

# UNG THƯ ĐẦU VÀ CỔ

*Everett E. Vokes*

Ung thư biểu mô của đầu và cổ xuất phát từ bề mặt các niêm mạc trong khu vực đầu và cổ và thường có nguồn gốc là tế bào gai. Các thể này bao gồm khối u của xoang cạnh mũi, khoang miệng, và vòm, khẩu hầu, hạ hầu, và thanh quản. Khối u của tuyến nước bọt thì khác biệt với ung thư đầu và cổ thông thường về mặt sinh bệnh học, mô bệnh học, biểu hiện lâm sàng, và điều trị. U ác tính tuyến giáp được mô tả ở bài khác.

## TẦN SUẤT VÀ DỊCH TỄ HỌC

Năm 2004 tại Hoa Kỳ có tổng cộng 38,350 trường hợp mới mắc ung thư đầu cổ, chiếm 3% trong tổng số ung thư ác tính ở người lớn. Hàng năm hơn nửa triệu người bị mắc bệnh trên toàn thế giới. Tại Bắc Mỹ và Châu Âu, khối u thường xuất phát từ khoang miệng, khẩu hầu hoặc thanh quản trong khi ung thư vòm thường gặp ở các nước vùng Địa Trung Hải và Viễn Đông.

## SINH BỆNH HỌC VÀ DI TRUYỀN HỌC

Sử dụng rượu và thuốc lá là yếu tố nguy cơ phổ biến nhất đối với ung thư đầu và cổ ở Hoa Kỳ. Thuốc lá không khói là một tác nhân gây ung thư miệng. Các yếu tố gây ung thư khác bao gồm cần sa và tiếp xúc do bệnh nghề nghiệp như sản xuất tinh chế niken, tiếp xúc với sợi dệt, và gỗ.

Thức ăn có thể là yếu tố gây bệnh. Tỷ lệ ung thư cao ở những người dùng ít trái cây và rau xanh. Một số vitamin, bao gồm caroten, có thể phòng bệnh; retinoid đang được dùng thử trong phòng bệnh.

Một số ung thư đầu cổ có nguyên nhân do vi-rút. Đã tìm thấy ADN của vi-rút gây u nhú (papillomavirus) ở người ở trong các mô ung thư miệng và hầu và có thể dẫn đến ung thư miệng cho dù không dùng rượu và thuốc lá. Nhiễm vi-rút Epstein-Barr (EBV) kéo theo ung thư vòm. Ung thư vòm xảy ra cục bộ ở một số nước vùng Địa Trung Hải và Viễn Đông, nơi mà có thể đo hàm lượng kháng thể EBV để tầm soát quần thể nguy cơ cao này. Ung thư vòm cũng liên quan đến việc tiêu thụ cá ướp muối.

Không xác định được các yếu tố nguy cơ và yếu tố gây ung thư do môi trường đối với ung thư tuyến nước bọt.

## MÔ BỆNH HỌC, SINH UNG THƯ VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ

Ung thư đầu cổ tế bào gai có thể phân chia thành thể biệt hóa nhiều, biệt hóa trung bình và thể ít biệt hóa. Bệnh nhân có khối u thể ít biệt hóa thì có tiên lượng xấu hơn so với thể biệt hóa nhiều. Đối với ung thư vòm, ung thư tế bào gai ít biệt hóa hơn khác với ung thư không sừng hóa và không biệt hóa (u biểu mô limphô), có thâm nhiễm (trên bên ngoài) các tế bào lymphô.

Khối u tuyến nước bọt có thể xuất phát từ tuyến nước bọt lớn (tuyến mang tai, tuyến dưới hàm, tuyến dưới lưỡi) hoặc tuyến nước bọt nhỏ (nằm ở lớp dưới niêm mạc của đường tiêu hóa trên). Hầu hết khối u tuyến mang tai là lành tính, nhưng một nửa khối

u tuyến dưới hàm và tuyến dưới lưỡi và hầu hết khối u tuyến nước bọt nhỏ là ác tính. Các khối u ác tính bao gồm ung thư biểu mô dạng nhày, ung thư nang tuyến và ung thư tuyến.

Bề mặt niêm mạc nhày của toàn bộ vòm họng bị tiếp xúc trực tiếp với các yếu tố gây ung thư liên quan đến thuốc lá và rượu, và có nguy cơ gây tổn thương tiền ác tính và ác tính như bọt đỏ - erythroplakia, mảng trắng - leukoplakia (tăng sản - hyperplasia, loạn sản - dysplasia), mà nó có thể tiến triển thành ung thư xâm lấn. Ngoài ra có thể mắc nhiều ung thư cùng loại hoặc khác loại. Trong thực tế, bệnh nhân ung thư đầu cổ ở giai đoạn đầu có nguy cơ tử vong do mắc ung thư ác tính khác cao hơn so với tử vong do ung thư nguyên phát tái phát.

Ung thư khác ở đầu cổ không phải do điều trị gây ra. Đó là do việc tiếp xúc của niêm mạc đường tiêu hóa trên với cùng một tác nhân gây ung thư ban đầu. Ung thư nguyên phát khác có thể ở đầu, cổ, phổi và thực quản.

Đã xác định được sự xóa mã và đột biến nhiễm sắc thể, thường liên quan đến nhiễm sắc thể 3p, 9p, 17p, và 13p, trong cả tổn thương tiền ác tính và ác tính, cũng như đột biến ở gen áp chế khối u, phổ biến ở gen p53. Sự tăng cường gen gây ung thư thường ít phổ biến hơn, nhưng đã thấy sự biểu hiện quá mức của PRAD-1 / BCL-1 (cyclin D1), BC1-2, và yếu tố biến đổi tăng trưởng  $\beta$  và thụ thể phát triển biểu mô. Những phát hiện sau này liên quan mật thiết đến kích thước u và kết quả thấp và là mục tiêu đối với các phương pháp điều trị thử nghiệm.

Mẫu khối u đã được cắt bỏ có kết quả mô bệnh học âm tính ở rìa (“cắt bỏ hoàn toàn”) có thể không phát hiện ra đột biến gen p53 ở rìa trên các tế bào còn sót lại. Vì vậy, đột biến gen p53 đặc trưng của khối u là đột biến kiểu hình (phenotypical) có thể phát hiện ở rìa khối u đã phẫu thuật, thể hiện bệnh vẫn còn. Những bệnh nhân có biểu hiện ở rìa thấy trên kính hiển vi điện tử thì có tiên lượng xấu hơn so với bệnh nhân có rìa âm tính.

## **TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT**

Hầu hết ung thư đầu cổ xảy ra ở lứa tuổi trên 50, mặc dù có thể xuất hiện trên những bệnh nhân trẻ và không có mang yếu tố nguy cơ. Biểu hiện thay đổi tùy vào vị trí và giai đoạn của khối u. Các bệnh nhân không có các dấu hiệu hay triệu chứng đặc hiệu nên khám tai mũi họng toàn bộ để đánh giá nếu các triệu chứng kéo dài trên 2-4 tuần.

Ung thư vòm điển hình thì không gây ra các triệu chứng sớm. Tuy nhiên, nó có thể gây viêm một bên tai giữa nặng do tắc vòi nhĩ, tắc mũi một hoặc hai bên, hoặc chảy máu cam. Ung thư vòm giai đoạn muộn gây ra bệnh thần kinh của các dây thần kinh sọ.

Ung thư khoang miệng biểu hiện các vết loét khó liền, biến đổi hàm răng và đau. Các khối u ở gốc lưỡi hoặc miệng hầu có thể gây ra giảm vận động của lưỡi và phát âm khó. Ung thư ở miệng hầu và hạ hầu hiếm khi có triệu chứng sớm nhưng có thể gây đau họng hoặc đau tai.

Khàn giọng có thể là triệu chứng sớm của ung thư thanh quản, và nên khám chuyên khoa nếu khàn giọng dai dẳng bằng soi thanh quản và chụp X quang. Nếu các tổn

thương đầu và cổ được điều trị ban đầu bằng kháng sinh không khỏi trong một thời gian ngắn thì nên tiến hành khám tiếp thay vì tiếp tục điều trị bằng kháng sinh bởi vì có thể mất cơ hội chẩn đoán sớm một bệnh ác tính.

Ung thư đầu cổ giai đoạn muộn ở bất cứ vị trí nào cũng có thể gây đau nặng, đau tai, tắc nghẽn đường thở, bệnh thần kinh sọ, cứng khí hàm, nuốt đau, khó nuốt, giảm vận động lưỡi, rò, các biểu hiện ở da, rất nhiều hạch bạch huyết cổ, có thể một bên hoặc cả hai bên. Một vài bệnh nhân có các hạch bạch huyết phì đại, mặc dù không phát hiện được các tổn thương nguyên phát qua nội soi hoặc sinh thiết; những bệnh nhân này được chẩn đoán là ung thư không rõ nguyên phát (Hình 74-1). Nếu các hạch phì đại có ở vị trí trên cổ, và khối u là tế bào gai trên kết quả mô học, thì bệnh ác tính có thể xuất phát từ niêm mạc đầu và cổ. Tế bào khối u trong các hạch bạch huyết vùng trên xương đòn cũng có thể phát sinh từ tổn thương nguyên phát ở ngực hoặc ở bụng.

Khám bệnh nên kiểm tra tất cả bề mặt các niêm mạc có thể quan sát được và sờ nắn nền miệng, lưỡi, và ở cổ. Ngoài khối u, có thể thấy mảng trắng - leukoplakia, một mảng niêm mạc trắng, hoặc bọng đỏ - erythroplakia, một mảng niêm mạc đỏ; những tổn thương “tiền ác tính” này có thể do tăng sản (hyperplasia), loạn sản (dysplasia) hoặc ung thư tại chỗ. Nên sinh thiết toàn bộ các tổn thương sờ nắn được hoặc quan sát được. Nên tiếp tục khám bệnh bởi bác sĩ chuyên khoa. Các xét nghiệm bổ xung bao gồm chụp cắt lớp điện toán (CT) đầu cổ để xác định mức độ xâm lấn của bệnh. Những bệnh nhân có hạch bạch huyết thì nên chụp X quang phổi hoặc chụp xương để truy tìm di căn ung thư từ xa. Chẩn đoán xác định giai đoạn bằng nội soi dưới gây mê, bao gồm soi thanh quản, soi thực quản và soi phế quản, trong quá trình nội soi, sinh thiết nhiều mẫu để chẩn đoán sơ bộ, xác định mức độ phát triển bệnh nguyên phát, và xác định bất cứ các tổn thương tiền ác tính nào hoặc các tổn thương nguyên phát khác.

Các khối u đầu cổ được phân loại theo hệ thống TNM của Ủy ban phối hợp về Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer). Phân loại này thay đổi theo vị trí giải phẫu đặc trưng (Bảng 74-1 và 74-2). Chẩn đoán ban đầu thì phát hiện di căn xa dưới 10% nhưng khi giải phẫu tử thi hàng loạt thì hay gặp hơn các tổn thương vi mô trên phổi, xương hoặc gan, đặc biệt trên các bệnh nhân hạch bạch huyết giai đoạn muộn.

Ở các bệnh nhân có hạch và không rõ nguyên phát, chẩn đoán dựa vào cắt bỏ hạch. Nếu kết quả là ung thư tế bào gai, nên nội soi toàn bộ và sinh thiết toàn bộ các khu vực nghi ngờ và sinh thiết trực tiếp tại các vị trí ung thư nguyên phát hay gặp chẳng hạn như mũi hầu, amidan, gốc lưỡi, và xoang lê (pyriform sinus).

**BẢNG 74-1 Phân loại Ung thư đầu cổ theo TNM (Trừ Ung thư vòm)****U NGUYÊN PHÁT**

Giai đoạn T	Khẩu hầu	Hạ hầu
T1	0-2 cm	0-2 cm
T2	2.1-4 cm	>1 vị trí, 2-4 cm
T3	>4 cm	> 4 cm
T4a	Xâm lấn thanh quản, cơ lưỡi, lá mồm bướm trong, vòm khẩu cái, xương hàm dưới	Xâm lấn tuyến sụn nhãn-giáp, xương móng, tuyến giáp, thực quản, mô mềm khoang giữa
T4b	Xâm lấn cơ chân bướm ngoài, các lá mồm bướm, ngách hầu, hoặc nền sọ, quanh động mạch cảnh	Xâm lấn mạc trước đốt sống, quanh động mạch cảnh, cấu trúc trung thất

**HẠCH BẠCH HUYẾT KHU VỰC (N)**

NX	Không phát hiện các hạch khu vực
N0	Không có di căn hạch khu vực
N1	Di căn các hạch bạch huyết một bên, kích thước lớn nhất ≤6 cm phía trên hố trên đòn
N2	Di căn các hạch bạch huyết hai bên, kích thước lớn nhất ≤6 cm phía trên hố trên đòn
N3	Di căn các hạch bạch huyết >6 cm và/hoặc di căn tới hố trên đòn
	N3a > 6 cm
	N3b Lan tới hố trên đòn
MX	Không phát hiện di căn xa
M0	Không di căn xa
M1	Di căn xa

**GIAI ĐOẠN**

Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn II	T2	N0	M0
Giai đoạn III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Giai đoạn IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Giai đoạn IVB	T4b	Bất kỳ N nào	M0
	Bất kỳ T nào	N3	M0
Giai đoạn IVC	Bất kỳ T nào	Bất kỳ N nào	M1

**BẢNG 74-2 Định nghĩa TNM - Ung thư vòm**

<b>U nguyên phát (T)</b>		<b>Giai đoạn</b>			
TX	Không phát hiện được	Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
T0	Không có bằng chứng	Giai đoạn I	T1	N0	M0
Tis	Ung thư tại chỗ	Giai đoạn IIA	T2a	N0	M0
T1	Ung thư giới hạn tại vòm	Giai đoạn IIB	T1	N1	M0
T2	Khối u lan ra các mô mềm		T2	N1	M0
	T2a Khối u lan tới khẩu hầu và/hoặc khoang mũi nhưng chưa lan quanh hầu		T2a	N1	M0
	T2b Bất cứ khối u có lan quanh hầu		T2b	N1	M0
T3	U lan tới cấu trúc xương và/hoặc các xoang quanh mũi		T2b	N1	M0
T4	U lan tới trong sọ và/hoặc các dây thần kinh sọ, hố dưới thái dương, hạ hầu, hốc mắt, hoặc khoang cơ nhai	Giai đoạn III	T1	N2	M0
			T2a	N2	M0
<b>Các hạch bạch huyết khu vực (N)</b>					
	Sự phân bố và tiên lượng của các hạch bạch huyết rất rộng ở ung thư vòm, đặc biệt ở thể không biệt hóa, rất khác so với các ung thư niêm mạc đầu cổ khác và do đó phải dùng một phân loại N khác		T2b	N2	M0
			T3	N0	M0
NX	Không phát hiện các hạch khu vực		T3	N1	M0
N0	Không có di căn hạch khu vực		T3	N2	M0
N1	Di căn các hạch bạch huyết một bên, kích thước lớn nhất ≤6 cm phía trên hố trên đòn		T4	N0	M0
N2	Di căn các hạch bạch huyết hai bên, kích thước lớn nhất ≤6 cm phía trên hố trên đòn		T4	N1	M0
N3	Di căn các hạch bạch huyết >6 cm và/hoặc di căn tới hố trên đòn		T4	N2	M0
	N3a Kích thước > 6 cm		Bất cứ T nào	N3	M0
	N3b Lan tới hố trên đòn		Bất cứ T nào	Bất cứ N nào	M1

## ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân ung thư đầu cổ có thể được phân loại thành ba nhóm lâm sàng: bệnh tại chỗ, bệnh tại chỗ hoặc một vùng ở giai đoạn muộn, và bệnh tái phát và/hoặc di căn. Các bệnh cộng sinh kèm theo việc lạm dụng thuốc lá và rượu có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

### Bệnh tại chỗ

Gần một phần ba bệnh nhân ở nhóm này, nghĩa là, tổn thương ở T1 hoặc T2 (giai đoạn I hoặc giai đoạn II) mà không có kèm theo hạch bạch huyết hoặc di căn xa. Các tổn thương này được chữa bằng phẫu thuật hoặc xạ trị. Lựa chọn phương pháp điều trị khác nhau phụ thuộc vào trình độ chuyên môn. Thường dùng xạ trị trong ung thư thanh quản để bảo tồn chức năng phát âm, ưu tiên phẫu thuật cho các tổn thương nhỏ ở khoang miệng để tránh những biến chứng bức xạ lâu dài, như khô miệng, và sâu răng. Nhìn chung tỷ lệ sống 5 năm là từ 60-90%.

### Bệnh tại chỗ hoặc một vùng ở giai đoạn muộn

Bệnh tại chỗ hoặc một vùng ở giai đoạn muộn – bệnh có khối u nguyên phát lớn và/hoặc có di căn hạch bạch huyết – cũng có thể điều trị với mục đích chữa bệnh, nhưng không phải bằng phương pháp phẫu thuật hay xạ trị đơn độc. Kết hợp các phương thức điều trị bao gồm phẫu thuật, xạ trị, và hóa trị là thành công nhất. Dùng đồng thời hóa trị liệu và xạ trị đường như có hiệu quả điều trị nhất.

## HÓA TRỊ

Trong chiến lược này, bệnh nhân được hóa trị [thường cisplatin và fluorouracil (5FU)] trước khi phẫu thuật và xạ trị. Hầu hết các bệnh nhân điều trị ba đợt thể hiện khối u giảm, và đáp ứng lâm sàng là "hoàn toàn" trong một nửa bệnh nhân. Liệu pháp đa hóa trị "theo tuần tự" này không chữa khỏi bệnh hơn so với phẫu thuật cộng với xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên, hóa trị liệu cho phép bệnh nhân bảo tồn các cơ quan trong bệnh ung thư thanh quản và hạ hầu.

### **HÓA XẠ TRỊ PHỐI HỢP**

Với chiến lược phối hợp, dùng hóa trị và xạ trị đồng thời chứ không theo tuần tự. Bởi vì hầu hết bệnh nhân ung thư đầu cổ đều tái phát bệnh tại vùng đầu và cổ, phương pháp này là nhằm giết chết tế bào ung thư kháng xạ trị bằng hóa trị liệu. Ngoài ra, hóa trị liệu có thể tăng khả năng giết tế bào của xạ trị. Hóa trị phối hợp làm tăng nhiễm độc (viêm niêm mạc - mucositis), tuy nhiên, kết quả phân tích các thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy tỷ lệ sống 5 năm tăng 8% với điều trị đồng thời bằng 5FU và xạ trị. Dùng 5FU và cisplatin cùng xạ trị dường như có kết quả tốt hơn. Tỷ lệ sống 5 năm từ 34-50%. Ngoài ra, hóa xạ trị phối hợp cho phép bệnh nhân sống lâu hơn khi không cắt thanh quản (bảo tồn cơ quan) so với hóa trị ở bệnh nhân có bệnh ung thư thanh quản giai đoạn muộn. Sử dụng xạ trị phối hợp với cisplatin cải thiện rõ rệt khả năng sống trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn. Sự thành công của hóa xạ trị phối hợp trên bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật đã dẫn đến những thử nghiệm một phương pháp tương tự ở bệnh nhân đã cắt u như là điều trị sau phẫu thuật, nhưng kết quả đến nay vẫn chưa thuyết phục so với xạ trị đơn thuần sau phẫu thuật.

### **Bệnh tái phát và/hoặc di căn**

Trừ trường hợp ngoại lệ, bệnh nhân bị bệnh tái phát và/hoặc di căn được điều trị nhằm mục đích giảm nhẹ bệnh. Một số bệnh nhân có thể cần xạ trị tại chỗ hoặc cả khu vực để kiểm soát đau, nhưng hầu hết các bệnh nhân được hóa trị. Tỷ lệ đáp ứng hóa trị liệu trung bình chỉ 30-50%; thời gian đáp ứng trung bình chỉ 3 tháng, và thời gian sống trung bình là 6-8 tháng. Do đó, hóa trị có tác dụng chữa triệu chứng tạm thời. Thuốc tác dụng đơn thuần bao gồm methotrexate, 5FU, cisplatin, paclitaxel, và docetaxel. Thường sử dụng phối hợp cisplatin và 5FU, carboplatin và 5FU, và cisplatin hoặc carboplatin và paclitaxel hoặc docetaxel.

### **HÓA TRỊ PHÒNG BỆNH**

Carotene và cis-retinoic acid có thể làm thoái lui bệnh bạch sản (leukoplakia). Tuy nhiên, cis-retinoic acid không làm giảm tỷ lệ tái phát.

### **ĐIỀU TRỊ BIẾN CHỨNG**

Biến chứng trong điều trị ung thư đầu cổ thường liên quan đến phạm vi phẫu thuật. Một vài nỗ lực đã được thực hiện để hạn chế phạm vi phẫu thuật hoặc để thay thế nó với hóa trị và xạ trị. Các biến chứng cấp tính của xạ trị bao gồm viêm niêm mạc và chứng khó nuốt. Các biến chứng dài hạn bao gồm khô miệng, mất khẩu vị, giảm chuyển động lưỡi, bệnh ác tính thứ hai, chứng khó nuốt, và xơ cổ. Các biến chứng của hóa trị thay đổi theo phác đồ điều trị nhưng thường bao gồm bệnh cơ và triệt tủy – myelosuppression, viêm niêm mạc, buồn nôn và ói mửa, và nhiễm độc thận (với cisplatin).

## **KHỐI U TUYẾN NƯỚC BỌT**

Hầu hết các khối u tuyến nước bọt lành tính được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ, và những bệnh nhân có khối u tuyến nước bọt xâm lấn được điều trị bằng phẫu thuật và xạ trị. Bức xạ trung hòa tử (neutron radiation) có thể có hiệu quả đặc biệt. Các khối u này có thể tái phát tại chỗ; ung thư nang tuyến (adenoidcystic carcinoma) có xu hướng tái phát dọc theo dây thần kinh. Di căn xa có thể xảy ra chậm như từ 1-20 năm sau chẩn đoán ban đầu. Đối với bệnh di căn, điều trị nhằm mục đích giảm bớt bệnh, thường dùng hóa trị với doxorubicin và/hoặc cisplatin.

*Dịch từ nguyên bản *Head and Neck Cancer*, Everett E. Vokes, *Harrison's Principle of Internal Medicine*, 16th Edition bởi [healthconsul@gmail.com](mailto:healthconsul@gmail.com) tại [www.dulichchuabenh.vn](http://www.dulichchuabenh.vn)*

05.10.09