăng tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn muộn có cơ hội được phẫu thuật (và được phẫu thuật bảo tồn hoặc tạo thuận lợi cho việc xạ trị bảo tồn).
2. Nên triển khai phác đồ TCF nhiều hơn là PF vì qua nhiều nghiên cứu cho thấy: TCF tương đối an toàn, độc tính và tác dụng không mong muốn gặp không nhiều hơn so với PF, và tỷ lệ đáp ứng đều cao hơn PF.
3. Nên triển khai phẫu thuật nhiều hơn (giải thích cho BN lựa chọn phẫu thuật nhiều hơn) vì tiên lượng tốt hơn của HCBTT + phẫu thuật + xạ trị có tỷ lệ sống sót sau điều trị hơn xạ trị đơn thuần.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI

1. **Luận án thực hiện** là đầu tiên trong chuyên ngành tai mũi họng về phối hợp điều trị đa mô thức (HCBTT + phẫu thuật và / hoặc xạ trị).
2. **Kết quả nghiên cứu** đã cho ra được các số liệu tin cậy về các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng và kết quả: **Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ HCBTT** là 73,2% (đáp ứng hoàn toàn 12,2%; đáp ứng một phần 61,3%). **Không đáp ứng** là 26,8% (Giữ nguyên 12,2%; Tiến triển 7,3%; Ung thư thứ 2 có 7,3%). Tỷ lệ bảo tồn thanh quản 65,9%. **Thay đổi chỉ định phẫu thuật sau HCBTT**: Có 27/41 BN từ không có cơ hội phẫu thuật được chuyển về điều trị bảo tồn thanh quản (65,9%). Trong đó có 6 BN về T0 (đã xạ trị bảo tồn), 21 cho phép chỉ định mổ bảo tồn. **Đã phẫu thuật 20 bệnh nhân**: 15/20BN cắt bỏ khối u kết hợp nạo vét hạch: 3/15BN mổ bảo tồn chiếm 20% (trong đó có 1 BN nội soi cắt u bằng laser); 1/15BN cắt bỏ HH-TQ - thực quản và nối hồng tràng; 11/15BN mổ tiết căn chiếm 73,3% (có 2 BN có chỉnh hình vạt cơ ngực lớn 13,3%); có 2/15BN phải mở thông dạ dày (nuôi dưỡng); 5/20BN nạo vét hạch đơn thuần. Đã cho 21 BN xin được điều trị xạ trị đơn thuần sau HCBTT.
3. **Kết quả nghiên cứu** đã đạt được các số liệu về độc tính: có tỷ lệ thấp, ở độ 1, 2 (giảm huyết sắc tố 61%; bạch cầu 4,9%; tiểu cầu 12,2%). Tác dụng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa (4/41BN); suy thận cấp nhẹ (1/41BN).
4. **Kết quả nghiên cứu** đã cho ra được các số liệu tin cậy về thời gian sống thêm sau HCBTT và phẫu thuật và/ hoặc xạ trị hậu phẫu: **Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình**: $26,655 \pm 2,911$ tháng. Thời gian sống thêm của nhóm phẫu thuật (có xạ trị hậu phẫu) là 35 tháng, nhóm xạ trị đơn thuần là 15 tháng. **Phân tích hồi qui đa biến có Hệ số $R^2 = 0,629$** : (tiên lượng chính xác tới 62,9% dựa vào đáp ứng HCBTT và phương pháp điều trị sau HCBTT). Sống thêm trung bình có đáp ứng HCBTT nhiều hơn không đáp ứng là 7,202 lần. Đáp ứng của HCBTT là yếu tố tiên lượng độc lập.

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

1. Phùng Thị Hòa, Tống Xuân Thắng, Phan Đức Chính Vũ Trường Phong Lê Minh Kỳ (2017). Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III- IV (M0) bằng phác đồ Cisplatin- Taxane- 5 FU bổ trợ trước phẫu thuật. *Tạp chí y học Việt Nam*, tháng 11- Số 2- Năm 2017, Tập 460, 82-90
2. Phùng Thị Hòa, Tống Xuân Thắng (2019). Đánh giá đáp ứng điều trị ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III- IV (M0) bằng phác đồ Cisplatin- Taxane- 5 FU trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị. *Tạp chí y học Việt Nam*, tháng 8- Số 1- Năm 2019, Tập 481, 137-142.
3. Phùng Thị Hòa, Tống Xuân Thắng (2019). Mô tả đặc điểm lâm sàng và đánh giá đáp ứng điều trị ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III- IV (M0) bằng phác đồ Cisplatin- Taxane- 5 FU trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị. *Tạp chí y học Việt Nam*, tháng 12- Số 1+2 - Năm 2019, Tập 485, 239-244.
4. Phùng Thị Hòa, Tống Xuân Thắng (2019). Results of the response in treating hypopharynx squamous cell carcinoma of stage III – IV (M0) with cisplatin – Taxane – 5 Fu prior to surgery and/ or radiotherapy. *Journal of VietNam medical association*, June 2019, volume 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394 - 424.
2. Nguyễn Tuấn Hưng, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Hoài Nga (2008). Tình hình ung thư qua ghi nhận ung thư tại cộng đồng dân cư Hà nội giai đoạn 2001-2005. *Tạp chí y học thực hành*, 3, 64-67.
3. Nguyễn Đình Phúc (2009). Ung thư thanh quản và hạ họng, tổng kết 1030 bệnh nhân của 54 năm 1955-2008 tại Viện Tai mũi họng Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 359 (2), 8-12.
4. Y. Cachin and C. Vandenbrouck (1983). Cancers de l'hypopharynx. *EMC*, 20605 – A 10.
5. Lefebvre JL (2000). What is the role of primary surgery in the treatment of laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Hayes Martin Lecture, Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Mar, 126(3):285-8.
6. Estelle R, Lefkowitz, William A et al (1965). Clinical and Pharmacologic Effects of Combinations of 6-Thioguanine and Duazomycin A in Patients with Neoplastic Disease. *Cancer Res*.
7. Jean-Louis, Lefebvre, M.D et al (2009). Larynx preservation clinical trial design; Key issues and recommendations – A consensus panel summary. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, 73 (5), 1293–1303.
8. Ensley J, Jacobs J, Weaver A et al (1984). Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*, 545, 811-814.

9. Wolf GT, Fisher SG, Hong WK et al (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group - VALGSG) (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 324(24):1685-90.
10. Lefebvre JL et al (1989). *Cancer of the aerodigestive track*. Global study of 2418 cases, *Bull Cancer*.
11. Suat Kılıç, Sarah S Kılıç, Wayne D Hsueh et al (2018). Radiotherapy Modality as a Predictor of Survival in Hypopharyngeal Cancer. *Head Neck*, 40 (11), 2441-2448.
12. Takeshi Yanagi, Yuta Shibamoto, Hiroyuki Ogino et al (2016). Definitive Radiotherapy Following Induction Chemotherapy for Hypopharyngeal Cancer: Selecting Candidates for Organ-Preserving Treatment Based on the Response to Induction Chemotherapy. *Kurume Med J*, 62(1-2):1-8.
13. Kuo P, Chen MM, Decker RH et al (2014). Hypopharyngeal cancer incidence, treatment and survival: temporal trends in the United States. *The Laryngoscope*, 124, 2064 – 2069.
14. Eun-Jae Chung, Woo-Jin Jeong, Young Ho Jung et al (2019). Long-term Oncological and Functional Outcomes of Induction Chemotherapy Followed by (Chemo)radiotherapy vs Definitive Chemoradiotherapy vs Surgery-Based Therapy in Locally Advanced Stage III/IV Hypopharyngeal Cancer: Multicenter Review of 266 Cases. *Oral Oncol*, 89, 84-94.
15. Từ Thị Thanh Hương, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Tuyết Mai và cs (2008). Đánh giá hiệu quả của phác đồ Cisplatin và Fluorouracil kết hợp với xạ trị trong điều trị tân bổ trợ ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III-IV (M0) tại Bệnh viện K năm 2002-2005. *Tạp chí ung thư học Việt nam*, 1, 112-120.

16. Ngô Thanh Tùng (2009). Đánh giá hiệu quả phác đồ xạ trị có hỗ trợ trước hóa chất UTHHTQ giai đoạn muộn (III-IVB) tại Bệnh viện K. Hội thảo quốc tế y học hạt nhân và ung thư. *Chuyên đề Y học lâm sàng*, 53-59.
17. Đàm Trọng Nghĩa, Trần Đăng Khoa, Bùi Thanh Hùng và cs (2015). Đánh giá độc tính của phác đồ TC (paclitaxel+cisplatin) điều trị hỗ trợ trước ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn không mổ. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3, 25-33.
18. Daniel Brasnu et al (2005). La chirurgie conservatrice des cancers du larynxet du pharynx. *Les monographiesamplifon*, 39, Imprime en France, 7-21.
19. Wei WI (2002). The dilemma of treating hypopharyngeal carcinoma: more or less: Hayes Martin Lecture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*,128(3), 229-32.
20. MasayukiTomifuji, KojiAraki, Kosuke Uno et al (2019). Transora videolaryngoscopic Surgery for Laryngel and Hypopharyngeal Cancer – Technical Updates and Long – Term Results. *AurisNasus Larynx*,146(19), 304-857.
21. Hideki Kadota, Junichi Fukushima, Torahiko Nakashima et al (2010). Comparison of Salvage and Planned pharyngolaryngectomy With Jejunal Transfer for Hypopharyngeal Carcinoma After Chemoradiotherapy. *Laryngoscope*, 120 (6), 1103-8.
22. F G R Souza , I C Santos , A Bergmann et al (2020). Quality of Life After Total Laryngectomy: Impact of Different Vocal Rehabilitation Methods in a Middle Income Country. *Health Qual Life Outcomes*,18(1), 92.
23. Bhagyashree Jaipuria , Deviprasad Dosemane, Panduranga M amath et al (2018). Staging of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer: Computed Tomography Versus Histopathology. *Iran J Otorhinolaryngol*, 30 (99), 189-194.

24. Adrian Thomas (2020). 125 Years of Radiological Research- BJR's History Is Radiology's History. *Br J Radiol*, 93 (1105).
25. Trần Hữu Tước và Lê Văn Bích (1969). Ung thư thanh quản và họng thanh quản ở phụ nữ - Nghiên cứu trên 21 ca gặp ở khoa TMH Bệnh viện Bạch mai từ năm 1962 - 1968. *Tai mũi họng – Tài liệu nghiên cứu Hội TMH*, Tổng hội Y học Việt nam xuất bản, 1(2), 81-84.
26. Trần Hữu Tước (1970). Đóng góp vào nghiên cứu loại ung thư vùng họng - thanh quản. *Tai mũi họng - Tài liệu nghiên cứu Hội TMH*, Tổng hội Y học Việt nam xuất bản, 1, 1-14.
27. Trần Hữu Tước và Trần Hữu Tuân (1978). Ung thư thanh quản và hạ họng thanh quản. Nhận xét 173 trường hợp điều trị từ 1955- 1975. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1.
28. Trần Hữu Tước (1984). *Góp phần tìm hiểu ung thư hạ họng - thanh quản về phương diện giải phẫu bệnh lý*, Nhà xuất bản Y học Việt Nam.
29. Trần Ngọc Dũng (1965). Một số ý kiến về ung thư hạ họng - thanh quản ở Việt Nam. *Tai mũi họng - Tài liệu nghiên cứu Hội TMH*, Tổng hội Y học Việt Nam xuất bản, 3, 40 - 57
30. Trần Ngọc Dũng (1970). Vấn đề hạch cổ trong ung thư hạ họng và thanh quản. *Tai mũi họng – Tài liệu nghiên cứu Hội TMH*, Tổng hội Y học Việt Nam xuất bản, 1, 47-58.
31. Trần Hữu Tuân (1990). Nhận xét 321 trường hợp UTHH-TQ điều trị tại Viện TMH TŨ từ 1960- 1988. *Nội san TMH*, 1.
32. Trần Hữu Tuân (1993). Điều trị bảo tồn chức năng đối với ung thư thanh quản và hạ họng. *Tạp chí y học Việt nam*, 7.
33. Nguyễn Tiến Quang (2002). Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đáp ứng của UTHH-TQ với xạ trị tại Bệnh viện K (1997- 2001). *Tạp chí y học thực hành*, 10.

34. Phạm Tuấn Cảnh, Phạm Thị Kư, Nguyễn Đình Phúc và cs (2004). Tình hình Ung thư thanh quản và hạ họng kết quả điều trị khoa B1 (từ năm 1998-2002). *Tạp chí TMH*, số chuyên đề hội nghị khoa học Cần thơ, 1, 799-804.
35. Nguyễn Đình Phúc và cs (2005). Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư thanh quản, hạ họng tại khoa ung bướu Bệnh viện TMH trung ương từ 2000-2004. *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học TMH toàn quốc 2005*, 106-114.
36. Nguyễn Đình Phúc (2009). Vị trí xuất phát và lan tràn của ung thư hạ họng. *Tạp chí y học thực hành*, 665 (6), 57-60.
37. Tống Xuân Thắng, Lê Minh Kỳ, Nguyễn Đình Phúc (2006). Cắt một phần thanh quản và hạ họng có tạo hình trong điều trị các khối u vùng thanh quản hạ họng (58 trường hợp điều trị tại BV TMH TW, 2004-2006). *Kỷ yếu công trình NCKH Hội nghị KH ngành TMH*, 99-104.
38. Lê Minh Kỳ và Cao Minh Thành (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng ung thư hạ họng tại bệnh viện Tai mũi họng trung ương. *Tạp chí Y học Việt nam*, số 2, 4-8.
39. Lê Minh Kỳ, Phùng Thị Hòa, Phan Đức Chính và cs (2016). Đánh giá đáp ứng của ung thư hạ họng giai đoạn muộn sau điều trị hóa chất dẫn đầu. *Tạp chí tai mũi họng Việt nam*, 61-33(3), 29-36.
40. Nguyễn Quốc Dũng, Bùi Diệu, Nguyễn Đình Phúc (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của ung thư hạ họng. *Tạp chí y học thực hành*, 881(10).
41. Nguyễn Quốc Dũng và Lê Minh Kỳ (2012). Nghiên cứu đối chiếu đặc điểm tổn thương lâm sàng với chụp cắt lớp vi tính ung thư hạ họng. *Tạp chí y học Việt nam*, 1, 4-7.

42. Phạm Văn Hữu (2019). *Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi qua đường miệng cắt khô ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn T1 và T2*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà nội.
43. Nguyễn Như Ước, Lê Trung Thọ, Nguyễn Đình Phúc (2014). Đối chiếu các tổn thương trên lâm sàng với hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của ung thư hạ họng - thanh quản. *Tạp chí Tai mũi họng Việt nam*, 59-22 (4), 72-78.
44. Nguyễn Như Ước, Nguyễn Đình Phúc, Lê Trung Thọ (2014). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố phân tử có giá trị tiên lượng của ung thư hạ họng tại Bệnh viện tai mũi họng Trung ương. *Tạp chí Tai mũi họng Việt nam*, 59-23 (5), 82-91.
45. Đàm Trọng Nghĩa (2016). Hiệu quả và tính an toàn phác đồ hóa xạ trị tuần tự Palitaxel +Cisplatin ở bệnh nhân ung thư thanh quản hạ họng giai đoạn III, IV,
46. Lê Văn Quảng (2011). Đánh giá đáp ứng của hóa chất tân bổ trợ phác đồ Cisplatin -5Fluorouracil trong điều trị ung thư lưỡi giai đoạn III, IV (M0). *Tạp chí y học thực hành*, 15-17.
47. Frank H. Netter (2015). *Atlas giải phẫu người*, Nhà xuất bản y học.
48. Anne MR Agur, Arthur F, Dalley(2005). *Grant's Atlas of Anatomy*, Lippincott Williams & Wilkins.
49. Lefebvre J - L and Chevalier D (1992). Cancer de l'hypopharynx. *EMC*, 20 - 605 - A10.
50. Rebecca L Siegl, Kimberly D Miller, Ahmedin Jemal (2020). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 70 (1),7-30.
51. Tina Dalianis, Nathalie Grün, Jana Koch et al (2015). Human Papillomavirus DNA and p16(INK4a) Expression in Hypopharyngeal Cancer and in Relation to Clinical Outcome, in Stockholm, Sweden. *Oral Oncol*, 51(9), 857-61.

52. Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichartn et al (2005). Pathology and Genetics Of Head and Neck Tumoures. *Third Edition Wold Health Organization Classification of Tumorurs*, IARC Press, Lyon.
53. Christine M. Glastonbury, Juerg Hodler , Rahel A. Kubik-Huch et al (2020). Head and Neck Squamous Cell Cancer: Approach to Staging and SurveillanceIn: Diseases of the Brain. *Head and Neck*, 2020 -2023.
54. Mckee P.H, Marsden R A, Santacruz D.J (1998). *Pathology of the SkinWwith clinical correlation*, Mosby Welf.
55. Ana Magdalena Bratu , Iulia AlecsandraSălcianu, Daniel Alin Cristian et al (2015). CT characters versus morphopathological characters in pharyngeal squamous cell carcinoma. *Rom J MorpholEmbryol*, 56(1), 197-205.
56. Jason M Wagner, NatoshaMonfore, Austin J McCullough (2019). Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration With Optional Core Needle Biopsy of Head and Neck Lymph Nodes and Masses: Comparison of Diagnostic Performance in Treated Squamous Cell Cancer Versus All Other Lesions. *J Ultrasound Med*, 38(9), 2275-2284.
57. H Lewis-Jones, S Colley, D Gibson (2016). Imaging in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *Supplement S2 (Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guideline)*,130, 28-3.
58. J.L. Hunt, M. Brandwein-Gensler (2010). Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. *American Joint Commission on Cancer (AJCC)*, World Health Organization Classification of Tumours, 2010.
59. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidrline). *Head and Nrck Cancer*. Version 1.2018- February 15-2018. NCCN. org.

60. Nguyễn Xuân Kử và Bùi Diệu (2011). *Cơ sở vật lý và những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư*, Nhà xuất bản y học, Hà nội, 284-360.
61. Mai Trọng Khoa và Nguyễn Xuân Kử (2012). Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng - Chương 2, *Ung thư thanh quản và hạ họng*, Nhà xuất bản y học, Hà nội, 325-328.
62. J. L. Lefebvre, F. Rolland, M. Tesselaar, E. Bardet, C. R. Leemans, L. Geoffrois, P. Hupperets, L. Barzan, D. de Raucourt, D. Chevalier (2009). Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(3), 142–152.
63. L. Licitra, J.B. Vermorken (2004). Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Head and Neck cancer*, 15 (1), 7–11.
64. Lefebvre JL et al (1996). Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*, 88(13), 890-899.
65. Yoann Pointreau , Pascal Garaud, Sophie Chapet (2009). Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*, 101(7), 498-506.
66. C M L van Herpen, M E Mauer, R Mesia (2010). Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). *Br J Cancer*, 103(8), 1173–1181.

67. Grau JJ et al (2002). Multidisciplinary approach in advanced cancer of the oral cavity: outcome with neoadjuvant chemotherapy according to intention-to-treatlocal therapy. *A phase II study Oncology*, 64 (4), 338-345.
68. Shunichi.C, Hideki C, Akitern N et al (2012). Evaluation of Overall Tumor Cellularity After Neoadjuvant Chemotherapy in Patient With Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269 (11), 269, 2391 - 2399.
69. Lagha A et al (2013). Larynx preservation: What is the best non-surgical strategy. *Crit Rev OncolHematol*.
70. Guillaume Janoray G, Yoann Pointreau, Pascal Garaud et al (2016). Long – term Results of a Multicenter Randomized Phase III trial of induction chemotherapy with Cisplatin, 5 – fluorouracil, Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*, 108 (4), 368.
71. Bozec A et al (2016). Induction chemotherapy – based laryx preservation programfor locally advanced hypopharygeal cancer: oncologic and functional outcomes and prognostic factors. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*, 1-8.
72. Guo W et al (2016). Pretreatment Intra- Voxel incoherent Motion Difusion – weighted Imaging (IVIM – DWI) in predicting induction Chemotherapy Response in Locally Advanced Hypopharyngeal Carcinoma. *Medicine* (Baltimore).
73. TakamaMatoba (2017). Chemo-selection with Docetaxel, Cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) regimen followed by radiation therapy or surgery for pharyngeal and laryngeal carcinoma. *Japanes Journal of clinical of oncology*, 47(11), 1031-1037.
74. Trần Bảo Ngọc, Đặng Tiến Hoạt, Bùi Diệu (2012). Hiệu quả hóa trị tân bổ trợ phác đồ TCF bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ

giai đoạn không mổ được. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 79(2), 43-50.

75. Nguyễn Thị Thái Hòa, Bùi Diệu, Đỗ Anh Tú, và cs (2003). Đánh giá kết quả sống còn sau điều trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IVA, IVB bằng phác đồ Nimotuzumab - Hóa xạ trị. *Tạp chí ung thư học Việt nam*, 4, 67-74.
76. Jaykaran Charan and Tamoghna Biswas (2003). How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research. *Indian J Psychol Med*, 35(2): 121–126.
77. Ethan Basch, Bryce B Reeve, Sandra A Mitchell et al (2014). Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*, 29,106(9).
78. P Therasse, S G Arbuck, E A Eisenhauer (2000). New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92 (3), 205-16.
79. Manish Kumar, Goel, Pardeep Khanna, Jugal Kishore (2010). Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res*, 1(4), 274–278.
80. Kuo P et al (2016). Treatment trends and survival effects of chemotherapy for hypopharyngeal cancer. *Analysis of the National Cancer Data Base, Cancer*, 122(12):1853-60.
81. Juliana Portas, Daniela Correa et al (2019). Effect of Induction Chemotherapy on Swallowing in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev*, 20(1), 91-96.
82. Pichit Sittitrai et al (2018). The role of induction chemotherapy followed by surgery in inoperable stage Ivb laryngeal and hypopharyngeal cancers a case series. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 47- 62.

83. Park YM et al (2018). A Clinical Trial of Combination Neoadjuvant Chemotherapy and Transoral Robotic Surgery in Patients with T3 and T4 Laryngo-Hypopharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 25(4), 864-871.
84. Oueslati Z et al (2004). Hypopharyngeal squamous cell carcinoma retrospective study of 149 patients. *Cancers Radiother*, 8(6): 358-63.
85. Han MW (2012). Can response to induction chemotherapy be a predictive marker for ultimate outcome in hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck*, 146 (1), 74-80.
86. Morgan Fu- Ti Chang et al (2010). Treatment results for hypopharyngeal cancer by different strategies and its secondary primary – an experience in Taiwan. *Radiation Oncology*, 5 (91).
87. Peter Zbaren et al (1997) Pretherapeutic Staging of Hypopharyngeal Carcinoma Clinical Findings, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging Compared With Histopathologic Evaluation. *Arch Otolaryngol Head and Neck*, 123(9), 908-913
88. Wichmann G et al (2017). Induction chemotherapy followed by radiotherapy for larynx preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Outcome prediction after one cycle induction chemotherapy by a score based on clinical evaluation, computed tomography-based volumetry and ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Eur J Cancer*, 72, 144-155.
89. Xue Yina Dena, Yona Su et al (2009) Regional invasion of hypopharyngeal carcinoma based on CT- a report of 65 cases. *Chinese journal*, 28(6).
90. Bhagyashree Jaipuria, Deviprasad Dosemane, Panduranga Math et al (2018). Staging of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer: Computed Tomography Versus Histopathology. *Iran J Otorhinolaryngol*, 30 (99), 189-194.

91. Franz J. Wippold II, Jay P. Heiken (2000). Diagnostic Imaging of the Hypopharynx. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery E-Book*, 98(2),1506-1829.
92. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and NecCancer. Head and neck squamous cell carcinoma locally advanced induction TPF (Docetaxel cisplatin fluorouracil (part 1). Evi Q-Áutrallian. Head and neck- <https://www.eviq.org.au/p/588>).
93. Andreas Dietz, Susanne Wiegand, Thomas Kuhnt et al (2019). Laryngeal Preservation Approaches: Considerations for New Selection Criteria Based on the DeLOS-II Trial. *Front Oncol*, 9, 625.
94. Vermorken JB, EORTC 24971/TAX 323 Study Group (2007). Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*,357(17), 1695-1704.
95. Posner MR, TAX 324 Study Group (2007). Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*,357(17):1705-15.
96. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI et al, TAX 324 Study Group (2011). Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*,12(2),153-159.
97. G. Calais , Y. Pointreau , M. Alfonsi et al (2016). Show More Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. *Preliminary results of GORTEC 2000–01 Journal of Clinical Oncology*, 2.

98. Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, et al (2009) . Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial). *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266:1291.
99. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L et al, DeLOS-II (2007). Randomised Phase II Screening Study to the Use of a TPF-Chemotherapy (Short Induction) Before TPF Induction, Radiotherapy With or Without Cetuximab in the Primary Therapy of the Only by Laryngectomy Operable Carcinoma of the Larynx/Hypopharynx. *Clinical trials*.
100. Dietz A (2018). Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLos -II. *Ann Oncol*, 29(10), 2105-2114.
101. Susanne Wiegand, Gunnar Wichmann, Andreas Dietz (2019). Perspectives of Induction With Chemo and/or Immune Check Point Inhibition in Head and Neck Organ Preservation Treatment. *Front Oncol*, 26, 9:191
- .102. Huguet F, Schick U, Pointreau Y (2017). Role of induction chemotherapy in head and neck cancer: Cons. *Cancer Radiother*,21(6-7),510-514.
103. Joshi P, Joshi A, Norohna V et al (2007). Role of neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx and larynx. *South Asian J Cancer*, 6 (1),15-19.
104. Herman LC (2014). Comparison of carboplatin-paclitaxel to docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer.*Oral Oncol*,50(1):52-8.

105. Li ZD and Lu T (2018). Comparative analysis of clinical efficacies between induction chemotherapy and surgery combined with radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy in advanced hypopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, 53(12),918-924, Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zh.
106. Shuzhou Liu (2018). Rational choice of induction chemotherapy-based larynx preservation for hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol*, 138(12),1146-1153.
107. F Caponigro, E Massa, L Manzione et al (2001). Docetaxel and Cisplatin in Locally Advanced or Metastatic Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase II Study of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG). *Ann Oncol*, 12(2), 199-202.
108. Vourexakis Z et al (2014). Laryngeal preservation protocols: long –term functional outcomes in good responders to induction chemotherapy for periforme sinus carcinoma. *ORL. J. Otorhinolaryngol*, Reclat Spec, 76 (3): 164-70
109. Shunichi.C, Hideki C, Akitem N et al (2012). Evaluation of Overall Tumor Cellularity AfterNeoadjuvant Chemotherapy in Patient With Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269 (11), 2391 - 2399.
110. Wolf GT, Fisher SG, Hong WK et al (Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group - VALGSG) (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 324(24):1685-90.
111. J B Lecanu , G Monceaux, S Périé et al (2000). Conservative Surgery in T3-T4 Pharyngolaryngeal Squamous Cell Carcinoma: An Alternative to Radiation Therapy and to Total Laryngectomy for Good Responders to Induction Chemotherapy. *Laryngoscope*, 110 (3 Pt 1), 412-6.

112. Jérôme Sarini, Corso Bocciolini, Charles Fournier et al (2002). Induction Chemotherapy and Larynx Preservation: Is Such Practice Useful. *Bull Cancer*, 89 (4), 411-7.
113. A RelicM Scheich, J Stapf, C Voelter et al (2009). Salvage Surgery After Induction Chemotherapy With Paclitaxel/Cisplatin and Primary Radiotherapy for Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266 (11), 1799-805.
114. Oscar Israel Jaramillo Calvas, Daniel Marin Ramos, Leandro Luongo Matos et al (2017). Oncological Results of Surgical Treatment Versus Organ-Function Preservation in Larynx and Hypopharynx Cancer. *Rev Assoc Med Bras*, 63(12), 1082-1089.
115. Clair Vandersteen, Karen Benezery, Emmanuel Chamorey(2015). Contemporary therapeutic management of locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes - a report on 100 cases. *Acta Otolaryngol*, 135(2), 193-200.
116. Randal S Weber, Brian A Berkey, Arlene Forastiere et al (2003). Outcome of Salvage Total Laryngectomy Following Organ Preservation Therapy: The Radiation Therapy Oncology Group Trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 129 (1), 44-9.
117. Lefebvre JL, Andry G, EORTC Head and Neck Cancer Group (2012). Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*, 23(10):2708-14
118. P Pignon, J Bourhis, C Domenge et al (2000). Chemotherapy Added to Locoregional Treatment for Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: Three Meta-Analyses of Updated Individual Data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*, *Lancet*, 355 (9208), 949-55.

119. Athanassios Argiris, Jean Louis Lefebvre (2019). Laryngeal Preservation Strategies in Locally Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *Front Oncol*, 9, 419.
120. J Lacau St Guily, V Bassot, D Brasnu, M Weil, C Jacquillat et al (1986). Short-term Results of the Combination of Cis-Platinum, 5-fluorouracil and Bleomycin in Advanced Upper Aerodigestive Tract Cancers. *Drugs Exp Clin Res*, 12 (1-3), 211-7.
121. Ozden Altundag MD et al (2005). Induction chemotherapy with cisplatin and 5fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: Results of singlecenter study of 45 patients. *Head Neck*, 27, 15–21.
122. Sabine Semrau, Frank Waldfahrer, Michael Lell et al (2011). Feasibility, Toxicity, and Efficacy of Short Induction Chemotherapy of Docetaxel Plus Cisplatin or Carboplatin (TP) Followed by Concurrent Chemoradio-Therapy for Organ Preservation in Advanced Cancer of the Hypopharynx, Larynx, and Base of Tongue. *Early Results, Strahlenther Onkol*, 187 (1), 15-22.
123. Rie Nakahara, Takeshi Kodaira, Kazuhisa Furutani et al (2012). Treatment Outcomes of Definitive Chemoradiotherapy for Patients With Hypopharyngeal Cancer. *J Radiat Res*, 53 (6), 906-15.
124. Alexandre Bozec, Karen Benezery, Emmanuel Chamoirey et al (2016). Nutritional Status and Feeding-Tube Placement in Patients With Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer Included in an Induction Chemotherapy-Based Larynx Preservation Program. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273 (9), 2681-7.

125. Juliana Portas , Daniela Corrêa, Débora Queijaet al (2019).Effect of Induction Chemotherapy on Swallowing in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 20 (1), 91-96.
126. Jacques Bernier, Christian Dometge, Mahmut Ozsahin (2004). Postoperative Irradiation With or Without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Engl J Med*, 350(19):1945-52.
- 127 Wen-Chi,Yang Chung-Ho,Chen Jen-Yang Tang (2014). Induction Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil Followed by Surgery and Concurrent Chemoradiotherapy Improves Outcome of Recurrent Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*,34(7):3765-73.
128. B Henriques De Figueiredo C, Fortpied , J L Lefebvre et al , EORTC Head and Neck Cancer and Radiation Oncology Cooperative Groups (2016). Long-term Update of the 24954 EORTC Phase III Trial on Larynx Preservation. *Eur J Cancer*, 65:109-12.
129. Meghan M Crippen,Jacob S Brady , Lindsay A Burke (2019). Second Primary Lung Malignancy Following Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope*,129 (4), 903-909.
130. X-G Ni , Q-Q Zhang , J-Q Zhu et al (2018). Hypopharyngeal Cancer Associated With Synchronous Oesophageal Cancer: Risk Factors and Benefits of Image-Enhanced Endoscopic Screening. *J Laryngol Otol*, 132(2), 154-161.
131. J T Larson , G L Adams, H A Fattah. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 103(1),14-24.

132. B H Haughey, G A Gates, C L Arfken et al (1992). Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,101(2 Pt 1):105-12.
133. A D Colevas , C M Norris, R B Tishler et al (2002). Phase I/II Trial of Outpatient Docetaxel, Cisplatin, 5-fluorouracil, Leucovorin (opTPFL) as Induction for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol*, 25 (2), 153-9.
134. M R Posner , B Glisson, G Frenette et al (2001). Multicenter Phase I-II Trial of Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy for Patients With Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. *J Clin Oncol*, 19 (4), 1096-104.
135. Akihito Watanabe, Masanobu Taniguchi, Shigeyuki Sasaki (2003). Induction Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil and L-Leucovorin for Locally Advanced Head and Neck Cancers: A Modified Regimen for Japanese Patients. *Anticancer Drugs*, 14 (10), 801-7.
136. D Schrijvers, C Van Herpen, J Kerger et al (2004). Docetaxel, Cisplatin and 5-fluorouracil in Patients With Locally Advanced Unresectable Head and Neck Cancer: A Phase I-II Feasibility Study. *Ann Oncol*, 15 (4), 638-45.
137. Mamoru Tsukuda , Yasukazu Mikami, Yuji Tanigaki et al (2004). Phase I Trial of Combined Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil for Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Clin Oncol*, 9(3), 161-6.
138. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A et al (2014). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*, 25(1), 216–225.

139. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian Let al (2010). Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol*, 21, 1515–22.
140. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M et al (2014). Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 32(25), 2735–2743.
141. Yoann Pointreau, Ibrahim Atean, Jérôme Fayette et al (2011). Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer: A New Paradigm. *Anticancer Drugs*, 22 (7), 613-20.
142. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits Get al (2013). Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(3), 257–264.
143. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D et al (2017). Introduction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advaced Head and Neck Cancer. A phase II – III trial. *Ann Oncol*, 28(9), 2206 -2212.
144. Zoltán Takácsi-Nagy, Erika Hitre, Éva Remenár et al (2015). Docetaxel, Cisplatin and 5-fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy or Chemoradiotherapy Alone in Stage III-IV Unresectable Head and Neck Cancer: Results of a Randomized Phase II Study. *Strahlenther Onkol*, 191 (8), 635-41.
145. Jean Louis Lefebvre, Yoann Pointreau, Frederic Rolland (2013). Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol*, 31(7):853-9.

PHỤ LỤC

Bảng 4.1. So sánh đáp ứng hóa chất hỗ trợ trước TCF của một số nghiên cứu

STT	Nước -Tổ chức/ Tác giả /Năm/ TLTK	Phác đồ TCF/ BN (n)	Đáp ứng					UTT2/ Di căn xa (%)
			Đáp ứng toàn bộ (%)	Đáp ứng hoàn toàn (%)	Đáp ứng một phần (%)	Ổn định (%)	Tiến triển (%)	
1	Mỹ/ Colevas (2002) /[133]	TCF (+leucovorin) 34	94	44	50			
2	Mỹ/ Posner (2001)/ [134]	TCF/ 43	93	40	53			
3	Nhật/ Akihito (2003)/ [135]	TPF/ 34 (+leucovorin)	88	59	29			
4	Mỹ/D Schrijvers (2004)[136]	TCF48	71	0	71			
5	Nhật/ Tsukuda.M (2004)/[137]	TCF/ 18	94	22	72			
6	TBN/ Hitt.R/ TTCC/ 2014/ [138]	TCF/ 155	87	35	52			
7	GORTEC / Pháp/2000–01/ (2016) [97]	TCF 110	80,0	41,8	38,2	11,8	3,2	
	Mỹ C.Âu/ Vermorken/ TAX 323/2007 [98]	TCF/177	68	8,5	59,5			
8	Mỹ C.Âu/ Marshall Posner.RP/ TAX 324/200 9 [95]	TCF/255	72	17	55			
9	Ý/ Ghi MG/2017 [197]	TCF/206	76,0	42,5	33,5			
10	Ý/ Paccagnella [139]	TCF/101	78,2	50	28,2	2,2	19,5	
11	Ý/ Caponigro/ [107]	TCF/46	46	11	35		8	
13	Mỹ/ Cohen /DeCIDE/ 2004-2009/ [140]	TCF/138	64	10	54	23	4,4	
14	Nhật/ Joshi Poonan 2010/ [103]	TCF/ 80	58,0	5,0	53,0	37,0	5,0	

STT	Nước -Tổ chức/ Tác giả /Năm/ TLTK	Phác đồ TCF/ BN (n)	Đáp ứng					UTT2/ Di căn xa (%)
			Đáp ứng toàn bộ (%)	Đáp ứng hoàn toàn (%)	Đáp ứng một phần (%)	Ổn định (%)	Tiến triển (%)	
15	Hernan LC [104]/2014	TCF/53	84,9	9,4	75,5			
16	Trung quốc/Li ZD, 2018 [105]	TCF/52	88,4	9,6	78,8			
17	Đức/ DELOS-II, Dietz A/ [100]	TCF/41	79,1 đến 94,9					5
18	Mỹ-PARADIGM/ (2004-2013) Y.Pointreau [141]	TCF/145	78					
19	Hungary/ Zoltán/ (2007-2009- 2015)/ [144]	TCF/66		63,0				
20	Hàn quốc/ Han (1997-2006)/ [85]	TCF/97			50,5			
21	Shuzhou Lui/ 2018 /[142]	TCF/170	63					
22	Lê Minh Kỳ, Phan Đức Chính /(2017)/[39]	TCF/29	96,6	24,1	72,5	3,4	0	
23	Trần Bảo Ngọc[74] /2015	TCF/30	87,9	40,9	47,0	12,1	0	
24	Đàm Trọng Nghĩa/(2017) [45]	TC/ 41	78,0	2,4	75,6	22	0	
25	Nghiên cứu của chúng tôi	TCF/41	73,2	12,2	61,0	12,2	7,3	7,3

Bảng 4.2. So sánh chiến lược và kết quả bảo tồn thanh quản của các nghiên cứu cơ bản trên thế giới

STT	Nước- Tổ chức / Tác giả /Năm/ TLTK	BN (n)	Phác đồ HTBTT- (Tần công) (IC)	Điều trị sau HTBTT		Đáp ứng toàn bộ	Tỷ lệ Bảo tồn TQ (%)	Kết luận
1	Mỹ / Wolf GT, VALGSG/ 1991/ [110] PF/ UTTQ (Đánh giá ĐƯ HTBTT- IC)	166	Phẫu thuật (PT) (Cắt TQTP)				64	1.Hai thử nghiệm đầu tiên về HTBTT: 2.Bảo tồn TQ 2/3 BN/ 3.Không ảnh hưởng sống sót và kiểm soát bệnh 4.Ít di căn xa
		166	PF (2 CK)	Không ĐƯ	PT + XT			
				Có ĐƯ + PF CK 3	XT			
2	Châu Âu/ 1996/ EORTC 24891[64] PF/ UTHH (Đánh giá ĐƯ HTBTT- IC)	194	2-3 CK PF	Không ĐƯ	PT (CTQTP)			
				Có ĐƯ	XT		60	
3	Châu Âu/ 2009 EORTC 24954 [62] PF/ UTHH (Đánh giá ĐƯ HTBTT- IC)	224	2 CK PF	Có ĐƯ + 2 CK PF	XT			Tỷ lệ sống sót như nhau
				Không ĐƯ	Phẫu thuật (Cắt TQTP)			
		226	4 CK PF xen kẽ XT					4 CK có xu hướng bảo tồn TQ tốt hơn
4	Pháp/ GORTEC /2009/ 2000-01/ [97](So sánh TCF với PF)	110	TCF (3CK)	Có ĐƯ	XT	80	78,8	Ưu thế về TPF
				Không ĐƯ	PT (Cắt TQTP)			
		103	PF (3CK)			59,2	55,3	
5	Mỹ/ RTOG 91-11/ 2003/ [116] So sánh PF/ HXTĐT/ XT	547	PF (3CK)	ĐƯ	XT		72	Chiếm ưu thế hơn về HXTĐT
				Không ĐƯ	PT (Cắt TQTP)			
			HXTĐT				84	
			XT				67	
6	TREMP LIN / (GORTEC) Lefbvre / 2013/[145]		TCF (3CK)	ĐƯ	XT+ Cis		87,0	Không có khác biệt giữa 2 phác đồ.
					XT+ Cetuximab		82,0	
				Không ĐƯ	PT (CTQTP)			
7	Đức/ DELOS-II/[92][2000]	173	PF	Có ĐƯ	XT	79,1		1.Không có vượt trội nào khi so TCF/ PF 2.Có ưu thế hơn ở TCF +E / so với TP + E
			TP	Có ĐƯ	XT	94,7		
			TP + E	Có ĐƯ	XT+ Cetuximab	94,9		
			TCF + E	Có ĐƯ	XT+ Cetuximab	94,9		
			TCF + E (Cetuximab)	Có ĐƯ	XT+ Cetuximab	80,0		
8	Mỹ và Pháp /SALTORL [140]govNCT033408	T3 và T4	TCF		HXTĐT+ Cisplatin (RTOG)			Hy vọng tăng tỷ lệ sống sót từ 52 lên 65% (ở

STT	Nước- Tổ chức / Tác giả /Năm/ TLTK	BN (n)	Phác đồ HTBTT- (Tân công) (IC)	Điều trị sau HTBTT		Đáp ứng toàn bộ	Tỷ lệ Bảo tồn TQ (%)	Kết luận
	[97](Trial of Laryngeal Preservation Comparing Induced CT Followed by RT vs CTConcomitant to RT / (2017-2026)[Int].	(TQ và HH)	TCF		XT (GORTEC)			nhánh TCF + HXTĐT với Cis)

Bảng 4.3. So sánh bảo tồn thanh quản của hóa chất hỗ trợ trước của một số nghiên cứu theo 2 phác đồ TCF và PF

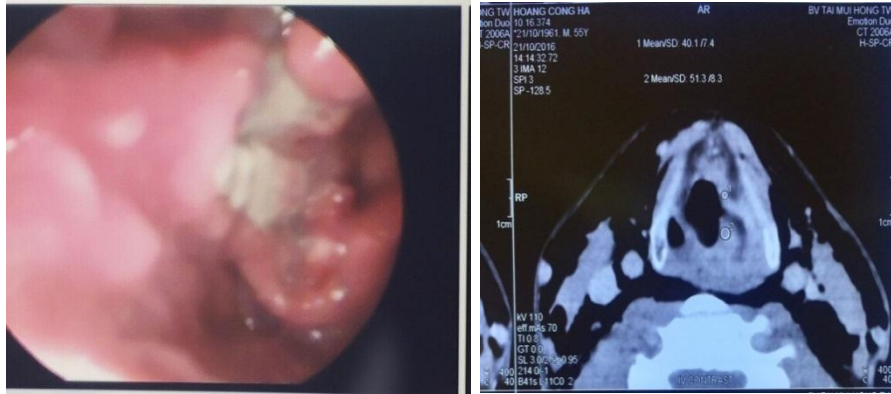
STT	Nước/tác giả/năm/TLTK	Phác đồ TCF	Phác đồ PF	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ bảo tồn thanh quản (%)
1	Veterans Affairs trial/ Mỹ/1991, [110]		PF	332	64
2	EORTC/Lefebvre /1996/[64]		PF	100	42
3	TAX 323/ Vermorken.JB 2007/ [94]	TCF		177	33,3
4	Morgan/ Đài loan/ 2010/[86]		PF	156	27,2
5	Li ZD, TQ 2018 [105]	TCF		52	90,4
6	Pháp/GORTEC 2000–01/ (2006-2016)G. Calais /Pointeau /Janoray [97]		PF	108	57,6
		TCF		112	80
7	Nhật/ Poonan2010/ [135]	TCF		80	51,0
8	Mỹ/ Randal S Weber RTOG 91-11/2003-2013, [116]		PF	517	67,5
9	EORTC-24954/ châu Âu 2009/ [62]		PF	450	33,3
10	Hungary/ Zoltán/ 2007-2009/ [144]	TCF		66	56,0
11	Nghiên cứu của chúng tôi	TCF		41	65,9

**Bảng 4.4. So sánh độc tính và tác dụng không mong muốn của một số
nghiên cứu trên thể giới của phác đồ TCF.**

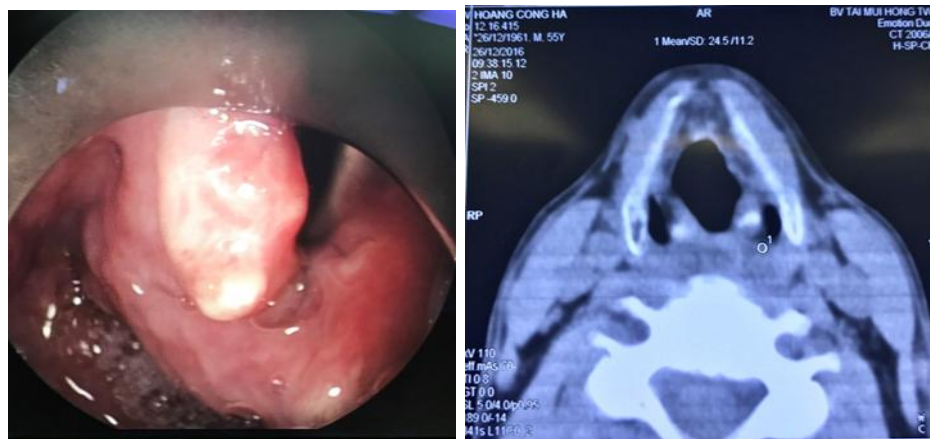
	Châu Âu TAX 323 EORTC249 71	Mỹ TAX 324	Mỹ DeCID E Cohen	Tây Ban Nha Hitt	TBN TTCC Hitt	Pháp GORTE C 2000-1 Janorey	Ý GSTT C M.G. Ghi	Việt nam Trần Bảo Ngọc	Của Chúng Tôi
Số TLTK	[94]	[95] [96]	[98]	[139]	[138]	[97]	[143]	[74]	
Năm	2007	2007	2004	1998	2002	2006	2006	2015	2020
BN(n)			283	387	439		421		
TCF 3CK	358	501	136	389	153	213	204	115	
TCF 2 CK								15,7 (2 CK)	
Đủ liều	75	73						84,3	
Chậm liều	24	29							
Ngừng Điều trị	6,2	6							
Tử vong do độc tính hóa chất	2,3	1		2		5			
Độc tính và Tác dụng không mong muốn	5 Độ 3-4	5 Độ 3-4		60 Độ 2-4	26,2 Độ 3-4	71,7 Độ 2-4	Độ 3-4	Độ 1-3	
Giảm BC	41,6		13,2		15,7		12	51,3	4,8
Giảm BCTT	76,9	83		37	19,0		27,5	51,3	
Thiếu máu	9,2				2,7		2,5		
Giảm Hb			85,7					45,2	68,3
Giảm TC	5,2		32,3		3,3		1	2,6	112,2
Sốt	5,2			8	17,0		11		
Nhiễm trùng	6,9	6	13,9		4,6				
VNNM		21	50,8	16	9,1	49,5	5	17,4	
Viêm tuyến nước bọt						14,1			
Buôn nôn		14		6	3,3			15,6	
Nôn		8	41,1		6,6			3,4	
Ỉa chảy	7,0	7	38,4	16	7,2		2	4,3	7,3
Chán ăn		12	41,4		5,2				
Khó nuốt			20		1,3				
Thờ ơ Mệt mỏi		5	74,4	3	10,5				
Rụng tóc	11,6		39	10	2,0			5,2	
Đau xương khớp						98			

PHỤ LỤC

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



Hoàng Công H (MHS1: 16011513): Trước điều trị TCF – giai đoạn T3N0M0



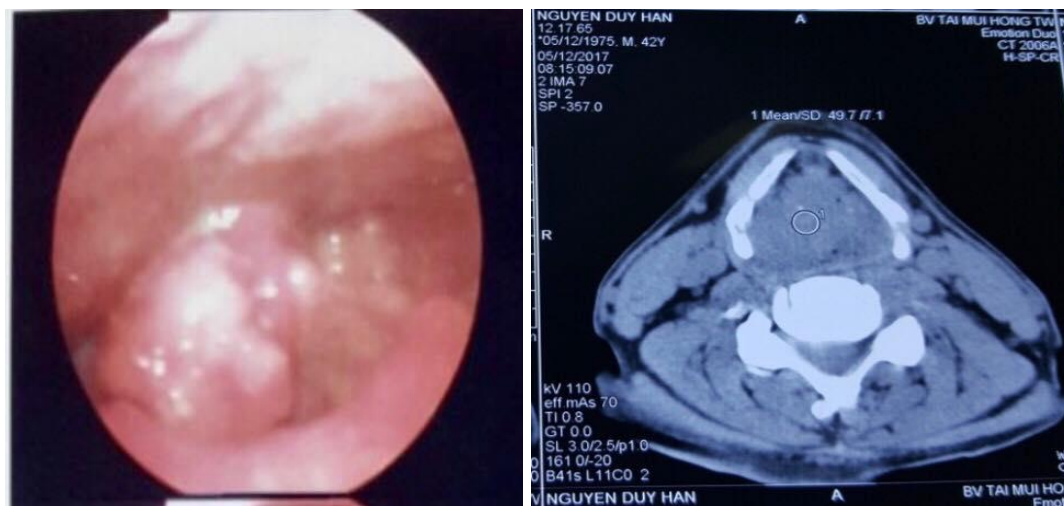
Hoàng Công H (MHS4: 17000730): Sau điều trị TCF – giai đoạn T2N0M0



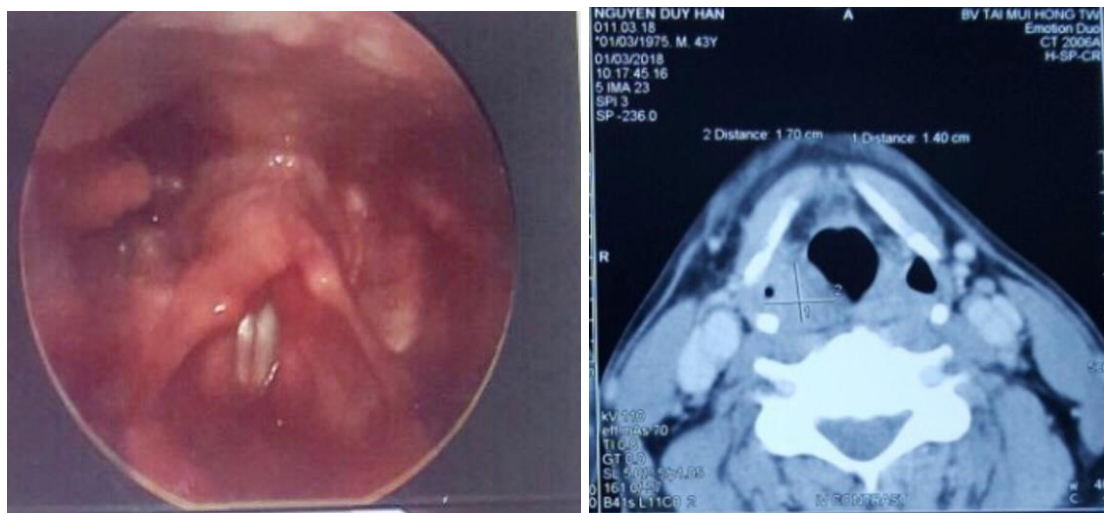
Trước phẫu thuật

Sau phẫu thuật 2 tháng

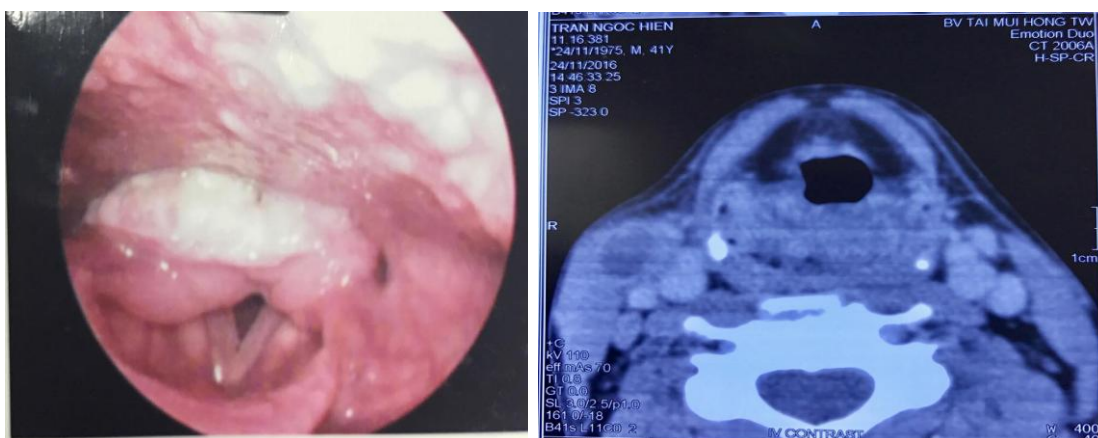
Hoàng Công H (MHS4:17000730): Bệnh nhân trước điều trị tiên lượng phẫu thuật cắt hạ họng thanh quản toàn phần. Sau điều trị chuyển sang phẫu thuật cắt hạ họng bán phần bằng Laser CO2.



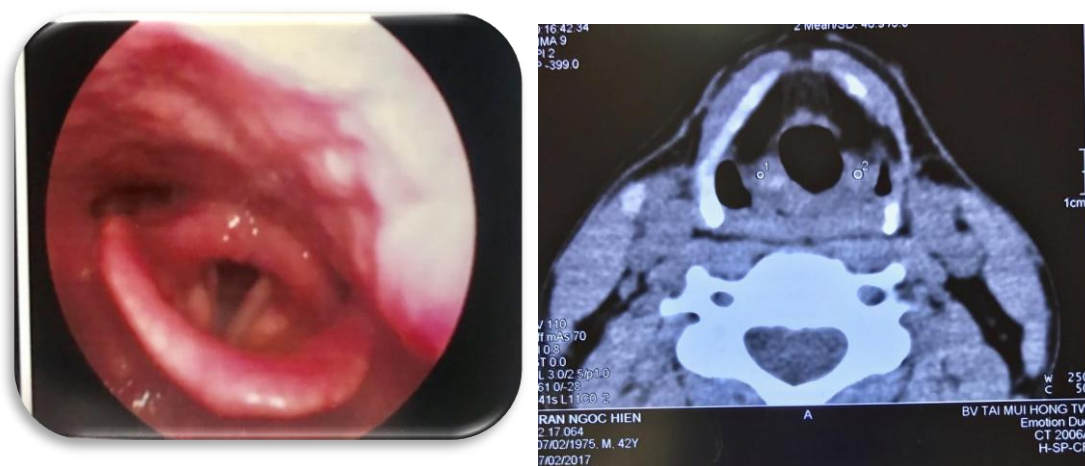
BN Nguyễn Duy H (MHS1: 17013831) Trước khi điều trị TCF- giai đoạn T4aN0M0



BN Nguyễn Duy H (MHS3: 18002612): sau điều trị 3 chu kỳ TCF – giai đoạn T2N0M0



BN Trần Ngọc H (MHS1:16013076): Trước điều trị TCF – giai đoạn
T3N1M0



BN Trần Ngọc H (MHS3: 17000808): sau điều trị TCF – giai đoạn T0N0M0

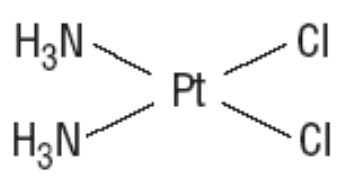
PHỤ LỤC

CÁC THUỐC HÓA CHẤT SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

1.9.8.1. CISPLATIN

* Tên khoa học: Diammin – dichloro- platinum

* Dạng thuốc:

1 lọ 20ml chứa 10mg Cisplatin	
1 lọ 50ml chứa 25mg Cisplatin	
1 lọ 100ml chứa 50mg Cisplatin	

* Dược động học

- Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào các mô nhiều nhất là ở thận, gan, buồng trứng, tử cung. Thuốc khuếch tán vào hệ thần kinh rất ít.

- Phần lớn thuốc gắn với protein huyết thanh.

- Thời gian bán huỷ trong trong huyết tương theo 2 pha: pha 1 có $T_{1/2}$ = 25-49 phút, pha 2 có $T_{1/2}$ = 58-73 giờ.

- Thải trừ chủ yếu qua thận.

* Cơ chế tác dụng: Là thuốc chống ung thư do kìm hãm tế bào; Tính chất hoá sinh rất giống các chất alkyl hoá; Có tác dụng chọn lọc trên DNA.

* Chỉ định: UT biểu mô vảy, UT tinh hoàn, UT buồng trứng; Thuốc thường được phối hợp với các thuốc chống ung thư khác.

* Cách dùng

- Dùng đơn hoá chất: Liều cho người lớn và trẻ em là 50-100 mg/m² diện tích cơ thể, cứ 3-6 tuần một lần trong ngày, hoặc chia ra 2-5 ngày.

- Trước khi dùng thuốc phải truyền 1-2 lít dung dịch glucose 5% trong 8-12 giờ. Sau khi dùng thuốc vẫn phải truyền dịch để lợi niệu trong vòng 24 giờ.

- Dùng phối hợp: Liều lượng cần thay đổi tùy theo bản chất và độc tính của thuốc phối hợp.

- Trong điều trị UTHH, đây là thuốc cơ bản và thường phối hợp với thuốc chống ung thư khác với liều từ 75 - 100 mg/ m² diện tích cơ thể.

* Tai biến:Độc tính trên thận có liên quan với liều, nếu suy thận thì thuốc

sẽ bị tích lũy và cần phải giảm liều; Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu; Buồn nôn và nôn ; Các phản ứng quá mẫn: phù mắt, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp; Có thể thấy rối loạn tim, chán ăn và tăng transaminase.

* Độc tính: Thường gặp là: Viêm miệng, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu nhạt. Ít gặp: Rụng tóc, viêm da. Rất ít gặp: Xuất huyết ở những nơi khác nhau, nhất là đường tiêu hoá.

* Chống chỉ định: Tuyệt đối: Người dị ứng với Cisplatin hoặc các thuốc có platin. Phụ nữ có thai hoặc cho con bú; Tương đối: Có tổn thương chức năng thận. Có tổn thương thính giác; Không phối hợp với các aminosid.

- Bảo quản: Lọ thuốc kín để ở tủ lạnh 2 - 8°C và tránh ánh sáng. Sau khi đã pha thành dung dịch không được để trong tủ lạnh vì Cisplatin sẽ kết tinh trở lại. Nếu để ở nhiệt độ trong phòng chỉ để được 1 giờ. Nếu tránh ánh sáng tốt có thể để được 8 giờ.



Hình 1.13. Cisplatin - Hãng EBWE Arzneimittel Ges.m.b.H, Austria

1.9.8.2.DOCETAXEL

Docetaxel thuộc nhóm Taxane, có công thức phân tử: $C_{43}H_{53}NO_{14}$, trọng lượng phân tử: 807,89.

- Dược động học:Ức chế sự phân rã mạng lưới vi ống của thoi nhiễm sắc, kích thích sự bó chặt các tubulin thành sợi vi ống bền vững, do đó ức chế sự gián phân tế bào. Trên In – vitro, docetaxel không ức chế sự tổng hợp DNA, RNA, hoặc protein của tế bào.

- Sau khi truyền liều 100 mg/m² trong 1 giờ, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được là 3,7 mg/ml với AUC là 4,6 mg/ml.h. Docetaxel gắn kết trên 95% với protein ở bất cứ nồng độ nào của thuốc, chủ yếu gắn với albumin, α_1 -acid glycoprotein, lipoprotein. Gắn kết của Docetaxel với protein không bị ảnh hưởng bởi dexamethasone.

- Docetaxel thải trừ qua cả nước tiểu và phân sau khi bị chuyển hóa bởi cytochrom P₄₅₀ trong vòng 7 ngày, lượng thải theo đường niệu và phân lần lượt khoảng 6% và 75% khi dùng chất đánh dấu phóng xạ. Thời gian bán thải của Docetaxel khoảng 11 giờ.

- Dược động học của Docetaxel không bị thay đổi bởi tuổi tác hay giới tính. Trên một lượng nhỏ bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình, tổng độ thanh thải giảm khoảng 27%.

- Chỉ định: Ung thư đầu – mặt – cổ; Ung thư vú; Ung thư phổi không tế bào nhỏ; Ung thư tuyến tiền liệt; Ung thư dạ dày.

- Tai biến: Huyết học: giảm bạch cầu, hồng cầu; Phản ứng da: ban khu trú ở đầu chi (lòng bàn tay- chân) kèm với phù và sau đó tróc vảy; Tình trạng ứ dịch: tràn dịch màng phổi, màng tim, màng bụng; Trên bệnh nhân suy gan có nguy cơ xảy ra bất lợi nghiêm trọng; Thần kinh: có khả năng gây độc tính lên hệ thần kinh ngoại biên; Tim: có khả năng gây suy tim khi điều trị phối hợp với trastuzumab, hoặc phụ nữ có thai.

- Độc tính: Hay gặp: đau miệng, tiêu chảy, mệt mỏi, buồn nôn, nôn, rụng tóc.

- + Phản ứng dị ứng: sốc hỏa, phản ứng ngoài da, ngứa, tức ngực, cảm giác tê hoặc kim châm, khó thở, sốt, ớn lạnh, đau lưng, hạ huyết áp, chán ăn, mất ngủ, nhức đầu, đau khớp, đau cơ, thay đổi vị giác, viêm mắt, hoặc chảy nước mắt, rối loạn tiêu hóa, khó nuốt, nuốt đau, tăng men gan.

- Chống chỉ định: Người dị ứng với Docetaxel; Phụ nữ có thai và cho con bú; Bệnh nhân có tổn thương gan, thận, tim; Không phối hợp với các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrome P450 -3A.

- Bảo quản: Nên giữ bao bì gốc để tránh ánh sáng chói, bảo quản ở nhiệt độ từ 2⁰ đến 25⁰.



Hình 1.14. Docetaxel - Hãng Sanofi – Aventis Deutschland – Germany

1.9.8.3.FLUOROURACIL (5-FU)

Công thức



* Dược động học

- Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc giảm nhanh trong máu, thời gian bán hủy $T_{1/2}$ khoảng 5 phút. Sự phân bố vào mô rất nhanh, đặc biệt là các mô bị ung thư và mô tăng trưởng nhanh (như tủy xương, niêm mạc ruột). Sau 4 giờ nồng độ thuốc ở các mô này cao gấp 6-8 lần so với các mô bình thường. Sau 24 giờ, ở các mô thường gần như không còn thuốc, trong khi ác mô ung thư vẫn chứa một lượng thuốc khá lớn.

- Thải trừ qua nước tiểu khoảng 15% trong giờ đầu tiên, và qua đường hô hấp 60% trong 24 giờ.

- Thuốc khuếch tán vào dịch não tủy, nồng độ tuy thấp nhưng duy trì khá lâu.

* Cơ chế tác dụng

- Là thuốc chống ung thư kìm tế bào thuộc loại thuốc chống chuyển hóa.

- Khi vào cơ thể Fluorouracil bị chuyển hóa thành 5- fluorodeoxyuridin 5 monophosphat (FdUMP), chất này với sự có mặt của N – methyltetrahydrofolat liên kết với enzym thymidilat – synthetase, nên phong bế methyl hóa của uracil để thành thymine, do đó gây ức chế tổng hợp DNA và cản trở sự tăng sinh tế bào.

- Mặt khác fluorouracil bị phosphoryl hóa thành fluorouracil

triphosphat (FUTP) và chiếm chỗ của Uracil trong RNA, gây sự sai lạc mã di truyền. Do đó sự tổng hợp các protein, các enzym, các coenzym không có hiệu quả và riboxom không trưởng thành được. Cuối cùng, fluorouracil ức chế uridin – phosphorilase.

* Chỉ định: Ung thư đường tiêu hóa, ung thư vú, ung thư buồng trứng và các di căn của chúng; Ung thư biểu mô vảy đường hô hấp, tiêu hóa trên.

* Cách dùng: Dùng đơn chất: liều trung bình 400- 600 mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch trong khoảng 1 giờ. Mỗi tháng dùng khoảng 3-6 ngày; Dùng phối hợp với thuốc độc tế bào khác: dùng liều 300 – 600mg/m²/ngày. Một đợt 2-5 ngày, cách nhau 3-4 tuần; Có thể tiêm bắp, liều tối đa 750mg/lần.

* Độc tính: Thường gặp là viêm miệng, ỉa chảy, chán ăn, buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đoạn tĩnh mạch tiêm thuốc chuyển sang màu nâu nhạt. Ít gặp rụng tóc, viêm da. Rất ít gặp: xuất huyết ở những nơi khác nhau, nhất là đường tiêu hóa. Mất kinh, mất tinh trùng.

* Chống chỉ định: Mẫn cảm với thuốc; Phụ nữ có thai, nếu là thuốc tiêm không dùng cho phụ nữ cho con bú.

* Chế phẩm: Lọ 5ml chứa 250mg 5-FU, lọ 10ml chứa 500mg 5- FU, lọ 20ml chứa 1000 mg 5 – FU, lọ 100ml chứa 5000mg 5-FU.

Hãng sản xuất: EBEWE Pharmaceuticals Ltd, Austria.

BỆNH VIỆN TAI MŨI HỌNG TRUNG ƯƠNG
HỒ SƠ NGHIÊN CỨU
(BỆNH ÁN MẪU)

Số lưu trữ:

I. Hành chính:

Họ và tên: Tuổi Nam ☐ Nữ ☐
Nghề nghiệp:.....
Điện thoại:.....
Địa chỉ:.....

Chu kỳ điều trị	Ngày vào	Ngày ra

II. HỎI BỆNH

1. Lý do vào viện:

Nuốt vướng ☐ Nuốt đau ☐ Nuốt khó/ nuốt nghẹn ☐
Ho khan ☐ Khạc máu ☐ Khàn tiếng ☐
Khó thở ☐ Sặc ☐ Nổi hạch cổ ☐
Triệu chứng khác ☐

2. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi khám bệnh

Nuốt vướng: tháng Nuốt đau:tháng
Nuốt khó/ nuốt nghẹn:tháng Ho khan:.....tháng
Khạc máu:.....tháng Khàn tiếng:.....tháng
Khó thở:.....tháng Sặc:.....tháng
Nổi hạch cổ:.....tháng

3. Tiền sử

Không ☐ Hút thuốc ☐ Uống rượu ☐ Bệnh K khác☐
Hóa chất☐ Nghề nghiệp☐ Gia đình☐ Nội khoa ☐

III. KHÁM BỆNH

- Tình trạng toàn thân (ECOG): 0 điểm ☐ 1 điểm ☐ 2 điểm ☐
3 điểm ☐ 4 điểm ☐
- Cân nặng.....kg Chiều cao.....cm Diện tích da.....m²
- Phù toàn thân: Có ☐ Không ☐
- Sốt : Có ☐ Không ☐
- Tình trạng nhiễm trùng: Có ☐ Không ☐
- Khàn tiếng: Có ☐ Không ☐
- Khó thở: Có ☐ Không ☐
- Hạch cổ: Có ☐ Không ☐
- Kích thước hạch lớn nhất.....
- Tình trạng hạch cổ: N₀ ☐ N₁ ☐ N₂ ☐ N₃ ☐
- Tình trạng u
.....

IV. CÁC XÉT NGHIỆM TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

1. Nội soi hạ họng – thanh quản – thực quản

- Vị trí u :

Vị trí xuất phát u	Có	Không
Thành trong xoang lê		
Thành ngoài xoang lê		
Đáy xoang lê		
Toàn bộ xoang lê		
Thành sau hạ họng		
Mặt sau nhân phễu		
Sụn nắp		

- Sự lan tràn:

Hướng lan tràn của u		Có	Không
Hạ họng	Thành trong xoang lê		
	Thành ngoài xoang lê		
	Đáy xoang lê		
	Toàn bộ xoang lê		
	Thành sau hạ họng		
	Mặt sau nhân phễu		
	Sụn nắp		

Thanh quản	Tiền đình thanh quản		
	Bằng thanh thất		
	Buồng morgagnie		
	Dây thanh		
	Nếp phễu		
	Cổ định / Hạn chế di động sụn phễu		
	Cổ định/ Hạn chế di động dây thanh		
	Hạ thanh môn		
	Bờ thành thanh quản		
	Nếp họng thanh thiệt		
	Bờ sụn phễu – Liên phễu		
Lan lên trên	Hố lưỡi thanh thiệt		
	Đáy lưỡi		
	Hố dưới Amidan		
	Amidan		
Lan ra trước	Sụn giáp (Mai rùa)		
	Da trước cổ		
	Khoang móng giáp TT (khoang Bower)		
	Vùng dưới cằm - hàm		
Lan xuống dưới	Lan vào miệng thực quản		
	Lan vào sát miệng thực quản		
Lan xuống dưới- trước	Khí quản		
	Tuyến giáp		
	Da vùng trước giáp		
Lan ra sau	Vùng trước cột sống cổ		
	Cột sống cổ		
Lan sang 2 bên	Máng cảnh cùng bên u		
	Máng cảnh đối bên u		

- Mô tả tình trạng u:.....

.....

- Giai đoạn u: T1 ☐ T2 ☐ T3 ☐ T4 ☐
(☐ 2cm -4cm ☐ > 4cm)

2. Giải phẫu bệnh lý

- Đại thể: Thở sùi ☐ Thở loét ☐ Thở loét sùi ☐
Thở sùi thâm nhiễm ☐ Thở loét thâm nhiễm ☐

• Vi thể: UTBMV không sùng hóa ☐ UTBMV sùng hóa ☐
UTBMV UCNT ☐ Khác ☐

• Độ biệt hóa: Độ 1 ☐ Độ 2 ☐ Độ 3 ☐

3. Chẩn đoán hình ảnh

3.1. Chụp cắt lớp vi tính.

- Phân đoạn u: T1 ☐ T2 ☐ T3 ☐ T4 ☐
- Sự lan tràn: Hạ họng ☐ Hạ họng – thanh quản ☐
- Hạch : N₀ ☐ N₁ ☐ N₂ ☐ N₃ ☐
- Kích thước hạch lớn nhất.....

3.2. Chụp phổi:.....

4. Siêu âm cổ

- Hạch : N₀ ☐ N₁ ☐ N₂ ☐ N₃ ☐
- Kích thước hạch lớn nhất.....

5. Siêu âm ổ bụng.....

6. Xét nghiệm máu:

Huyết học:

HST (g/l)
BC (G/l)
TC (G/L)

Sinh hóa :

ALT / AST(UI/L)
Creatinin (mmol/l)

7. Khác.....

V. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

Vị trí u:

Chẩn đoán TNM: T..N..M

Chuẩn đoán giai đoạn: Giai đoạn III ☐ Giai đoạn IV ☐

VI. ĐIỀU TRỊ

Hóa chất bổ trợ trước phác đồ Cisplatin + Docetaxel + 5FU:

Liều Cisplatin.....mg/ m²da
Liều Docetaxel..... mg/ m²da
Liều 5FU..... mg/ m²da

VII. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

1. Sau hóa chất TCF đợt 1:

- Cơ năng:

Nuốt vương: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Nuốt đau: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Nuốt khó/ nuốt nghẹn: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Ho khan: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Khạc máu: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Khàn tiếng: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Khó thở: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Sắc: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐

- Tình trạng hạch cổ: N₀ ☐ N₁ ☐ N₂ ☐ N₃ ☐
- Thu gọn u: Có ☐ Không ☐
- Cổ định/ hạn chế di động sụn phễu: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐
- Cổ định/ Hạn chế di động dây thanh: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐
- Độc tính:

Huyết học: Độ 0 Độ 1 Độ 2 Độ 3 Độ 4

HST

BC

TC

Sinh hóa :

ALT/AST

Creatinin

- Tác dụng không mong muốn: Không ☐

Đau thượng vị ☐ Buồn nôn ☐ Nôn ☐ Viêm TM ☐

Sốt ☐ Ỉa chảy ☐ Rụng tóc ☐

HC tay chân ☐ Viêm miệng ☐ Dị ứng ☐ RLTH ☐

2. Sau hóa chất TCF đợt 2:

- Cơ năng:

Nuốt vương: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
Nuốt đau: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐

- Nuốt khó/ nuốt nghẹn: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Ho khan: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Khạc máu: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Khàn tiếng: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Khó thở: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Sặc: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Tình trạng hạch cổ: N_0 ☐ N_1 ☐ N_2 ☐ N_3 ☐
- Thu gọn u: Có ☐ Không ☐
- Cố định/ hạn chế di động sụn phổi: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐
- Cố định/ Hạn chế di động dây thanh: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐
- Độc tính

Huyết học: Độ 0 Độ 1 Độ 2 Độ 3 Độ 4

HST

BC

TC

Sinh hóa :

ALT/AST

Creatinin

- Tác dụng không mong muốn: Không ☐

Đau thượng vị ☐ Buồn nôn ☐ Nôn ☐ Viêm TM ☐

Sốt ☐ Ỉa chảy ☐ Rụng tóc ☐

HC tay chân ☐ Viêm miệng ☐ Dị ứng ☐ RLTH ☐

3. Sau hóa chất TCF đợt 3

- Cơ năng:
- Nuốt vướng: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Nuốt đau: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Nuốt khó/ nuốt nghẹn: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Ho khan: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Khạc máu: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Khàn tiếng: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Khó thở: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐
- Sặc: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐ Nặng ☐

- Thu gọn u: Có ☐ Không ☐
- Khối u tan hoàn toàn: Có ☐ Không ☐
- Cố định/ hạn chế di động sụn phễu: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐
- Cố định/ Hạn chế di động dây thanh: Hết ☐ Đỡ ☐ Giữ nguyên ☐
- Độc tính:

Huyết học: Độ 0 Độ 1 Độ 2 Độ 3 Độ 4

HST

BC

TC

Sinh hóa :

ALT/AST

Creatinin

- Tác dụng không mong muốn: Không ☐

Đau thượng vị ☐ Buồn nôn ☐ Nôn ☐ Viêm TM ☐

Sốt ☐ Ỉa chảy ☐ Rụng tóc ☐

HC tay chân ☐ Viêm miệng ☐ Dị ứng ☐ RLTH ☐

Số lần nghỉ do tác dụng không mong muốn:

Thời gian mỗi lần nghỉ:

- **Nội soi Hạ họng – thanh quản – thực quản:**

* Vị trí u:

Vị trí u	Có	Không
Thành trong xoang lê		
Thành ngoài xoang lê		
Đáy xoang lê		
Toàn bộ xoang lê		
Thành sau hạ họng		
Mặt sau nhân phễu		
Sụn nắp		

* Hướng lan tràn sau điều trị:

Hướng lan tràn của u		Có	Không
Hạ họng	Thành trong xoang lê		
	Thành ngoài xoang lê		
	Đáy xoang lê		
	Toàn bộ xoang lê		
	Thành sau hạ họng		
	Mặt sau nhân phễu		
	Sụn nắp		
Thanh quản	Tiền đình thanh quản		
	Bằng thanh thất		
	Buồng morgagnie		
	Dây thanh		
	Nẹp phễu		
	Cổ định / Hạn chế di động sụn phễu		
	Cổ định/ Hạn chế di động dây thanh		
	Hạ thanh môn		
	Bờ thành thanh quản		
	Nẹp họng thanh thiệt		
	Bờ sụn phễu – Liên phễu		
Lan lên trên	Hố lưỡi thanh thiệt		
	Đáy lưỡi		
	Hố dưới Amidan		
	Amidan		
Lan ra trước	Sụn giáp (Mai rùa)		
	Da trước cổ		
	Khoang móng giáp TT (khoang Bower)		
	Vùng dưới cằm - hàm		
Lan xuống dưới	Lan vào miệng thực quản		
	Lan vào sát miệng thực quản		
Lan xuống dưới- trước	Khí quản		
	Tuyến giáp		
	Da vùng trước giáp		
Lan ra sau	Vùng trước cột sống cổ		
	Cột sống cổ		

Lan sang 2 bên	Máng cảnh cùng bên u		
	Máng cảnh đối bên u		
Xuất hiện ổ ung thư thứ 2			

Mô tả tình trạng u:

.....

Phân đoạn u sau điều trị: T0 ☐ T1 ☐ T2 ☐ T3 ☐ T4 ☐

• **Hạch:** N₀ ☐ N₁ ☐ N₂ ☐ N₃ ☐

• **Chụp cắt lớp vi tính:**

Phân đoạn u: T0 ☐ T1 ☐ T2 ☐ T3 ☐ T4 ☐

Sự lan tràn: Hạ họng ☐ Hạ họng – thanh quản ☐

4. Đáp ứng sau hóa trị liệu:

• Đáp ứng tại u: Đáp ứng một phần ☐ Đáp ứng hoàn toàn ☐
 Ổn định ☐ Tiến triển ☐

• Đáp ứng tại hạch:
 Đáp ứng một phần ☐ Đáp ứng hoàn toàn ☐
 Ổn định ☐ Tiến triển ☐

• Mô bệnh học khối u: Âm tính ☐ Độ 1 ☐ Độ 2 ☐ Độ 3 ☐

• Không sinh thiết ☐ (Lý do: Không thấy u ☐ Chảy máu ☐)

• Khác:

VIII. CHẨN ĐOÁN SAU ĐIỀU TRỊ

Vị trí u:

Chẩn đoán TNM: T..N..M

Chuẩn đoán giai đoạn: Giai đoạn III ☐ Giai đoạn IV ☐

IX. THAY ĐỔI CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

1. Thay đổi chỉ định sau 3 chu kỳ điều trị TCF bổ trợ trước.

Không phẫu thuật ☐ Phẫu thuật ☐ Xạ trị ☐

2. Phương pháp can thiệp phẫu thuật sau điều trị TCF bổ trợ trước khi có chỉ định:

- Phẫu thuật bảo tồn ☐: PT bảo tồn qua nội soi ☐ PT bảo tồn mở ☐

[illegible]

- Nạo vét hạch ☐

3. Biến chứng sau phẫu thuật

Chảy máu ☐ Nhiễm trùng ☐ Rò ống huyệt ☐ Mở thông dạ dày ☐

Khác:.....

X. KẾT LUẬN VÀ GHI CHÚ THÊM

.....

.....

.....

Bệnh viện TMH, ngày....tháng....năm

Người làm bệnh án mẫu

Nghiên cứu sinh. Phùng Thị Hòa

BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: *Đánh giá điều trị ung thư biểu mô vảy hạ họng giai đoạn III – IV (M0) bằng Cisplatin – Taxane – 5 FU trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị*

Phiên bản: **Ngày:**...../...../.....

Tên nhà tài trợ:

Mã số đối tượng:

(Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu.

1. Trình bày các vấn đề liên quan đến nghiên cứu:

- Mục đích của nghiên cứu: cải thiện kết quả điều trị và dần triển khai điều trị hóa chất hỗ trợ trước cho các ung thư biểu mô vảy vùng Tai Mũi Họng
- Khoảng thời gian dự kiến: 2015 -2020

2. Ai sẽ là người đánh giá các thông tin cá nhân và y khoa để chọn lọc đối tượng tham gia vào nghiên cứu này ?

- Nghiên cứu sinh, Thầy hướng dẫn

3. Miêu tả những rủi ro hoặc bất lợi có thể xảy ra

Người bệnh được điều trị phác đồ truyền hóa chất và gia đình vui lòng đọc kỹ và thực hiện các hướng dẫn sau nhằm mục đích làm giảm nhẹ các tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị liệu:

Truyền hóa chất điều trị ung thư có thể gây nhiều tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên số tác dụng không mong muốn và mức độ ảnh hưởng của các tác dụng này có thể khác nhau ở từng người bệnh và từng đợt điều trị.

Đa số các tác dụng không mong muốn sẽ biến mất khi quá trình điều trị kết thúc, thời gian thực tế phụ thuộc vào tình trạng sức khỏe chung của người bệnh và loại thuốc cụ thể mà họ sử dụng. Một số tác dụng không mong muốn có thể gây hậu quả lâu dài làm tổn thương tim, thận, phổi, cơ quan sinh sản.

Sau đây là một số tác dụng không mong muốn mà người bệnh có thể gặp:

Rụng tóc

Rụng tóc thường bắt đầu xuất hiện từ đợt điều trị thứ 2. Để hạn chế rụng tóc, người bệnh cần:

- Dùng dầu gội loại nhẹ, ít kích ứng
- Chỉ chải đầu bằng lược có răng mềm.
- Nếu phải sấy tóc, chỉ để máy sấy ở chế độ nhiệt độ thấp.
- Không nhuộm tóc.

Chán ăn:

Người bệnh bị giảm các cảm nhận về mùi và vị của đồ ăn gây cảm giác chán ăn. Cần cố gắng ăn các thức ăn giàu năng lượng và giàu đạm để tăng khả năng hồi phục của cơ thể. Có thể chia khẩu phần ăn thành nhiều bữa nhỏ thay vì ăn 3 bữa chính.

Buồn nôn và nôn:

Việc dự phòng triệu chứng buồn nôn /nôn quan trọng hơn so với điều trị nó. Bác sỹ điều trị có thể kê đơn thuốc chống nôn đường uống cho người bệnh. Nếu người bệnh uống thuốc mà vẫn nôn, thuốc không có tác dụng cần báo lại cho bác sỹ.

Một số mẹo để phòng triệu chứng nôn / buồn nôn:

- Ăn nhiều bữa nhỏ mỗi ngày thay vì 03 bữa chính.
- Ăn các thức ăn khô như bánh quy, bánh mì... vào bữa sáng và rải rác trong ngày.
- Không ăn các thức ăn có vị quá mạnh, quá xộc.
- Ăn đồ ăn nguội, không ăn đồ ăn cay, nóng.
- Ngồi hoặc nằm đầu cao trong vòng ít nhất 1 giờ sau khi ăn.
- Uống nhiều nước thành từng ngụm nhỏ để tránh mất nước.
- Ngậm một số loại kẹo cứng (kẹo chanh, kẹo bạc hà).

Mệt mỏi

Mệt mỏi là tác dụng không mong muốn thường gặp ở người bệnh điều trị hóa chất. Làm giảm mệt mỏi bằng chế độ ăn phù hợp (giàu năng lượng), tập các bài tập thể dục cường độ nhẹ, tăng cường nghỉ ngơi.

Tổn thương thần kinh ngoại biên

Người bệnh có thể có cảm giác bỏng rát, kim châm hoặc tê bì ở bàn tay hoặc bàn chân. Có thể tiến hành xoa bóp nhẹ nhàng để làm giảm triệu chứng. Nếu triệu chứng nặng lên cần báo cho bác sĩ điều trị.

Thay đổi ở da và móng

- Người bệnh có thể bị nổi mẩn đỏ, ngứa, bong da, trứng cá.
- Da có thể bị tăng độ nhạy cảm với ánh sáng mặt trời. Cần tránh ánh nắng chiếu trực tiếp vào da: mặc áo dài tay, quần dài, đội mũ, bôi kem chống nắng khi ra ngoài.
- Móng tay của người bệnh có thể trở nên xỉn màu, giòn, dễ gãy.

Khô miệng:

Luôn để nước uống bên cạnh. Tránh các loại nước súc miệng có dung môi cồn, bôi kem dưỡng ẩm môi, nhai các loại kẹo cao su không đường để làm tăng tiết nước bọt. Tăng các thức ăn chua như rau diếp, cà rốt, chanh.

Viêm niêm mạc miệng:

Cần báo ngay cho bác sĩ nếu người bệnh có triệu chứng viêm niêm mạc miệng. Bác sĩ sẽ kê dung dịch súc miệng NYSTATIN. Không dùng các dung dịch súc miệng có chứa oxy già hoặc có dung môi rượu.

- Không ăn thức ăn quá chua, quá mặn, không ăn gia vị (ớt gừng hạt tiêu).
- Ăn đồ ăn mềm, nguội.
- Uống bằng ống hút.
- Ăn thức ăn giàu đạm để tổn thương viêm loét miệng mau liền.
- Súc miệng thường xuyên bằng nước muối sinh lý.

Tiêu chảy:

- Chia nhỏ khẩu phần ăn, ăn nhiều bữa.
- Tránh các thức ăn nhiều chất xơ (khoai lang, măng...)
- Hạn chế đồ ngọt, kiêng chè, cà phê, rượu bia, đồ ăn rán xào nhiều dầu mỡ.
- Hạn chế uống sữa hoặc ăn các chế phẩm từ sữa nếu uống sữa làm tăng ỉa chảy.
- Ăn các thức ăn giàu kali như cam, chuối, khoai tây.

- Uống 8 đến 10 cốc nước mỗi ngày để giảm mất nước.

Nếu tình trạng ỉa chảy tiến triển nặng (7 – 8 lần trong 24 giờ) cần báo cho bác sỹ điều trị.

Táo bón:

- Uống nhiều nước.
- Tập vận động nhẹ, đi bộ.

Nhiễm trùng, sốt:

Báo ngay cho bác sỹ nếu người bệnh bị sốt. Cặp nhiệt độ và ghi lại nhiệt độ cơ thể nếu có dấu hiệu sốt.

- Không ăn rau sống, nộm, không ăn thịt cá sống (gỏi, chạo...).
- Không cạo râu quá mạnh, bằng dao cạo quá sắc sẽ dễ gây chảy máu.
- Chỉ đánh răng bằng bàn chải mềm.
- Tránh tiếp xúc người bị cảm cúm.
- Tránh ra nơi đông người, hạn chế tiếp xúc đám đông.

7. Miêu tả lợi ích của đối tượng và cộng đồng từ nghiên cứu

Nếu đáp ứng tốt với điều trị hoá chất thì giảm được giai đoạn, do đó điều trị tại chỗ, tại vùng bằng phẫu thuật và/ hoặc sẽ ít nặng nề và bảo tồn được cơ quan. Do đó hy vọng nghiên cứu sẽ mang lại thời gian sống có thể dài thêm và chất lượng cuộc sống tốt lên.

8. Những khoản kinh phí nào đối tượng được hỗ trợ trong nghiên cứu

Việc dùng thuốc hóa chất Cisplatin, Docetaxel, 5FU nằm trong danh mục được thanh toán Bảo hiểm Y tế theo thông tư số 40/ TT-BYT quy định.

9. Công bố phương pháp hoặc cách điều trị thay thế

Nếu đáp ứng tốt với điều trị hóa chất thì sẽ tiếp tục quy trình điều trị như đã hoạch định: mổ và tia xạ bảo tồn.

Nếu không đáp ứng với điều trị hóa chất thì cũng vẫn sẽ tiếp tục qui trình điều trị phẫu thuật và tia xạ triệt căn. Nếu không thể điều trị được bằng hóa chất thì sẽ có phẫu thuật và tia xạ ngay từ đầu thay thế.

10. Trình bày phương pháp lưu giữ mật các hồ sơ nhưng có thể nhận dạng được đối tượng tham gia nghiên cứu.

Tất cả các hồ sơ bệnh án được bảo quản lưu giữ theo luật định y học của Bộ Y Tế. Và được mã hóa – lưu trữ trong phần mềm công nghệ thông tin của nhóm nghiên cứu.

11. Chỉ rõ rằng cơ quan quản lý có thể kiểm tra hồ sơ của đối tượng

Cơ quan quản lý, Bệnh viện, Khoa sau Đại học, Phòng quản lý Y Đức của Trường Đại Học Y Hà Nội có thể yêu cầu kiểm tra về: nhận dạng đối tượng nghiên cứu, hồ sơ của đối tượng nghiên cứu khi đã được thông báo trước cho nhóm nghiên cứu, Phòng Kế hoạch Tổng hợp lưu trữ hồ sơ và các Phòng ban liên quan.

12. Vấn đề bồi thường/hoặc điều trị y tế nếu có thương tích xảy ra (ở đâu có thể có các thông tin khác)

Tại địa điểm nghiên cứu của nhóm nghiên cứu thực hiện và vào bất kỳ thời điểm nào đó là: Khoa B1 – Trung Tâm Ung Bướu Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung Ương. Các thông tin cần thiết về sự cố này sẽ được thông báo trước cho đối tượng và người nhà. Chúng tôi sẽ tiếp nhận điều trị và bồi thường theo luật định của Bộ Y Tế.

13. Người đề liên hệ khi có câu hỏi

- Đối tượng tham gia nghiên cứu và người nhà của đối tượng nghiên cứu có thể liên hệ khi có câu hỏi: về nghiên cứu, về quyền lợi của đối tượng nghiên cứu và những trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu thì sẽ gặp trực tiếp nhóm nghiên cứu gồm: Nghiên cứu sinh và Thầy hướng dẫn để được trả lời và giải đáp mọi thắc mắc.

-Nghiên cứu được thực hiện hoàn toàn trên tính tự nguyện của bệnh nhân khi đã được giải thích rõ về nghiên cứu, và nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị không nhằm mục đích khác. Vì vậy, bệnh nhân có quyền từ chối tham gia nghiên cứu và có thể dừng tham gia vào bất kỳ thời điểm nào mà không bị phạt.

Hà Nội, ngày tháng năm

Họ tên và chữ ký của nghiên cứu viên

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự Do – Hạnh Phúc

BẢN THỎA THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên: Tuổi.....

Địa chỉ.....

Số điện thoại.....

Tôi tình nguyện tham gia nghiên cứu và tôi đã được các nhà nghiên cứu trình bày và giải thích các nội dung, thông tin có liên quan đến nghiên cứu, các nghĩa vụ và quyền lợi khi tham gia nghiên cứu: **“Nghiên cứu ứng dụng Hóa chất hỗ trợ điều trị ung thư hạ họng”**.

Tôi hiểu rằng tôi rủi ro trong quá trình nghiên cứu là tình huống rất hy hữu mà tôi có thể gặp khi tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, nếu rủi ro không may xảy ra tôi sẽ được các nhân viên y tế xử lý kịp thời và khắc phục rủi ro.

Tôi có quyền rút lui và từ chối tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào.

Tôi sẽ liên hệ với bác sĩ phụ trách điều trị thuộc nghiên cứu này để nhận được giải đáp mọi thắc mắc khi tôi có vướng mắc gì khi tham gia nghiên cứu.

Sau khi được nghe, đọc các thông tin nói trên trong bản thỏa thuận này tôi hoàn toàn tự nguyện đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Tôi sẽ thực hiện đúng nghĩa vụ và hướng dẫn nghiên cứu.

Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 201..

Đối tượng tham gia nghiên cứu

(Ký và ghi rõ họ tên)