

Bs Nguyễn Hoàng Phúc –

Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ có nguy cơ cao phát triển ung thư nguyên phát thính giác hai. Ung thư nguyên phát thính giác hai được phát hiện đáng chú ý khi ung thư nguyên phát được tìm ra hoặc trong vòng 6 tháng đầu sau khi chẩn đoán, trong khi một khi ác tính nguyên phát thính giác hai được coi là không đáng chú ý khi phát hiện sau 6 tháng đầu kể từ khi phát hiện khởi đầu. Các khi ác tính nguyên phát thính giác hai này cũng cần được chẩn đoán phân biệt với khi tái phát từ chỗ hoặc khởi đầu nguyên phát di căn từ.

Các khi ác tính nguyên phát thính giác hai là nguyên nhân thính giác hai đến từ vùng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ. Khoảng 25%-35% nguyên nhân thính giác hai bệnh nhân này là do khởi đầu ác tính nguyên phát thính giác hai, điều này nêu bật tầm quan trọng trong việc điều trị có hiệu quả bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ.

Về phân loại, dịch thể học, nguyên nhân, chẩn đoán và điều trị khi khởi đầu ác tính nguyên phát thính giác hai sau khi điều trị ung thư được tiêu hóa trên sẽ được đề cập ở đây. Sự giám sát khi khởi đầu ác tính thính giác hay khởi đầu tái phát từ chỗ và việc quản lý bệnh nhân ung thư đầu cổ, bệnh nhân đã được điều trị một lần sẽ được thảo luận riêng biệt.



KHÁI NIỆM VÙNG UNG THƯ HÓA

Khái niệm vùng ung thư hóa được dùng để gọi thích sự xuất hiện của bệnh ung thư nguyên phát thính giác hai, được biết là khởi đầu khoảng miệng. Khái niệm này đã được gọi là thiêu hủy Slaughter – người tìm ra ung thư khoang miệng, biểu mô nằm ngoài ranh giới của khởi đầu đã bị biến đổi

mô h c.

Quan đ m c đ n c a thu t ng vùng ung thư hóa gi thuy t r ng vùng niêm m c l n vùng đ u c b nh h ng do t p xúc v i ch t gây ung thư , k t qu là m t vùng l n t bào t n ác tính phát sinh đ c l p t o nên nhi u kh i u nguyên phát. M t s nghiên c u th y r ng các kh i u ác tính th phát có chung mô hình di truy n v i các kh i u nguyên phát, c hai kh i u có ngu n g c t dòng vô tính bình th ng.

Trong m t nguyên c u phân tích nhân v t tnh v v i th cho th y r ng 3 trong 5 b nh nhân b ung thư khoang mi ng cùng b m t t t c đ u hi u đ h p t , đ u hi u g i ý v ngu n g c vô tính chung trong m t nhóm b nh nhân.

Trong m t nghiên c u khác, phân tích nhi m s c th và k thu t hu nh quang lai t i ch (FISH) đã ch ng minh v m i quan h dòng t bào b m t b nh nhân phát hi n đ ng th i kh i ác tính nguyên phát th hai s s n mi ng và h h ng.

Ng c l i, trong m t nghiên c u g m 17 b nh nhân b kh i ác tính nguyên phát th hai trong ng tiêu hóa trên, ki u gen p53 cho th y s khác nhau hoàn toàn gi a các kh i u nguyên phát và các kh i ác tính nguyên phát th hai.

TIÊU CHU N PHÂN LO I UNG TH NGUYÊN PHÁT TH HAI

Theo phân lo i theo Warren và Gates

Các tiêu chí c đ n đ xác đ nh kh i u ác tính nguyên phát th hai đã đ c đ xu t b i Warren và Gates. Bao g m tiêu chu n sau:

- Xác nh n mô h c c a kh i ác tính trong c kh i u th nh t và kh i u nguyên phát th hai.
- Hai kh i u ác tính ph i đ c phân tách nhau b i vùng niêm m c bình th ng v ph ng di n gi i ph u.

- Ph₁i lo₁i tr₁ kh₁ năng kh₁i ác tính nguyên phát th₂ hai là m₁t di căn c₁a kh₁i ung th₁.

H₁u h₁t các nhà nghiên c₁u s₁ đ₁ng c₁ ba tiêu chí trên đ₁ xác đ₁nh m₁t kh₁i ác tính nguyên phát th₂ hai. Tuy nhiên b₁t đ₁ng t₁n t₁i liên quan đ₁n vi₁c áp đ₁ng các tiêu chí th₂ hai và th₂ ba. Ví d₁, khi c₁ hai kh₁i u xu₁t hi₁n ₁ cùng m₁t v₁ trí gi₁i ph₁u, không có s₁ đ₁ng thu₁n v₁ kho₁ng cách t₁n t₁i gi₁a các kh₁i u, v₁i m₁t s₁ nhà nghiên c₁u đ₁a ra là 1,5cm và nh₁ng ng₁i khác đòi h₁i 2 cm. H₁n n₁a, khi x₁y ra ₁ cùng v₁ trí gi₁i ph₁u, m₁t s₁ nhà nghiên c₁u thêm r₁ng kh₁i ác tính nguyên phát th₂ hai ph₁i có m₁t ít nh₁t là ba năm sau khi ch₁n đoán kh₁i u, trong khi nh₁ng ng₁i khác đòi h₁i r₁ng kh₁i ác tính nguyên phát th₂ hai ph₁i t₁n t₁i ít nh₁t là năm năm sau khi phát hi₁n kh₁i u ban đ₁u. Nh₁ng nhà nghiên c₁u khác l₁i cho r₁ng phân tích v₁ m₁t phân t₁ và kh₁i u nh₁ m₁t kh₁i ác tính nguyên phát th₂ hai.

Tiêu chu₁n đ₁a trên phân t₁

M₁t h₁ th₁ng phân lo₁i phân t₁ đ₁c đ₁ xu₁t cho các kh₁i ác tính nguyên phát th₂ hai. Khi gi₁i quy₁t hai t₁n th₁ng ₁ cùng m₁t v₁ trí gi₁i ph₁u, k₁ thu₁t sao chép phân t₁ có th₁ đ₁c s₁ đ₁ng đ₁ xác đ₁nh m₁i quan h₁ gi₁a các t₁n th₁ng, ch₁ không ph₁i đ₁a trên kho₁ng cách gi₁a các t₁n th₁ng hay kho₁ng th₁i gian tìm ra các kh₁i u.

N₁u lo₁i hình phân t₁ c₁a các kh₁i u đ₁u tiên và th₂ hai là gi₁ng h₁t nhau, các kh₁i u th₂ hai nên đ₁c phân lo₁i là tái phát t₁i ch₁ hay di căn.

Khi m₁t s₁ đ₁u hi₁u gen gi₁ng nhau và các đ₁u hi₁u khác là khác nhau, đ₁c phân lo₁i nh₁ là m₁t “kh₁i u nguyên phát th₂ hai”. Kh₁i u nguyên phát th₂ hai đ₁c cho là phát sinh khi trong m₁t vùng l₁n c₁a các t₁ bào liên quan đ₁n t₁ bào ti₁n ung th₁, c₁ hai quá trình này đ₁c l₁p v₁i nhau đ₁n đ₁n hai kh₁i u trong vùng t₁ bào ti₁n ung th₁.

N₁u k₁t qu₁ v₁ phân t₁ c₁a các kh₁i u là hoàn toàn khác nhau, kh₁i u th₂ hai đ₁c phân lo₁i nh₁ là m₁t ung th₁ nguyên phát th₂ hai.

Phân bi₁t kh₁i ác tính ph₁i nguyên phát th₂ hai hay do di căn xa. Các n₁t ph₁i đ₁n đ₁c ₁ m₁t b₁nh nhân ung th₁ t₁ bào gai vùng đ₁u c₁ khó có th₁ ch₁n đoán m₁t cách c₁ th₁, vì vi₁c phân

Biết một ung thư biểu mô tế bào gai nguyên phát từ hai là phải vì di căn từ ung thư tế bào vảy vùng chậu có thể hình thành nên đến khi nó di căn trở lại và tiên lượng bệnh. Phải hiểu rằng là vị trí di căn xa phải biết rằng bệnh nhân ung thư tế bào gai vùng chậu và nguy cơ cao hơn là bệnh nhân ung thư nhân nhĩ m HPV để biết. Ngoài ra, bệnh nhân ung thư tế bào gai vùng chậu có nguy cơ gia tăng ung thư phải nguyên phát từ hai.

So sánh sự thay đổi về di truyền là một phương pháp quan trọng để nghiên cứu mối quan hệ dòng tế bào giữa ung thư tế bào gai vùng chậu và ung thư biểu mô tế bào gai đến để biết phải. Một số nhà nghiên cứu đã sử dụng phân tích đột biến để phân biệt giữa di căn phải vì ung thư nguyên phát từ hai là phải khi các tế bào ung thư phải có nguồn gốc gai.

ĐIỀU TRỊ HAI C, YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ PHÒNG BỆNH

TỔNG MỤC

Các nguy cơ có ung thư nguyên phát từ hai là bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai vùng chậu tăng lên đáng kể so với dân số chung cùng tuổi. Hơn nữa, nguy cơ gia tăng này chủ yếu là ở bệnh nhân trong các bệnh ung thư được tiêu hóa trên và không đi theo thời gian sau chẩn đoán ban đầu. Tỷ lệ ung thư nguyên phát từ hai khoảng 2%-7% mỗi năm, và nguy cơ này vẫn không đi theo thời điểm chẩn đoán ban đầu xuyên suốt thời gian sống của bệnh nhân.

Hai trung tâm lớn nhất để nghiên cứu ung thư cung cấp cái nhìn rõ ràng hơn về tầm quan trọng và chi tiết các nguy cơ gia tăng:

Một phân tích của 13 trung tâm ghi nhận ung thư ở châu Âu, châu Á, Úc và Canada cung cấp dữ liệu về hơn 99000 bệnh nhân, theo dõi khoảng 490000 người trong một năm. Trong cơ sở dữ liệu phải hiện tại, 10826 ung thư nguyên phát từ hai được xác định:

- Nguy cơ tích lũy trong 20 năm của một ung thư từ hai là 36% và tỷ suất nguy cơ chủ yếu so với dân số nói chung là 1,86.
- Các bệnh ác tính từ hai thường gặp nhất là ung thư phải (nguy cơ tích lũy 20 năm tích lũy là 13%, tỷ suất chênh là 3.3).
- Bệnh ung thư từ hai có nguy cơ tiếp tục đi tăng cao nhất.

- Các nguy cơ của một khi ác tính nguyên phát th hai giảm khi tuổi tăng lên từ thời điểm chẩn đoán ung thư đầu tiên. Ví dụ như, đối với những bệnh nhân có ung thư nguyên phát th hai vùng đ u c, tổng suất mắc chuẩn hóa giảm đến 14,9 (đối với những bệnh nhân dưới 56 tuổi vào lúc chẩn đoán ban đầu) đến 8,4 (đối với những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên). Nguy cơ giảm nhanh chóng xảy ra trong những bệnh nhân có ung thư nguyên phát th hai phổi. Cho dù điểm này phần lớn vẫn cao hơn hơn nữa thì ung thư khi tuổi tăng lên trong dân số chung hoặc những bệnh nhân của các yếu tố không xác định khác (thuốc lá, rượu, di truyền) là không rõ ràng.

Một nghiên cứu th hai phân tích về tần suất của khi ác tính th hai trong 75087 bệnh nhân được xác định giữa năm 1975 và năm 2006 từ việc sử dụng giám sát, dịch tễ học và kết quả cuối cùng (SEER):

- Tổng suất chênh lệch của bệnh chuẩn cho một khi u một để cho nguyên phát th hai. Điểm này trong những nguy cơ tuy nhiên tăng của 168 loại ung thư trên 10000 nguy cơ bệnh nhân/năm.

- Gia tăng nguy cơ trong đời sống là bệnh nhân ung thư nguyên phát th hai vùng đ u c, điểm này đóng góp một nguy cơ tuy nhiên về 60/10000 bệnh nhân/năm.

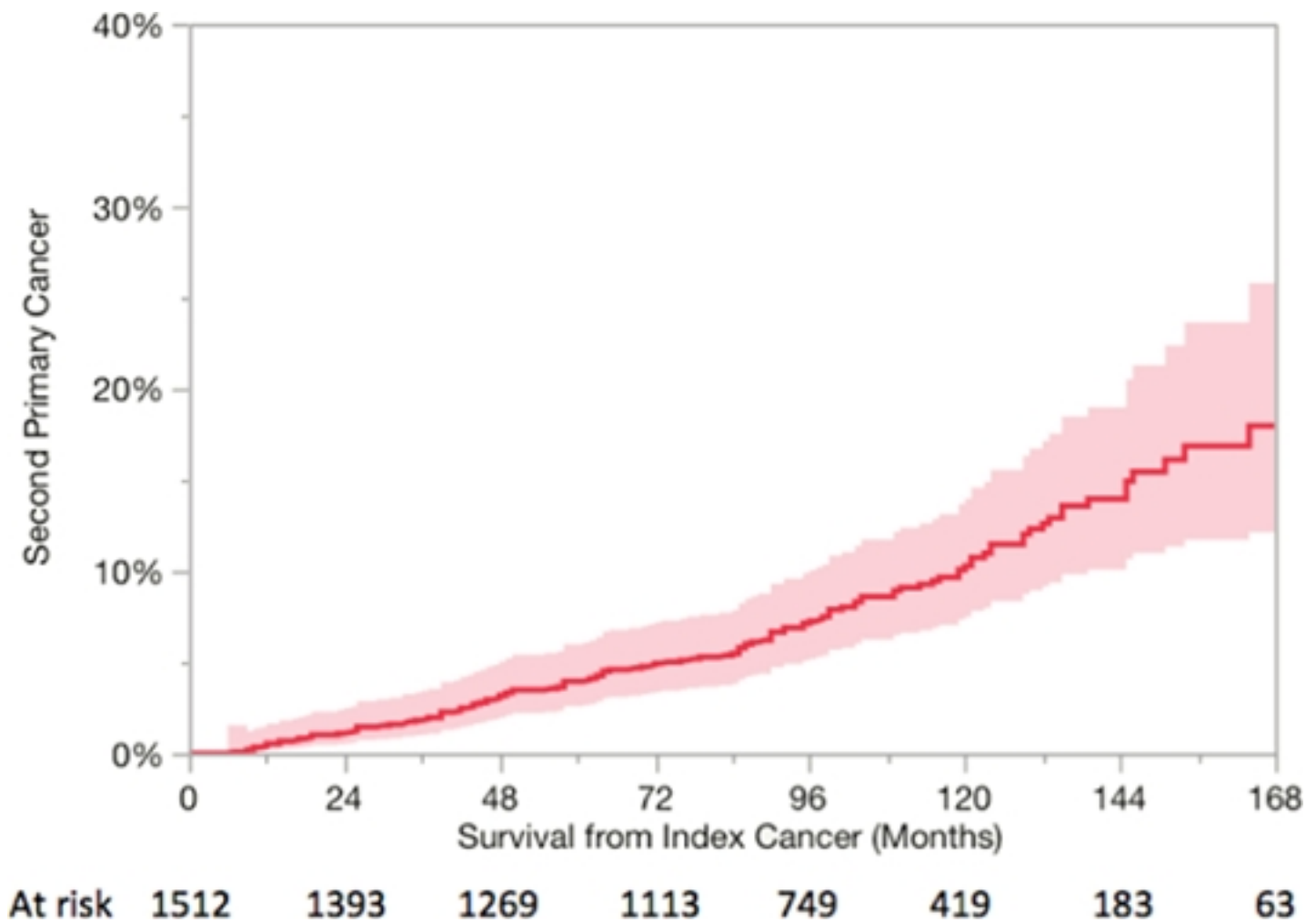
- Các nguy cơ của khi ác tính nguyên phát th hai khác biệt đáng kể bởi vị trí của ung thư biểu mô tế bào gai nguyên phát th 2 vùng đ u c. Nguy cơ của một khi ác tính nguyên phát th 2 là cao nhất đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gai vùng hậu họng, tiếp theo là vùng hậu họng, khoang miệng và thanh quản.

- Xu hướng được hiểu về vị trí đã thay đổi trong kết nguyên nhiễm vì rút gây u nhú (HPV). Những người với ba vị trí khác, đã có sự suy giảm đáng kể nguy cơ của khi ác tính nguyên phát vùng hậu họng miệng. Trước năm 1990, khi u ác tính nguyên phát vùng hậu họng miệng mang gánh nặng quá mức cao th hai của ung thư ác tính nguyên phát th hai, trong khi hiện tại chỉ số ung thư hậu họng miệng lại mang nguy cơ thấp nhất.

- Tổng mức bệnh ung thư phổi cũng đã tăng lên đáng kể. Tần suất mức bệnh ung thư phổi cao đóng góp lớn nhất vào sự gia tăng tuy nhiên trong tổng mức bệnh ung thư (nguy cơ hàng năm vượt quá 75/10000 bệnh nhân/năm).

- Tổng mức ung thư thực quản cũng tăng lên đáng kể và đóng góp có ý nghĩa vào sự tăng trưởng chung trong tần suất ung thư những bệnh nhân lớn đến mức ung thư vùng đ u c (nguy cơ hàng năm vượt quá 14,2/10000 bệnh nhân/năm).

- Có mức tăng thời gian nguy cơ của các khi u cho các khác hơn so với đ u và c, phổi, thực quản. Vị trí của các ung thư những bệnh nhân hậu họng vị trí của một khi ác tính nguyên phát th hai. Ví dụ như, trong 1257 bệnh nhân ung thư tế bào vảy vùng đ u c, bệnh nhân mức một khi ác tính khi phát sinh trong thanh quản có nhiều khả năng phát triển thành một ung thư nguyên phát th hai trong phổi, trong khi những phát sinh trong khoang miệng dường như có nhiều khả năng phát triển thành một ung thư nguyên phát th hai trong phổi, trong khi những phát sinh trong khoang miệng dường như có nhiều khả năng phát triển thành một ung thư nguyên phát th hai vùng đ u c hoặc thực quản. Một quan hệ này đã được quan sát trong các nghiên cứu khác. Ung thư vòm họng phổi bệnh nhân các nước châu Á và được kết hợp với rút Epstein – Barr (EBV). Sự gia tăng khi u ác tính th hai trong cộng đồng được giới hạn về vùng đ u c và không có sự gia tăng đáng kể trong ung thư phổi hoặc ung thư thực quản.



Các yếu tố nguy cơ

Một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng phát triển một hay nhiều loại ung thư, hoặc là ở vùng đầu cổ hoặc là nơi khác:

- Tiếp xúc với thuốc lá và rượu là yếu tố nguy cơ phổ biến nhất đối với sự phát triển của bệnh ung thư vùng đầu cổ và là yếu tố chính liên quan đến việc tăng tần suất ung thư nguyên phát thứ hai. Các tác nhân góp phần làm thay đổi biểu mô, và việc tiếp tục sử dụng chúng có liên quan với sự tăng nguy cơ. Ngừng hút thuốc xem ra là để làm giảm nguy cơ của một khiếm khuyết nguyên phát thứ 2 sau chẩn đoán ung thư vùng đầu cổ, và tốt hơn là cai nghiện thuốc lá hơn là quan trọng.

- Nhi u nghiên c u l n đã quan sát th y r ng nguy c c a m t kh i ung thư nguyên phát th 2 tăng lên ở bề nh nhân ung thư đ u c đ c ch n đoán đ tu i t ng đ i s m và s gia tăng nguy c này gi m d n khi tu i tăng lên. Cho dù đ i u này ph n nh t l n n b ung thư cao h n khi tu i tăng lên trong dân s nói chung ho c nh h ng c a ác y u t không xác đ nh khác (thu c lá, r u, di truy n) không rõ ràng.

- Vai trò c a li u pháp tr c x tr là ph c t p. Đ i u tr tr c đây cho ung thư vùng đ u c s đ ng x tr ngoài có liên quan v i s gi m t l c a b nh ung thư nguyên phát th hai trong vùng x tr . Quan sát này đã đóng góp cho đ i u tr t i n ung thư và các kh i u nguyên phát th hai t i m n. Trong m t nghiên c u c s đ li u trên 27985 bề nh nhân, t l m c ung thư vùng đ u c nguyên phát th hai gi m đáng k nh ng bề nh nhân đ i u tr b ng x tr so v i nh ng ng i có b nh ung thư nguyên phát đ c đ i u tr b ng ph u thu t (7,7% so v i 10,5%). Tuy nhiên, t i p xúc v i x tr có th liên quan t i nhi u lo i ung thư, ch ng h n nh ung thư tuy n giáp ho c sarcoma. Các y u t khác có liên quan v i tăng nguy c c a b nh ung thư nguyên phát th hai có th bao g m v sinh răng mi ng kém, các y u t mi n d ch và các y u t di truy n.

Phòng b nh

Các ph ng pháp gi m nguy c ung thư nguyên phát th hai là ng ng hút thu c lá. Nhi u tác nhân hóa h c đã đ c nghiên c u nh các tác nhân t i m năng ng n ng a ung thư , v i m t m c tiêu gi m tái phát c a ung thư thì đ ng nghĩa v i c ng n chuy n đ i sang ác tính c a các t n th ng ti n ung thư .

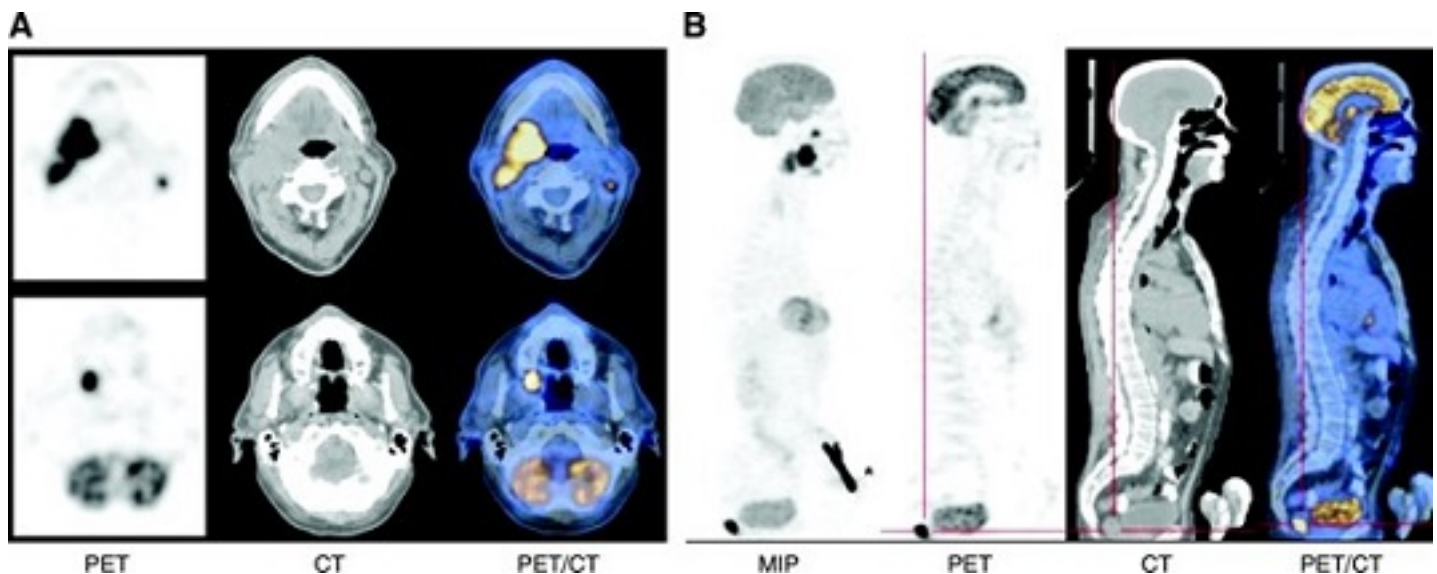
Th t không may, không ch t nào trong s các h p ch t này cho th y l i ích đáng k tìm th y t các nghiên c u ng u nhiên t i n c u, và không có tác nhân nào đóng vai trò nh ng bề nh nhân đã m c ung thư bi u mô t bào gai vùng đ u c .

CH N ĐOÁN

Các đánh giá ban đ u c a m t bề nh nhân ung thư bi u mô t bào gai vùng đ u c nên bao g m: n i soi thanh qu n, n i soi mũi h ng, n i soi th c qu n đ lo i tr b nh ác tính nguyên phát th hai x y ra đ ng th i ở đ ng tiêu hóa trên. M t s tác gi i đ t câu h i v hi u qu chi phí c a n i soi th c qu n, v i t l th p c a v i c cùng lúc phát hi n các kh i ác tính nguyên phát th hai, trong khi nh ng ng i khác nh n th y n i soi th c qu n có ích, đ c bi t là nh ng ng i hút thu c , v i m t kh i ác tính nguyên phát th hai x y ra đ ng th i, quan sát trong 12% bề nh nhân hút thu c. M t nghiên c u khác báo cáo ung thư th hai phát hi n đ ng th i ở đ ng

tiêu hóa trên trong 3,9% bệnh nhân được phát hiện bởi nội soi thực quản trong việc đánh giá ban đầu khi ác tính vùng đầu cổ và chuyển quản quan quản của nội soi thực quản trong việc phát hiện một bệnh không có triệu chứng hay còn được gọi là ung thư nguyên phát thính giác im lặng. Đây là giai đoạn khi năng điểu trị khi cao nhất. Mặc dù tỷ lệ mắc thấp, sẽ có một số ác tính nguyên phát thính giác phát hiện được thính giác có ý nghĩa đến kết quả điều trị với bệnh nhân. Chính vì vậy, cần được thực hiện một đánh giá nội soi kết hợp nội soi gây mê trước khi điểu trị bằng phẫu thuật ung thư biểu mô tế bào gai vùng đầu cổ.

Chẩn đoán bằng phóng xạ hạt positron và chẩn đoán vi tính (PET/CT) có thể bổ sung hoặc thay thế nội soi thực quản trong phát hiện được thính giác ung thư nguyên phát. Một loạt các nghiên cứu lớn về lợi ích của PET/CT trong việc phát hiện các ung thư ác tính nguyên phát thính giác, đã công bố về tỷ lệ phát hiện được thính giác ác tính nguyên phát thính giác là 4%. Số liệu PET/CT trong chẩn đoán ban đầu, độ nhạy để phát hiện ung thư nguyên phát thính giác là 97,5%, với giá trị độ báo âm tính là 99,7%. Tuy nhiên, độ đặc hiệu là 92,6% và giá trị độ báo dương tính chỉ 62,9%. Nhóm dữ liệu này cho thấy PET/CT là một kỹ thuật nhạy để phát hiện các khi ác tính nguyên phát thính giác mặc dù một số xét nghiệm có thể được tính giá.



Nội soi thực quản thông qua xuyên được thực hiện cho một đỉnh lớp sụn khi u cũng như để đánh giá một bệnh nhân có khi ác tính nguyên phát thính giác và trả lời qua phẫu thuật điểu trị ung thư biểu mô tế bào gai vùng cổ. Đối với bệnh nhân đang được điểu trị bằng xạ trị là chính hoặc hóa xạ trị được thính giác, khám sàng lọc toàn diện kết hợp với PET/CT là để, nội soi thực quản là không cần thiết trừ khi bệnh nhân yêu cầu sinh thiết mô để gây mê toàn thân.

Theo dõi định kỳ sau điều trị bệnh ung thư đầu mặt cổ và bất bu c để xác định bệnh tái phát và/hoặc metastasis ác tính nguyên phát thứ hai tiềm năng và tìm kiếm bệnh chuyển tái phát căn bệnh ung thư. Hội ung thư quốc gia Mỹ khuyến cáo như sau: Năm thứ nhất khám lại sau 1-3 tháng. Trong năm thứ 2, cứ mỗi 2-6 tháng. Từ năm thứ 3 đến năm thứ 5 thì cứ mỗi 4-8 tháng. Sau năm thứ 5 thì cứ mỗi 12 tháng 1 lần.

Mặc dù nguy cơ tái phát tại chỗ tại khối u ban đầu giảm dần theo thời gian, tiếp tục theo dõi là cần thiết vì nguy cơ của metastasis u nguyên phát thứ hai có thể tăng lên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện K (2015), Hóa trị metastasis bệnh ung thư đầu mặt cổ, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. Ann OtolRhinoLaryngol 1995; 104:946
3. Baakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, et al. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer, molecular, techniques provide new insights and definitions. Head Neck 2002; 24:198.