

Tên đề tài luận án: Hóa-xạ trị đồng thời carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng.

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62.72.23.01

Họ và tên nghiên cứu sinh: Đặng Huy Quốc Thịnh

Họ và tên cán bộ hướng dẫn: GS.BS. Nguyễn Chấn Hùng

Tên cơ sở đào tạo: Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm vòm hầu là loại ung thư xuất phát từ lớp biểu mô của vòm hầu. Đây là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng đầu cổ và có những nét rất độc đáo về dịch tễ học, bệnh học và điều trị. Carcinôm vòm hầu ít gặp ở các nước Âu Mỹ, nhưng lại rất phổ biến ở một số nước Châu Á, đặc biệt miền Nam Trung Hoa, các nước Đông Nam Á, và một số nước Bắc Phi [116]. Tại VN, carcinôm vòm hầu là một trong 10 loại ung thư thường gặp nhất. Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu năm 2008 của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), ở VN carcinôm vòm hầu đứng hàng thứ 5 ở nam giới với xuất độ chuẩn tuổi (ASR) là 5,9/100.000 dân, và đứng hàng thứ 10 ở nữ giới với xuất độ chuẩn tuổi là 2,7/100.000 dân. Vị trí cơ thể học đặc biệt của vòm hầu khiến phẫu thuật không phải là phương tiện điều trị chính cho căn bệnh này[2],[27]. Xạ trị vẫn được xem là phương tiện điều trị chủ yếu các carcinôm vòm hầu vì đây là loại ung thư nhạy với xạ trị. Đối với carcinôm vòm hầu giai đoạn sớm I-II, có đến 80-85% bệnh nhân sống 5 năm sau xạ trị đơn thuần [13],[31],[111]. Trong khi đó ở giai đoạn III-IVb, theo Lee [83] và cs báo cáo vào năm 2005, tỷ lệ sống còn 5 năm sau xạ trị đơn thuần giảm xuống, thay đổi từ 34-56%. Nhiều nghiên cứu cho thấy có đến 40-47% bệnh nhân giai đoạn III-IVb bị tái phát tại chỗ và di căn xa trong vòng 2 năm sau xạ trị đơn thuần, và trung vị sống còn toàn bộ khi thất bại với xạ trị chỉ từ 12-18 tháng [94]. Giải pháp nào để hạn chế các thất bại này? Từ những năm 1970, hóa trị đã được chứng tỏ có vai trò quan trọng trong điều trị các carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng. Trong đó, đặc biệt cisplatin đã được nhiều nghiên cứu thực nghiệm chứng minh có vai trò hiệp lực với xạ trị. Đầu những năm 1990, cisplatin đã chính thức được áp dụng rộng rãi phối hợp đồng thời với xạ trị. Phân tích gộp của nhiều nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy phối hợp hóa-xạ trị đồng thời dựa trên cisplatin làm giảm một cách có ý nghĩa tỷ lệ tái phát tại chỗ-tại vùng, cũng như di căn xa. Sự phối hợp này cũng cải thiện có ý nghĩa về sống còn toàn bộ, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống còn tăng thêm từ 15-20% sau 5 năm [19],[20],[21],[26],[37],[41],[43]. Phương pháp

hóa-xạ trị đồng thời các carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng đã được nhiều tác giả xem là liệu pháp điều trị tiêu chuẩn hiện nay. Tuy nhiên, bên cạnh việc cải thiện kết quả điều trị, hóa-xạ trị đồng thời cũng đem lại nhiều độc tính cấp. Độ trầm trọng của độc tính có thể tăng từ 15-25% [37],[41], [73]. Mức độ gia tăng độc tính này thay đổi tùy theo kiểu cách phối hợp hóa-xạ: đồng thời xen kẽ hay đồng thời liên tục mỗi tuần, phối hợp hóa trị đơn chất hoặc đa chất, hóa trị liều thấp hay liều cao... Hầu hết các nghiên cứu của các nước Âu Mỹ áp dụng hóa-xạ trị đồng thời theo kiểu đa hóa chất, liều cao, xen kẽ mỗi 3 tuần. Tuy nhiên thách thức lớn của các nghiên cứu này là tỷ lệ độc tính cấp gia tăng và số bệnh nhân hoàn tất liệu trình điều trị tương đối thấp [41],[43],[49],[74].

Tại các nước đang phát triển như Việt Nam, do đặc điểm hạn chế về thể chất cũng như sự khó khăn trong theo dõi, chăm sóc và xử trí các độc tính liên quan điều trị thì việc tìm ra một phác đồ hóa-xạ trị đồng thời vừa có hiệu quả trong kiểm soát bệnh vừa có thể kiểm soát an toàn các độc tính là rất cần thiết. Năm 2004, nhóm các nước thành viên thuộc Diễn đàn hợp tác hạt nhân Châu Á (FNCA) bao gồm Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc, Malaysia, Indonesia, Philippines, Thái Lan và Việt Nam đã tham gia một nghiên cứu thí điểm đánh giá độc tính của hóa-xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần cho các carcinôm vòm hầu giai đoạn III-IVb. Kết quả bước đầu cho thấy có đến 96% bệnh nhân hoàn tất điều trị, với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 86%. Kết quả khích lệ từ nghiên cứu trên là yếu tố căn bản làm tiền đề để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Bên cạnh đó, nhìn lại y văn, thì cho đến nay tại Việt Nam chưa có một công trình nghiên cứu hoàn chỉnh nào so sánh và đánh giá một cách toàn diện lợi ích cũng như độc tính giữa hóa-xạ trị đồng thời bằng cisplatin liều thấp mỗi tuần với xạ trị đơn thuần cho các carcinôm vòm hầu giai đoạn III-IVb. Từ những lý do trên đã thúc đẩy chúng tôi triển khai thực hiện nghiên cứu này, với mong muốn làm sáng tỏ các lợi ích cũng như các độc tính mà kiểu cách hóa-xạ trị đồng thời này đem lại.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Thực hiện đề tài này chúng tôi mong muốn đạt được một số mục tiêu như sau:

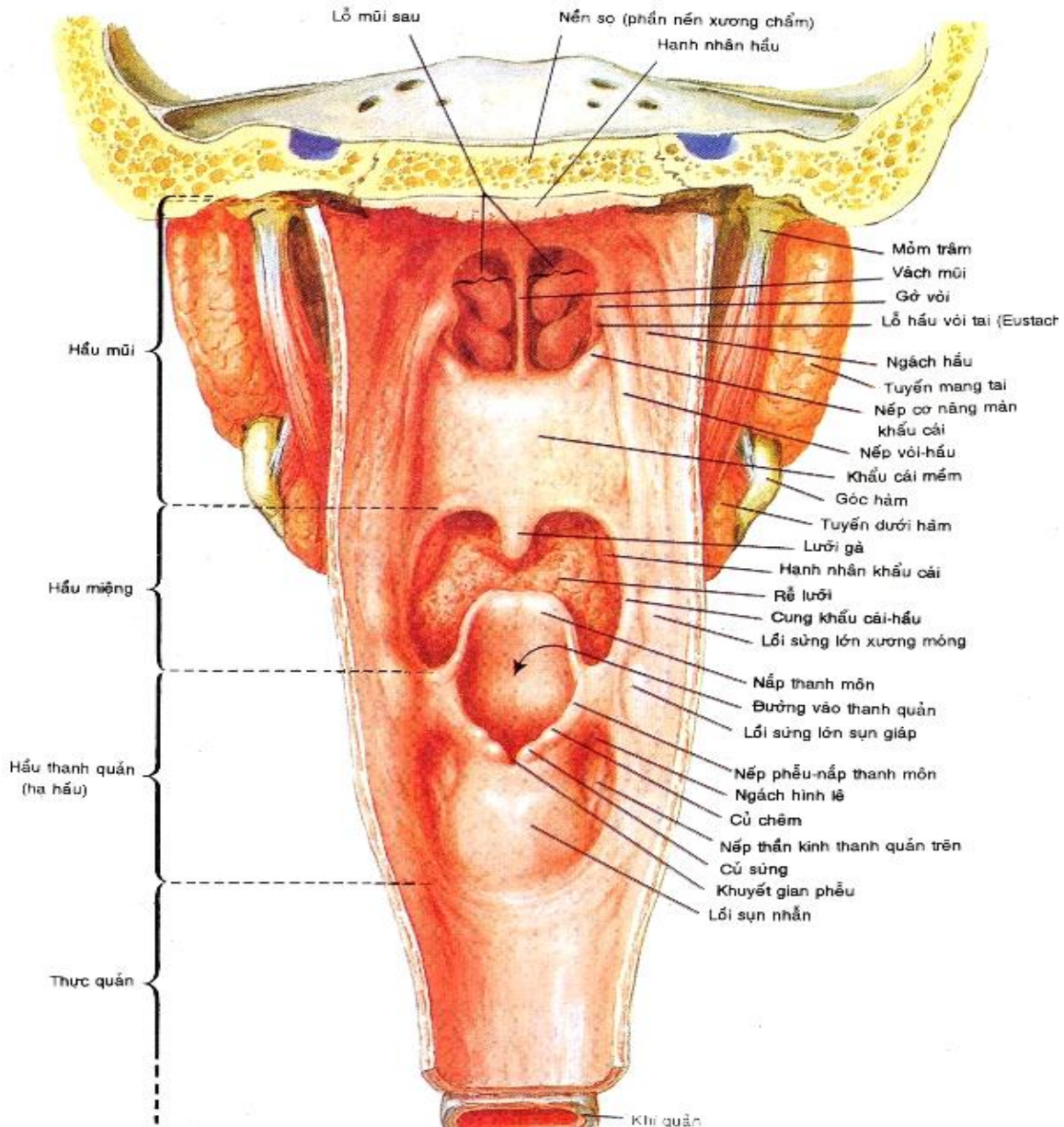
1. Xác định tỷ lệ các độc tính cấp và muộn của hóa-xạ trị đồng thời, so sánh với xạ trị đơn thuần.
2. Xác định tỷ lệ đáp ứng của bứu nguyên phát và hạch sau hóa-xạ đồng thời, so sánh với xạ trị đơn thuần.
3. Xác định các tỷ lệ thất bại (tái phát hoặc di căn xa), thời gian sống còn và các tỷ lệ sống còn 3 năm, 5 năm của nhóm bệnh nhân hóa-xạ trị đồng thời, so sánh với nhóm bệnh nhân xạ trị đơn thuần.

Chương 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU HỌC CỦA VÒM HẦU[99]

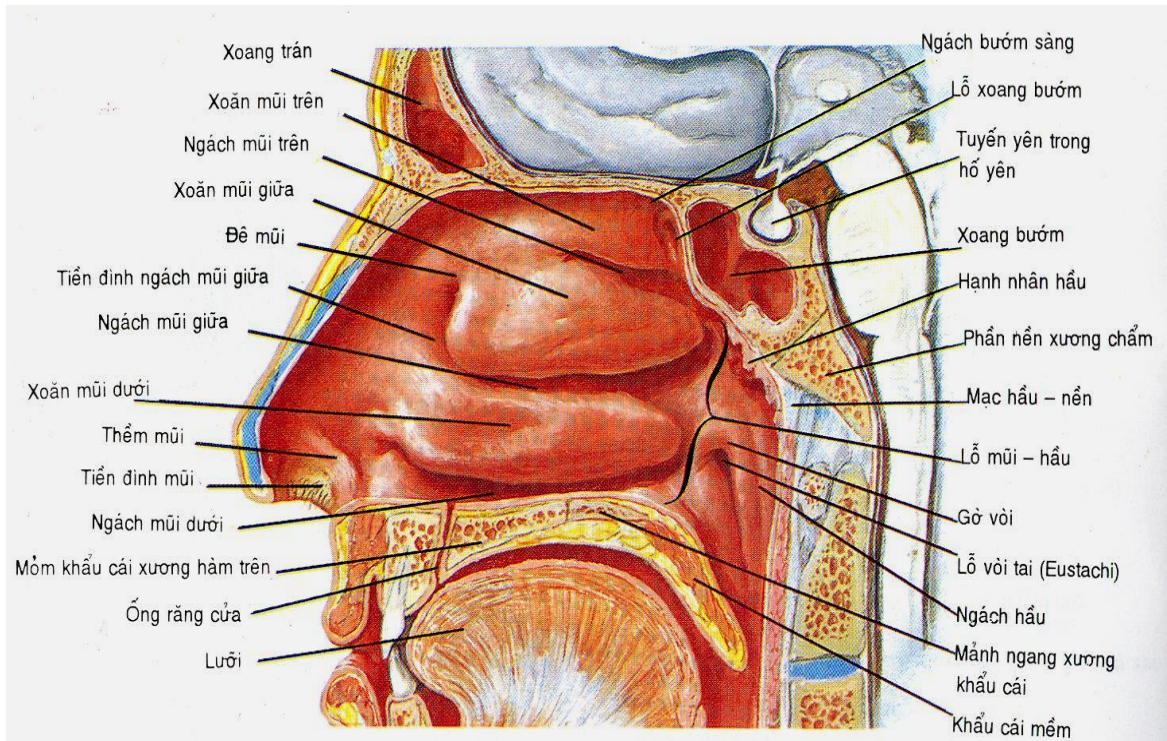
1.1.1. Giới hạn giải phẫu của vòm hầu:

Vòm hầu là phần cao nhất của hầu, còn gọi là ty hầu hay mũi hầu. Đây là một khoang cân mạc gắn kết giữa hốc mũi và khẩu hầu. Vòm hầu có thể xem như một hình hộp với các giới hạn giải phẫu như sau:



Hình 1.1: Phân đoạn vùng hầu

“Nguồn: Atlas of Human Anatomy” [99]



Hình 1.2: Cấu trúc liên quan các thành của vòm hầu

“Nguồn: Atlas of Human Anatomy” [99]

-Thành trên của vòm hầu còn gọi là nóc vòm hầu, chỉ là một lớp niêm mạc dày độ 2mm. Qua lớp niêm mạc, vòm hầu tiếp giáp với đáy sọ và thân xương bướm. Vùng này có nhiều dây thần kinh chui ra khỏi đáy sọ:

Khe trên hốc mắt: dây III, IV, V (nhánh mắt), VI.

Lỗ tròn: nơi chui ra của dây V (nhánh hàm trên)

Lỗ bầu dục: dây V (nhánh hàm dưới)

Lỗ gai: nhánh quặt ngược của dây V

Lỗ đơn nằm trong xương thái dương, có dây IX, X, XI chui ra khỏi đáy sọ.

Dây XII chui ra đáy sọ qua ống hạ thiệt của xương thái dương.

Carcinôm vòm hầu lan rộng có thể phá hủy đáy sọ và gây ra các triệu chứng liệt dây thần kinh sọ trên lâm sàng.

- **Thành bên:** mỗi thành bên của vòm hầu có một lỗ thông thương với hòm nhĩ qua một ống gọi là ống vòi nhĩ hay ống Eustache. Carcinôm vòm hầu ăn lan tới lỗ vòi nhĩ sẽ gây ra các triệu chứng giảm thính lực, ù tai. Hố Rosenmuller là một hố được tạo ra từ chỗ tiếp giáp niêm mạc thành bên và thành sau của vòm hầu. Đây được xem là nơi xuất phát điểm đầu tiên của carcinôm vòm hầu. Hố Rosenmuller chỉ có duy nhất lớp niêm mạc và là điểm yếu nhất của vòm hầu, ung thư dễ dàng phá hủy lớp niêm mạc này và sớm ăn lan ra khoang cạnh hầu[13].

- **Giới hạn trước của vòm hầu:** vòm hầu tiếp giáp phía trước với cửa mũi sau và vách mũi.

- **Thành sau:** qua lớp niêm mạc vòm hầu tiếp giáp với khối cơ trước cột sống cổ. Carcinôm vòm hầu có thể xâm lấn khối cơ này gây triệu chứng cứng gáy trên lâm sàng.

- **Giới hạn dưới của vòm hầu:** là mặt trên của vòm khẩu cái mềm, qua đó vòm hầu liên quan với khẩu hầu.

1.1.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm hầu [118]

Mạng lưới bạch huyết của vòm hầu rất phong phú và dày đặc. Từ vòm hầu, dẫn lưu bạch huyết sẽ đổ về 3 nhóm hạch bạch huyết chính, đó là: chuỗi hạch bạch huyết tĩnh mạch cảnh trong, chuỗi hạch cổ sau (hạch nhóm gai) và chuỗi hạch sau hầu. Do dẫn lưu bạch huyết phong phú nên các carcinôm vòm hầu thường rất sớm cho di căn hạch và thường là hạch 2 bên.

1.2. DỊCH TỄ HỌC CARCINÔM VÒM HẦU

Carcinôm vòm hầu là loại ung thư xuất phát từ lớp biểu mô của vòm hầu. Đây là loại ung thư có những nét đặc trưng độc đáo về mặt dịch tễ học bao gồm sự khác biệt xuất độ theo vùng địa lý, chủng tộc và yếu tố gia đình.

1.2.1. Sự phân bố theo vùng địa lý:

Theo Parkin và cs[103], carcinôm vòm hầu có thể gặp ở nhiều quốc gia khác nhau. Tuy nhiên, xuất độ thường ít hơn 1/100.000 dân ở hầu hết các vùng miền trên thế giới. Dựa trên xuất độ của carcinôm vòm hầu, người ta phân chia các vùng địa lý trên thế giới thành những vùng có xuất độ cao, trung bình và thấp. Những vùng có xuất độ carcinôm vòm hầu cao tập trung ở miền Nam Trung Quốc và Hong Kong. Trong đó Quảng Đông

là vùng có xuất độ carcinôm vòm hầu cao nhất thế giới, thay đổi từ 20-50/100.000 ở nam giới. Vì vậy carcinôm vòm hầu còn có tên gọi là “bướu Quảng Đông”. Theo số liệu của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế, hàng năm trên toàn thế giới có khoảng 80.000 ca carcinôm vòm hầu mới và 50.000 ca tử vong, chỉ riêng Trung Quốc đã chiếm đến 40% trong các tổng số này. Những vùng có xuất độ carcinôm vòm hầu ở mức trung bình bao gồm các nước Đông Nam Á như Malaysia, Thái Lan, Singapore, Philipines, Việt Nam..., giống dân Eskimos ở vùng Bắc cực, một số nước Bắc Phi và Trung đông.

1.2.2. Sự phân bố theo tuổi và giới:

Nhìn chung, carcinôm vòm hầu gặp nhiều ở nam hơn nữ. Theo Parkin và cs [103] tỷ lệ này là 2-3:1. Tỷ lệ này không khác biệt so với vùng dịch tễ hoặc không phải dịch tễ. Tuy nhiên có sự khác biệt rõ rệt về phân bố tuổi mắc bệnh carcinôm vòm hầu ở vùng dịch tễ và các vùng địa lý khác. Theo Chien và cs[46], ở các nước ngoài vùng dịch tễ, carcinôm vòm hầu gia tăng theo tuổi, trong khi đó ở các nước trong vùng dịch tễ, xuất độ carcinôm vòm hầu gia tăng từ sau tuổi 30, đỉnh tuổi cao nhất là 40-59 tuổi, và giảm dần sau đó.

1.2.3. Sự phân bố theo chủng tộc [77]:

Carcinôm vòm hầu gặp nhiều nhất ở dân da vàng, kế đến là dân da sậm màu, cuối cùng là dân da trắng. Trong cùng một vùng, khả năng mắc bệnh carcinôm vòm hầu cũng khác nhau giữa các chủng tộc. Tại Trung Quốc những người nói tiếng Quảng Đông mắc bệnh carcinôm vòm hầu gấp 2 lần những người nói tiếng Triều Châu. Tại Mỹ, xuất độ carcinôm vòm hầu cao nhất gặp ở người Trung Hoa, kế đến là Philipinos, dân da đen, và thấp nhất là dân da trắng. Theo Parkin và cs, những người di cư từ vùng dịch tễ của carcinôm vòm hầu đến sinh sống tại các nước có xuất độ thấp như Mỹ, Úc, Châu Âu... vẫn giữ nguyên xuất độ mắc bệnh, luôn cao hơn so với dân địa phương. Tương tự, Bắc Phi là nơi có tỷ lệ carcinôm vòm hầu tương đối cao, nhưng khi dân di cư đến Israel, vùng có xuất độ carcinôm vòm hầu thấp thì vẫn có xuất độ mắc bệnh cao. Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ mắc bệnh của thế hệ thứ hai, thứ ba của các dân di cư này sẽ giảm xuống chỉ còn ½. Ngược lại, những người da trắng sinh trưởng

tại Trung Hoa, Philipines lại có tỷ lệ mắc bệnh carcinôm vòm hầu cao hơn những người sinh trưởng tại Bắc Mỹ. Nghiên cứu của Jeannel và cs cũng cho thấy những người Pháp sinh trưởng tại Bắc Phi cũng mắc bệnh carcinôm vòm hầu nhiều hơn những người sinh trưởng ngay tại Pháp. Sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh của dân di cư gợi ý cả 02 yếu tố gen và môi trường đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của carcinôm vòm hầu.

1.2.4. Yếu tố gia đình[77]:

Carcinôm vòm hầu là loại ung thư có yếu tố gia đình. Nếu có một thành viên trong gia đình mắc bệnh carcinôm vòm hầu thì khả năng mắc bệnh carcinôm vòm hầu của các thành viên còn lại có thể tăng 4-10 lần so với gia đình không có người mắc bệnh carcinôm vòm hầu. Theo Yu, tại Hongkong, Quảng Đông tỷ lệ gia đình có nhiều người bị carcinôm vòm hầu là 7,2% và 5,9%. Trong khi đó, Thượng Hải là vùng có xuất độ carcinôm vòm hầu trung bình, thì tỷ lệ carcinôm vòm hầu có yếu tố gia đình chỉ là 1,85% (Yuan và cs). Hầu hết người mắc bệnh carcinôm vòm hầu trong các gia đình này thuộc thế hệ thứ nhất, hiếm khi gặp ở thế hệ thứ hai hoặc thứ ba.

1.2.5. Khuynh hướng theo thời gian:

Các nghiên cứu gần đây cho thấy suất độ carcinôm vòm hầu bắt đầu có khuynh hướng giảm dần tại một số nước thuộc vùng dịch tễ. Theo Lee[85], xuất độ và tử suất của carcinôm vòm hầu giảm dần tại Hongkong từ năm 1970, Taiwan từ năm 1980, và Singapore từ 1990. Xuất độ carcinôm vòm hầu của người Trung Hoa sống tại Bắc Mỹ cũng có xu hướng giảm dần. Trong khi đó, một số vùng lại có khuynh hướng gia tăng tỷ lệ mắc bệnh carcinôm vòm hầu như người Malay sinh sống tại Singapore (Wang)[128], Quảng Đông và Guangxi thuộc miền Nam Trung Hoa (Jin)[75]. Sự thay đổi này được cho rằng có liên quan đến việc thay đổi các thói quen tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ. Thay đổi thói quen hút thuốc, tránh thức ăn cay nóng có thể góp phần làm giảm xuất độ carcinôm vòm hầu tại Hongkong, Taiwan, và Singapore. Hút thuốc lá là nguyên nhân chủ yếu gây ra carcinôm vòm hầu loại tế bào gai sừng hóa[3]. Các nghiên

cứu cho thấy việc giảm xuất độ carcinôm vòm hầu là nhờ vào giảm số mắc loại tế bào ung thư này, trong khi đó xuất độ carcinôm vòm hầu loại tế bào không sừng hóa vẫn không đổi. Tuy nhiên người ta cũng nhận thấy rằng trong vòng 30 năm qua, tuy nền kinh tế của các tỉnh miền Nam Trung Hoa đã phát triển nhảy vọt, đi kèm với thay đổi tập quán ăn uống, thói quen, nhưng xuất độ carcinôm vòm hầu vẫn không đổi. Có lẽ do bản chất bệnh học carcinôm vòm hầu tại các vùng này có đến 90% là loại carcinôm không sừng hóa.

1.2.6. Các yếu tố nguy cơ của carcinôm vòm hầu:

1.2.6.1. Epstein-Barr virút (EBV):

Epstein-Barr virút ngày càng được khẳng định là một trong những yếu tố nguyên nhân quan trọng nhất của carcinôm vòm hầu[29],[58],[107]. EBV là virút thuộc nhóm Herpes virút, được Epstein phát hiện lần đầu tiên vào năm 1964. Đây là virút DNA, được cấu tạo bởi 1 chuỗi xoắn kép polynucleotide có trọng lượng phân tử 10^8 daltons, mã hóa cho khoảng 100 acid amin khác nhau[58]. EBV có thể gặp ở người khỏe mạnh bình thường (> 90% dân số), và chúng hiện diện chủ yếu trong dịch tiết của niêm mạc vùng khẩu hầu. Nhiễm EBV có thể xảy ra khá sớm ở tuổi thiếu niên nhưng thường không có triệu chứng. Theo Brenner[32], nếu nhiễm EBV ở tuổi trung niên thì có hơn 50% trường hợp đi kèm bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Mối liên quan giữa EBV và ung thư được đề cập lần đầu tiên vào năm 1964 khi Epstein nhận thấy có sự hiện diện của EBV trong các tế bào lymphô B của bệnh nhân bị lymphôm Burkitt [107]. Trong bệnh Hodgkin người ta cũng thấy có hơn 50% bệnh nhân được phát hiện có EBV trong tế bào Reed-Sternberg. Theo Epstein[58], vai trò gây bệnh của EBV đối với carcinôm vòm hầu được nêu lên bởi Odd và cộng sự vào năm 1966. Odd nhận thấy nồng độ kháng thể kháng EBV trong huyết thanh tăng cao ở nhiều bệnh nhân carcinôm vòm hầu. Tuy nhiên, chỉ vào khoảng những năm của thập niên 90, với sự tiến bộ của miễn dịch học và sinh học phân tử người ta mới có thể làm sáng tỏ mối liên quan này[58],[107]. Bằng kỹ thuật lai tại chỗ người ta tìm thấy sự hiện diện của DNA virút