

UNG THƯ HỐC MIỆNG

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

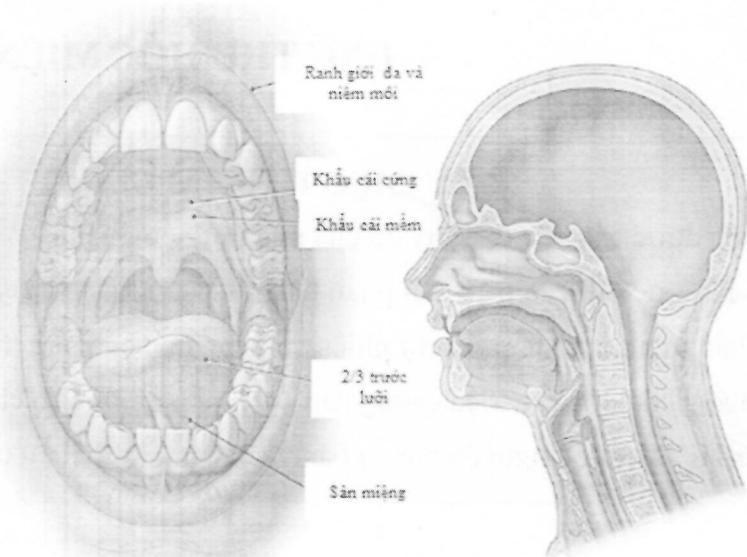
1. Nêu được các yếu tố nguy cơ của ung thư hốc miệng
2. Nêu được các cấu trúc giải phẫu phân vùng của ung thư hốc miệng
3. Phân tích được diễn tiến tự nhiên và bệnh học của ung thư hốc miệng
4. Phân tích được các triệu chứng lâm sàng và phương tiện chẩn đoán ung thư hốc miệng
5. Trình bày được nguyên tắc cơ bản và các mô thức điều trị ung thư hốc miệng

Nguyễn Hữu Phúc

1. MỞ ĐẦU

Hốc miệng là phần trên cùng ống tiêu hóa, có giới hạn phía trước là ranh giới giữa da và môi đỏ, kéo dài ra phía sau đến ranh giới giữa vòm khẩu cái cứng và vòm khẩu cái mềm phía trên, eo hầu trước ở bên và ranh giới giữa hai phần ba trước và một phần ba sau của lưỡi ở phía dưới. Hốc miệng bao gồm: môi, niêm mạc má, nướu răng, lưỡi sàn miệng, khẩu cái cứng và tam giác sau hàm.

Ung thư hốc miệng xuất phát từ hốc miệng có thể từ niêm mạc, tuyến nước bọt phụ, mô thần kinh mạch máu, xương hay mô răng. Các loại ung thư hốc thường gặp là ung thư môi, ung thư lưỡi, ung thư sàn miệng, ung thư nướu răng... Hơn 90% bướu của hốc miệng là carcinôm tế bào gai. 40% các trường hợp ung thư đầu cổ nhận ở hốc miệng, 15% ở hầu họng và 25% ở thanh quản, 20% còn lại ở các vị trí khác như tuyến nước bọt...



Hình 1: Vị trí giải phẫu học hốc miệng

2. DỊCH TỄ HỌC VÀ NGUYÊN NHÂN

2.1. Dịch tễ học

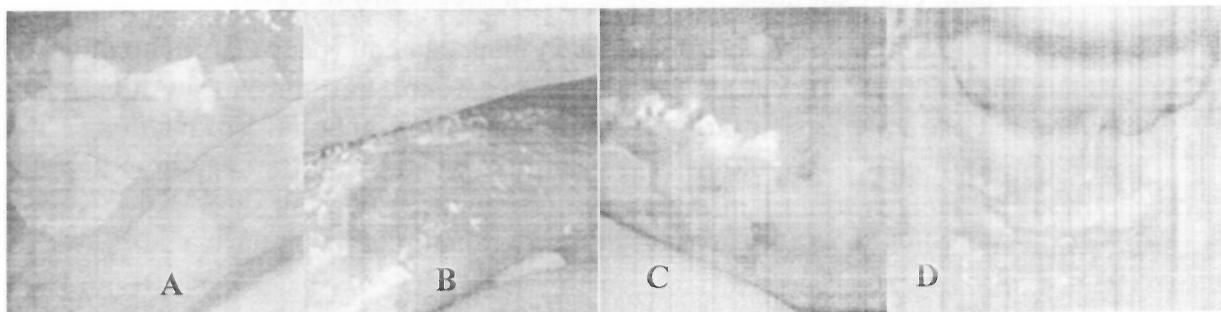
Ung thư hốc miệng là loại ung thư thường gặp ở nhiều nơi trên thế giới. Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu năm 2018 (Globocan 2018), ung thư hốc miệng đứng hàng thứ 16 trong các ung thư thường gặp trên thế giới với hơn 350.000 trường hợp mới mắc và hơn 170.000 trường hợp tử vong. Hơn một nửa số trường hợp được ghi nhận ở Châu Á (64,2%), với 227.906 trường hợp mới mắc và 129.929 trường hợp tử vong được ghi nhận vào năm 2018. Dự đoán đến năm 2040, các trường hợp ung thư miệng sẽ tăng thêm 52% dẫn đến hơn 340.000 trường hợp mới ở cả nam và nữ ở Châu Á.

Nam gặp nhiều hơn nữ. Tuy nhiên tỉ lệ nam : nữ đã giảm từ 6 : 1 năm 1950 đến 2 : 1 thời điểm hiện tại, có thể do tỉ lệ sử dụng thuốc lá ở phụ nữ ngày càng tăng.

Theo FDI World Dental Federation, 95% ung thư hốc miệng xảy ra ở bệnh nhân trên 40 tuổi, tuổi trung bình phát hiện là 60 tuổi. Tần suất mắc bệnh ung thư hốc miệng tăng nhanh sau 40 tuổi, đạt đỉnh ở độ tuổi từ 84-86 tuổi và giảm dần sau đó. Gần đây, các tỉ lệ mới mắc của các bệnh nhân trẻ tuổi có xu hướng tăng.

Có một nghịch lý trong ung thư hốc miệng, các tổn thương ung thư rất dễ dàng phát hiện chỉ qua thăm khám thường quy lại bị chẩn đoán trễ, bệnh thường phát hiện ở giai đoạn trễ. Chỉ 30% ung thư hốc miệng được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, trong khi 50% được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa hay di căn (giai đoạn III hoặc IV). Do đó, tỉ lệ tử vong do ung thư miệng trong ba thập kỷ rưỡi qua vẫn ở mức cao (trên 50%) mặc dù đã áp dụng các phương thức điều trị mới trong khi tỉ lệ tử vong ung thư vú, đại tràng, tuyến tiền liệt đã giảm đáng kể cùng thời điểm.

Việc chẩn đoán và điều trị ung thư hốc miệng ở giai đoạn sớm được xem là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh. Bất kỳ tổn thương niêm mạc hốc miệng kéo dài hơn hai tuần nên được đánh giá lại hoặc sinh thiết để xác định chẩn đoán.



Hình 1. Các tổn thương tiền ung thư (FDI World Dental Federation)

A: bạch sản; B: hồng sản; C: mảng xơ dưới niêm; D: mảng lichen hóa

Một nhóm các tổn thương tiền ung thư ở hốc miệng gọi tắt là OPMD (oral potentially malignant disorders) gồm bạch sản niêm mạc (leukoplakia), mảng xơ dưới niêm (oral submucous fibrosis), hồng sản (erythroplakia), mảng lichen hóa (oral lichen planus)... là những tổn thương có tiềm năng hóa ác thường gặp. Tỉ lệ hóa ác của tổn thương này từ 1-36% các trường hợp. Việc phát hiện sớm và điều trị các tổn thương tiền ung thư ở nhóm dân số nguy cơ giúp ngăn ngừa ung thư, giảm tần suất mắc bệnh.

2.2. Các yếu tố nguy cơ

Cơ chế bệnh sinh của ung thư hốc miệng là quá trình phức tạp, nhiều giai đoạn do tác động phối hợp giữa các tác nhân môi trường và yếu tố di truyền. Thuốc lá, rượu và HPV là những tác nhân môi trường chính có thể gây ra những rối loạn di truyền (bao gồm rối loạn thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, TP53, NOTCH1, Cyclin D1, v.v.) kích hoạt sự biến đổi của các tế bào niêm mạc.

2.2.1. Thuốc lá

Một mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc lá và nguy cơ mắc ung thư hốc miệng phát hiện từ đầu thế kỷ 18, khi thấy các trường hợp ung thư lưỡi thường xảy ra ở người hút thuốc lá (Sawyer và Wood, 1992). Có mối liên hệ tỉ lệ thuận giữa số lượng thuốc lá sử dụng với tần suất mắc ung thư hốc miệng (Johnson, 2001). Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ mắc ung thư hốc miệng cao gấp 5 đến 9 lần so với người không hút thuốc, và nguy cơ này có thể tăng lên tới 17 lần đối với những người nghiện thuốc lá nặng từ 80 điếu mỗi ngày trở lên (Neville và ngày, 2002).

Ngoài ra, những bệnh nhân ung thư hốc miệng đã được điều trị khỏi nếu tiếp tục hút thuốc có nguy cơ mắc bệnh ác tính thứ hai cao hơn gấp 2 đến 6 lần hơn cả những người cai thuốc lá (Silverman và Griffith, 1972; Silverman và Shillitoe, 1998).

Thuốc lá không khói (thuốc hít và thuốc lá nhai) cũng làm tăng nguy cơ ung thư hốc miệng (Brown et al., 1965). Trong một nghiên cứu thực hiện với phụ nữ ở miền Nam Hoa Kỳ, những người nghiện thuốc lá hít ước tính có nguy cơ mắc ung thư miếng cao gấp

bốn lần (Johnson, 2001). Vị trí phát triển ung thư thường liên quan đến vị trí đặt thuốc lá. Tuy nhiên, nguy cơ ung thư thấp hơn nhiều so với hút thuốc lá. Ví dụ, Tây Virginia có mức tiêu thụ thuốc lá nhai cao nhất ở Mỹ, tỉ lệ mắc ung thư hốc miệng ở đây vẫn thấp hơn mức trung bình của toàn nước Mỹ (Bouquot và Meckestroth, 1998).

Ở Án Độ và Đông Nam Á, thói quen nhai trầu cau (paan) làm tăng nhiều nguy cơ ung thư hốc miệng (Murti et al., 1995). Trầu cau bao gồm một lá trầu được quấn quanh hỗn hợp hạt cau và vôi tói, thường sử dụng chung với thuốc lá. Vôi tác động lên hạt cau giải phóng một chất kiềm, tạo ra cảm giác hưng phấn. Nhai trầu cau nhai thường xuyên gây bóng và tạo sẹo trên niêm mạc, là tổn thương tiền ung thư được gọi là xơ hóa niêm mạc miệng. Tỉ lệ hóa ác tính của tổn thương xơ hóa niêm mạc này là 7,6% (Murti et al., 1985)

2.2.2. *Uống rượu*

Một nghiên cứu của Pháp cho thấy những người nghiện rượu nặng, tiêu thụ hơn 100 gram rượu mỗi ngày (bao gồm bia, rượu hoặc thức uống có xấp xỉ 10 đến 15 gram rượu) làm tăng 30 lần nguy cơ mắc ung thư hốc miệng (Andre et al., 1995).

Mặc dù cơ chế gây ung thư do rượu vẫn chưa rõ ràng, một số tác giả cho rằng rượu có thể làm giảm hấp thu các chất dinh dưỡng và vitamin, ảnh hưởng chuyển hóa tế bào biểu mô hoặc ức chế miễn dịch tại chỗ (Cotran, Kumar và Robbins, 1989). Ngoài ra rượu còn đóng vai trò dung môi tạo điều kiện để các chất sinh ung thư dễ xâm nhập vào các tế bào niêm mạc. Bằng chứng là các bệnh nhân vừa hút thuốc vừa nghiện rượu nặng có thể tăng nguy cơ mắc bệnh tăng lên gấp một trăm lần (Andre et al., 1995).

2.2.3. *HPV*

Vai trò của HPV đối với ung thư cổ tử cung đã được xác định rõ (Clifford, Boyle và Franceschi S, 2003; Reddout, 2007). HPV-16 và -18 là тип nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung xâm lấn (Clifford et al., 2003; Reddout, 2007). Mặc dù đã phát hiện HPV trong một số tổn thương ung thư hốc miệng, nhưng vai trò HPV và cơ chế gây bệnh vẫn chưa được xác định rõ.

Trong các tổn thương ác tính hốc miệng, HPV-16 là phân nhóm thường gặp nhất (Reddout, 2007). DNA HPV-16 được tìm thấy trong các bướu nguyên phát của amidan, khẩu hàu, hốc miệng, lưỡi và vòm họng (Syrjanen, 2005; Reddout, 2007). DNA – HPV tương tự bướu nguyên phát được phát hiện ở hạch di căn trong 76% các trường hợp.

Tỉ lệ các tế bào nhiễm HPV trong khối bướu ác tính chiếm hơn 50%, cao hơn nhiều lần ở tế bào ở niêm mạc ở người bình thường. Từ đó, nhiều giả thuyết đưa rằng giả thuyết rằng khả năng sinh ung thư của HPV liên quan đến số lượng bản sao của virút ở niêm mạc hốc miệng.

Hiện tại, cơ chế sinh ung thư của HPV đã được xác định là protein E6 và E7 do virút sản xuất. E6 liên kết gây bất hoạt p53 và E7 tương tác gây bất hoạt pRb. Cả hai p53 và pRb là các gen đè nền bướu, khi bị bất hoạt sẽ gây rối loạn sự sao chép và giảm sự chết theo chương trình, dẫn đến sự tăng sinh bất thường của tế bào niêm mạc hốc miệng.

Các yếu tố khác

Tia UV là yếu tố nguy cơ của ung thư môi

Chấn thương niêm mạc mẫn tính hoặc lặp đi lặp lại có thể thúc đẩy sự biến đổi của các tế bào biểu mô VD loét do răng...

Vệ sinh răng miệng kém, nhiễm nấm candida mẫn tính, nhiễm virus herpes và tình trạng suy giảm miễn dịch, ví dụ: HIV, hội chứng Fanconi, có thể tăng nguy cơ ung thư hốc miệng, nhưng bằng chứng không rõ ràng.

3. SINH HỌC PHÂN TỬ

Đột biến gen thường gặp trong ung thư hốc miệng là hiện tượng mất dị hợp tử của các gen đè nén bướu, đặc biệt là 3p (FHIT), 9p (CDKN2A) và 17p (TP53).

Ngoài ra, còn có sự khuếch đại và biểu hiện quá mức các gen sinh ung như vị trí CCND1 tại 11q13 và PIK3CA tại 3q26. Đột biến gen Ras, hoạt hóa telomerase cũng thường gặp.

Biểu hiện quá mức cyclooxygenase-2 (COX-2) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì phospho (pEGFR) đang được nghiên cứu trong việc sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích.

GSTM1 và GSTT1 (gluthione S-transferase enzymes) đóng vai trò giải độc một số độc chất sinh ung của thuốc lá, khi bị bất hoạt VD trong hội chứng Li-Fraumeni, thiếu máu Fanconi's và xơ bì sắc tố sẽ làm tăng khả năng mắc bệnh.

4. DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN

Bướu lan rộng tùy theo vị trí của bướu nguyên phát: ung thư lồng lưỡi, ung thư khẩu cái cứng, ung thư sàn miệng lan rộng nồng trên bề mặt trước và sau đó mới xâm lấn sâu ở giai đoạn trễ; ngược lại ung thư bờ lưỡi, dù tại chỗ hay từ ung thư sàn miệng lan lên, đều có xu hướng xâm lấn sâu theo cơ nội tại của lưỡi.

Bướu có thể xâm lấn sớm vào màng xương nhưng xâm lấn thật sự vào xương thường xảy ra ở giai đoạn trễ. Xương được xem là hàng rào ngăn cản sự xâm lấn của bướu.

Ung thư nướu răng xương hàm dưới có thể xâm lấn thần kinh răng dưới sau đó lan dọc dây thần kinh ra phía sau.

Mức độ di căn hạch tùy thuộc vào kích thước, dạng đại thể, độ biệt hóa của bướu, của vị trí bướu nguyên phát. Thường cho di căn nhóm hạch trên cơ vai móng. Ung thư môi thường cho di căn hạch trễ trong khi các ung thư sàn miệng và ung thư lưỡi cho di căn hạch rất sớm.

Di căn xa ít gặp, bệnh thường cho di căn đến phổi, gan, xương

5. CHẨN ĐOÁN

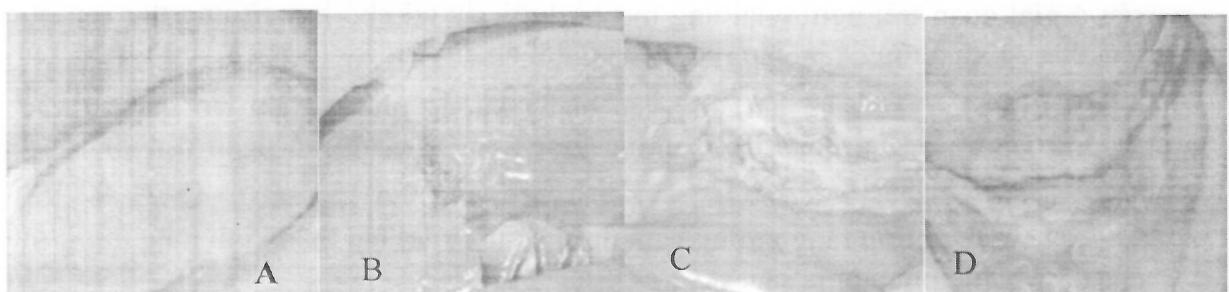
5.1. Khám lâm sàng

Chẩn đoán ung thư hốc miệng bắt đầu từ việc hỏi bệnh sử đầy đủ và khám lâm sàng kỹ lưỡng. Khoang miệng là vị trí dễ tiếp cận, thuận lợi để phát hiện những tổn thương nghi ngờ chỉ bằng khám lâm sàng tì mỉ.

Trong giai đoạn sớm, bệnh nhân có cảm giác vướng trong miệng, tăng tiết nước bọt đôi khi chảy máu từ sang thương. Một số trường hợp bệnh không có triệu chứng được phát hiện sớm khi khám bệnh định kỳ, nhất là khi kiểm tra răng miệng. Sang thương thường xuất hiện dưới dạng khối sùi hoặc vết loét không lành, không đau. Bướu càng lớn, loét xâm nhiễm cơ, thần kinh, bội nhiễm gây đau nhức, đau có thể lan lên tai. Các triệu chứng khác như khít hàm, nói khó lưỡi kém di động, nước bọt lắn máu hay mủ thường xuất hiện ở giai đoạn trễ

Khám lâm sàng bao gồm:

- Quan sát niêm mạc hốc miệng tì mỉ bằng đèn soi, những vị trí thường bị bỏ sót là thành sau và sàn hốc miệng. Bất kỳ triệu chứng hay dấu hiệu trên niêm mạc phải được đánh giá đầy đủ và chính xác. Nên kết hợp với khám răng (xác định độ di lệch cũng như độ nghiêng bất thường của răng). Quan sát độ di động của lưỡi nhằm đánh giá bướu đã lan đến cơ vận động lưỡi hay chưa
- Sờ nắn tồn thương bằng tay xác định độ thô ráp của niêm mạc, mật độ của tồn thương. Đa số các tồn thương ác tính thường có bề mặt thô ráp, mật độ cứng. Một số trường hợp sờ có thể phát hiện di lệch của các cấu trúc như răng, xương khi bướu xâm lấn phá hủy các cấu trúc này.
- Các tồn thương mất bóng độ, loét, đỏ và cứng phát hiện qua khám lâm sàng phải sinh thiết để xác định bản chất mô bệnh học.
- Phải thăm khám hạch cổ hai bên nhằm xác định hạch cổ di căn, kích thước, mật độ cũng như sự xâm lấn của hạch với cơ quan xung quanh.



Hình 2. Các dạng tổn thương ung thư (FDI World Dental Federation)

A: dạng sùi; B: dạng loét; C: dạng sùi loét; D: dạng xâm nhiễm

Một phân tích gộp đa trung tâm của Downer và cộng sự cho thấy khám lâm sàng trong ung thư hốc miệng có độ nhạy cảm 0,857 (95% CI 0,73, 0,92) và độ đặc hiệu 0,97 (95% CI 0,93, 0,98), đạt yêu cầu đối với một test chẩn đoán bệnh.

Tỉ lệ tử vong do ung thư hốc miệng có thể giảm chỉ với việc khám lâm sàng kỹ lưỡng. Một nghiên cứu đã báo cáo khám lâm sàng tì mỉ làm giảm 32% tỉ lệ tử vong ở

những người có nguy cơ cao, tương đương khoảng 40000 trường hợp tử vong có thể ngăn ngừa được (Mignogna và Fedele 2005).

Đồng thời cần nâng cao nhận thức của cộng đồng về ý thức tự kiểm tra răng miệng cũng như nên đến khám ngay khi các dấu hiệu bất thường trên niêm mạc kéo dài trên 2 tuần. Việc này giúp tăng khả năng phát hiện những tổn thương tiền ung thư hoặc ung thư ở giai đoạn sớm, thuận lợi cho điều trị.

Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác ghi nhận 4,5 đến 15,3% các tổn thương tiền ung thư và ung thư hốc miệng giai đoạn bị bỏ sót mặc dù đã khám lâm sàng tí mỉ, ngay cả với các bác sĩ chuyên khoa (Moles, Downter và Speight 2003). Do đó các phương tiện chẩn đoán khác cần được bổ sung nhằm tăng tỉ lệ phát hiện sớm ung thư:

- Súc miệng bằng dung dịch Toluidine (Toluidine blue stain), mô ung thư hoặc mô có thể phát triển thành ung thư giữ lại màu xanh. Do Toluidine blue (TB) là thuốc nhuộm metachromatic liên kết với axit nucleic (DNA hoặc RNA) do đó bắt màu tại vùng niêm mạc có tăng sinh tế bào. Điều này sẽ giúp bác sĩ lâm sàng:
 - Phát hiện ung thư biểu mô tại chỗ và xâm lấn sớm
 - Xác định vị trí sinh thiết
 - Phát hiện ung thư nguyên phát thứ hai hoặc sang thương vệ tinh
 - Phát hiện tái phát sau điều trị (Rosenberg và Cretin 1989)

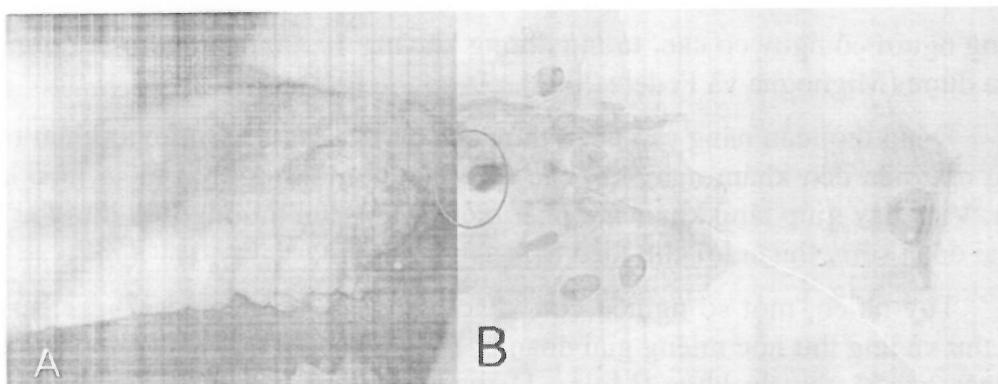
Test Toluidine blue (TB) có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp do các tổn thương viêm cũng bắt thuốc nhuộm. Test có độ nhạy 38-100% và độ đặc hiệu 9-100% (Awan, Morgan và Warnak Formulariya 2011). Tuy nhiên đây là một kỹ thuật rẻ tiền, dễ dàng tiếp cận và không xâm lấn nên dễ dàng áp dụng trên lâm sàng (Epstein và G neri 2009)

- Huỳnh quang biến màu (fluorescence staining) là kỹ thuật quan sát sang thương hốc miệng dưới một ánh sáng đặc biệt sau khi đã cho bệnh nhân súc miệng bằng dung dịch huỳnh quang. Test cũng có độ nhạy cao (98-100%) và độ đặc hiệu thấp (3-100%) (Lingen et al. 2008; Patton, Epstein và Kerr 2008).

5.2. Tế bào học – Giải phẫu bệnh

Những tổn thương nghi ngờ phát hiện qua khám lâm sàng cần được xác định bằng chất mô bệnh học bằng nhiều phương pháp, tránh bỏ sót ung thư giai đoạn sớm, tạo thuận lợi cho điều trị và cải thiện tiên lượng bệnh.

- Tế bào học bong (exfoliative cytology) là kỹ thuật lấy tế bào từ hốc miệng bằng một miếng bông, bàn chải, hay một que gỗ nhỏ để nạo lấy tế bào từ sang thương. Các nghiên cứu từ năm 1950 đến 1970 đã báo cáo kết quả âm tính giả cao với test này, Folsom ghi nhận tỉ lệ âm tính giả 37% trong 148 tổn thương miệng (Folsom et al. 1972). Các nghiên cứu gần khin kết hợp sinh học phân tử với test tế bào bong giúp tăng độ chính xác (Navone et al. 2004). Mehrotra phân tích 22 bài báo sử dụng phương pháp này có độ nhạy 76,8%-100% và độ đặc hiệu 88,9% - 100% (Mehrotra et al. 2009).



Hình 3. Xét nghiệm Tế bào học bong

A.sang thương ác tính nướu rang; B. Tế bào nhân di dạng

- Sinh thiết bằng bàn chải (brush biopsy) thu thập mẫu bằng một bàn chải được thiết kế đặc biệt có thể lấy tế bào ở tất cả các lớp của sang thương. Giá trị chẩn đoán của sinh thiết bàn chải đã được báo cáo có độ nhạy từ 71-100 %, độ đặc hiệu thay đổi từ 27-94%, giá trị tiên đoán dương dao động từ 38- 88% và giá trị tiên đoán âm 60-100%. Theo một đánh giá có hệ thống của Patton, xét nghiệm này giúp phát hiện những tổn thương loạn sản nặng nhưng không phân biệt được những tổn thương loạn sản nhẹ với niêm mạc bình thường. Kỹ thuật này không thể thay thế sinh thiết.
- Sinh thiết bằng kèm bấm hay dùng dao. Sinh thiết rất cần cho chẩn đoán. Có thể thực hiện dưới gây tê, nếu khó khăn phải phải gây mê để sinh thiết, nhất là những trường hợp búrú thâm nhiễm hoặc khi búrú ở sâu. Phải sinh thiết tại vùng rìa sang thương, mẫu sinh thiết phải bao gồm cả niêm mạc bình thường. Cần phải sinh thiết đủ sâu để có thể đánh giá độ sâu xâm lấn của búrú. Thông thường, nếu trên mẫu sinh thiết búrú xâm lấn sâu hơn 2 mm, thì độ sâu xâm lấn của búrú thực sự thường là trên 3,5 mm.
- Chọc hút bằng kim nhỏ (FNA- Fine Needle Aspiration) sử dụng để đánh giá các hạch vùng nghi ngờ di căn.

Khoảng 90% ung thư hốc miệng có giải phẫu bệnh là carcinom tế bào gai, độ ác tính thay đổi tùy theo vị trí. Carcinom tuyến ít gấp hơn, chủ yếu từ tuyến nhầy và tuyến nước bọt. Hiếm gặp hơn là carcinom tế bào đáy, melanom và sarcôm

5.3. Hình ảnh học

Xquang xương hàm (PANOREX) để đánh giá sự xâm lấn xương hàm.

Siêu âm cổ dùng để đánh giá tình trạng hạch cổ và hướng dẫn để chọc hút tế bào (FNA).

Chụp CT scan hay MRI để đánh giá trường hợp khối búrú xâm lấn vào các cấu trúc nằm sâu. CT scan có ưu thế trong việc đánh giá xâm lấn xương và di căn hạch cổ. MRI có ưu thế khi đánh giá độ lan rộng của búrú trong mô mềm. PET cũng bắt đầu được sử dụng để phát hiện di căn xa trong các trường hợp giai đoạn trễ.

Xquang ngực, siêu âm bụng chủ yếu để phát hiện di căn xa.

Ở bệnh nhân ung thư hốc miệng có tiền sử hút thuốc lá nặng, cần tìm và phát hiện tổn thương nguyên phát ở cơ quan khác ở vùng hầu họng qua soi gián tiếp bằng gương hoặc sử dụng nội soi trực tiếp để quan sát, CTscan ngực được khuyến cáo sử dụng để phát hiện những tổn thương phổi không thấy trên XQ ngực thẳng trước đó nên được thực hiện trước khi quyết định điều trị.

5.4. Giai đoạn

Các quy tắc khi xếp giai đoạn theo UICC (Union for International Cancer Control):

- Phân loại chỉ áp dụng cho ung thư biểu mô (carcinom) của môi và hốc miệng.
- Cần có kết quả mô bệnh học khi xếp giai đoạn
- Mức độ lan rộng của tổn thương cần đánh giá đầu đủ, kết hợp khám lâm sàng, nội soi và chẩn đoán hình ảnh.

Bảng 1. Phân độ TNM AJCC 8th (05/2018)

	Bướu nguyên phát (T)	(Độ xâm lấn (DOI - depth of invasion))
X	Bướu nguyên phát không thể đánh giá	
is	Ung thư tại chỗ, chưa xâm lấn qua màng đáy	
1	Bướu ≤ 2 cm và DOI ≤ 5 mm	
2	Bướu ≤ 2 cm và DOI > 5 mm hoặc $2cm < bướu \leq 4$ cm và DOI < 10 mm	
3	$2cm < bướu \leq 4$ cm và DOI > 10 mm hoặc bướu > 4 cm và DOI < 10 mm.	
4	bướu > 4 cm và DOI > 10 mm hoặc bướu xâm lấn các cấu trúc lân cận Môi: bướu xâm lấn các cấu trúc lân cận như xâm lấn vỏ xương, thẳn kinh răng dưới, sàn miệng, da mặt. Hốc miệng: bướu xâm lấn các cấu trúc lân cận, như vỏ xương, nhóm cơ sâu của lưỡi, xoang hàm, da mặt. Môi - hốc miệng: khói bướu xâm lấn khoang cơ nhai, các xương bướm hoặc nền sọ hoặc bao bọc động mạch cảnh trong.	
	Hạch vùng (N)	ENE : xâm lấn ngoài hạch (extranodal extension)

NX	Hạch vùng không thẻ đánh giá
N0	Không có hạch vùng di căn
N1	Di căn một hạch cùng bên ≤ 3 cm, ENE(-)
N2	N2a Di căn một hạch cùng bên > 3 cm và ≤ 6 cm, ENE(-) N2b Di căn đến nhiều hạch cùng bên ≤ 6 cm, ENE(-) N2c Di căn hạch <u>cô</u> hai bên hay <u>đối</u> bên ≤ 6 cm, ENE(-)
N3	N3a Di căn hạch > 6 cm và ENE(-) N3b Di căn hạch bất kỳ kích thước và ENE(+)
M	Di căn xa (M)
X	Di căn xa không thẻ đánh giá
0	M Không có di căn xa
1	M Di căn xa

Bảng 2. Xếp giai đoạn

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4a	N0,N1	M0
	T1-4a	N2	M0
IVB	T4b	Bất kỳ N	M0
	Bất kỳ T	N3	M0
IVC	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

6. CÁC YẾU TỐ TIÊN LUỢNG

Các yếu tố tiên lượng bao gồm: vị trí bướu nguyên phát, độ xâm lấn sâu của bướu nguyên phát, giai đoạn bệnh, grad mô học, di căn hạch và di căn xa.

Thông thường, nếu ung thư còn khu trú trong lớp niêm mạc miệng, thì tỉ lệ sống còn 5 năm lên đến hơn 80%, giảm xuống khoảng 40% nếu có di căn hạch vùng, và chỉ có 20% nếu xuất hiện di căn xa.

Bảng 3. Tỉ lệ sống còn 5 năm do nguyên nhân đặc hiệu.

	Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn III	Giai đoạn IV
Ung thư hốc miệng	59,8%	46,3%	36,3%	23,3%
Ung thư môi			89%	

7. ĐIỀU TRỊ

7.1. Ung thư môi

7.1.1. Bướu T1-2, N0

Phẫu thuật cắt rộng bướu là chọn lựa đầu tiên. Trường hợp diện cắt (+) hoặc bướu xâm lấn khoang lymphô mạch máu trên vi thể thì có thể phẫu thuật lại hoặc xạ trị bô túc sau mổ.

Nếu bệnh nhân không thể phẫu thuật do các bệnh lý nội khoa đi kèm, có thể điều trị với xạ trị đơn thuần. Nếu bướu còn sót sau xạ trị hoặc tái phát thì cần nhắc điều trị bằng phẫu thuật.

7.1.2. Bướu có thể phẫu thuật T3-4a, N0 hoặc bất kỳ T, N1-3

- Bệnh nhân phẫu thuật được

Điều trị bằng phẫu thuật đối với bướu nguyên phát. Nếu diện cắt (+) thì phẫu thuật lại hoặc xạ trị bô túc sau mổ.

Nếu đánh giá trước mổ là không có di căn hạch N0, có thể không nạo hạch.

Trường hợp có di căn hạch N1, N2a-b, N3, nạo hạch cổ tận gốc cùng bên có hay không có nạo hạch cổ đối bên tùy độ lan rộng của bướu nguyên phát, trường hợp N2c thì phải nạo hạch cổ tận gốc hai bên.

Sau phẫu thuật, nếu chỉ có một hạch di căn, có thể lựa chọn xạ trị ngoài hoặc chỉ theo dõi. Các trường hợp có nhiều hạch di căn, hạch xâm lấn vỏ bao thì xạ trị ≥ 60 Gy hoặc hóa xạ đồng thời với cisplatin đơn chất sau mổ

- Bệnh nhân không phẫu thuật được do các bệnh lý nội khoa đi kèm

Điều trị bằng xạ trị đơn thuần hay là hóa xạ đồng thời. Trường hợp bướu đáp ứng hoàn toàn thì tiếp tục theo dõi.

Nhưng nếu bướu đáp ứng hoàn toàn và có hạch (+) thì phải nạo hạch cổ trong trường hợp còn tồn lưu. Trường hợp bướu đáp ứng không hoàn toàn, cân nhắc tiếp tục điều trị bằng phẫu thuật cứu vớt.

7.1.3. *Bướu T4b hay hạch không nạo được*

Điều trị bằng xạ trị đơn thuần hay hóa xạ đồng thời hay hóa trị đơn chất hay chỉ chăm sóc giảm nhẹ. Các thuốc điều trị nhắm trúng đích cũng có thể được áp dụng.

7.1.4. *Bướu đã di căn xa bất kỳ T, bất kỳ N, M1*

Hóa trị tạm bợ hoặc chỉ chăm sóc giảm nhẹ

7.2. **Điều trị các ung thư hốc miệng còn lại**

7.2.1. *Bướu T1-2, N0*

Phẫu thuật đối với bướu nguyên phát có thể kèm theo nạo hạch cổ chọn lọc phòng ngừa một hay hai bên. Trong trường hợp chỉ có một hạch di căn thì chúng ta sẽ cân nhắc chỉ định xạ trị sau phẫu thuật. Nếu có nhiều hạch di căn hoặc diện cắt còn bướu (không cắt lại) thì phải xạ trị hoặc hóa xạ đồng thời hỗ trợ sau mổ. Xạ trị trong vòng 6 tuần sau mổ, liều tại bướu ≥ 60 Gy, tại hạch ≥ 50 Gy.

Nếu bệnh nhân không thể phẫu thuật do các bệnh lý nội khoa đi kèm, có thể điều trị với xạ trị đơn thuần. Nếu bướu còn sót sau xạ trị hoặc tái phát thì cân nhắc điều trị bằng phẫu thuật tạm bợ.

7.2.2. *Bướu T3, N0 hoặc bướu T1-3, N1-3 hoặc T4a, bất kỳ N*

Phẫu thuật bướu nguyên phát kèm với nạo hạch cổ cùng bên có thể kèm theo nạo hạch cổ đối bên tùy mức độ lan rộng của bướu.

Dựa vào các yếu tố nguy cơ tái phát cao như hạch vỡ vỏ bao, hạch di căn nhóm IV - V, xâm lấn quanh thần kinh, xâm lấn mạch máu - bạch huyết, diện cắt còn tế bào bướu, bướu pT3 - pT4, hạch N2 - N3, và có thuyền tắc mạch, có thể cân nhắc xạ trị sau mổ hay không.

Bệnh nhân không phẫu thuật được do các bệnh lý nội khoa đi kèm thì điều trị bằng xạ trị đơn thuần hay là hóa xạ đồng thời. Trường hợp bướu đáp ứng hoàn toàn thì tiếp tục theo dõi.

Nhưng nếu bướu đáp ứng hoàn toàn và có hạch (+) thì phải nạo hạch cổ trong trường hợp còn tồn lưu. Trường hợp bướu đáp ứng không hoàn toàn, cân nhắc tiếp tục điều trị bằng phẫu thuật cứu vớt.

7.2.3. *Bướu T4b hay hạch không nạo được*

Điều trị bằng xạ trị đơn thuần hay hóa xạ đồng thời hay hóa trị đơn chất hay chỉ chăm sóc giảm nhẹ dựa theo thể trạng bệnh nhân. Các thuốc điều trị nhắm trúng đích cũng có thể được áp dụng.

7.2.4. *Bướu đã di căn xa bất kỳ T, bất kỳ N, M1*

Hóa trị tạm bợ hoặc chỉ chăm sóc giảm nhẹ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andre K, Schraub S, Mercier M, et al. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: A case-control study in the Doubs region of France. *Oral Oncol*, Eur J Cancer 1995; 31B: 301-309.
2. Awan, KH, PR Morgan, and S. Warnakulasuriya. 2011. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med* 40(7): 541–544.
3. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 3282-3287.
4. Brown RL, Suh JM, Scarborough JE, et al. Snuff dippers' intraoral cancer: Clinical characteristics and response to therapy. *Cancer* 1965; 18: 2-13.
5. Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papilloma virus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 189: 12-19.
6. Cummings CW. Otolaryngology—Head & Neck Surgery, 2010, Mosby.
7. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol*. Mar 2004;40(3):264-273.
8. Dubrossy L. Epidemiology of Head and Neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer and metastasis Review* 2005 24: p9 – p17.
9. Epstein, J.B., and P. G.neri. 2009. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Cur opin otolaryng head neck surg* 17 (2):79.
10. Estrada DT, VanWaes C, Moni J, et al. Head and Neck cancer. Bethesda Handbook of Clinical Oncology, 2009, 3rd edition.
11. Folsom, T.C., C.P. White, L. Bromer, H.F. Canby, and G.E. Garrington. 1972. Oral exfoliative study:: Review of the literature and report of a three-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 33 (1):61-74.
12. Head and Neck Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2014.
13. <http://globocan.iarc.fr/>,
14. Irish J, O'Sullivan B, Siu L, Lee A. Head and Neck cancer. UICC Manual of Clinical Oncology 2004, 6th edition. Chapter 15, p335 – 358.
15. Lingen, M.W., J.R. Kalmar, T. Garrison, and P.M. Speight. 2008. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral oncol* 44 (1):10-22.

16. Mashberg A. Diagnosis of early oral and oropharyngeal squamous carcinoma: obstacles and their amelioration. *Oral Oncol*. 2000; 36: 253-255.
17. Mehrotra, R., M. Hullmann, R. Smeets, T. E. Reichert, and O. Driemel. 2009. Oral cytology revisited. *J Oral Pathol Med* 38 (2):161-6.
18. Mignogna, M.D., and S. Fedele. 2005. Oral cancer screening: 5 minutes to save a life. *Lancet* 365 (9475):1905-1906.
19. Moles, D.R., M.C. Downer, and P.M. Speight. 2003. Oral cancer and precancer screening studies have high discriminatory ability. *Evidence-Based Dentistry*, 2000; 3: 79-80. *Evid Based Dent* 4 (2):45-45.
20. Murti PR, Bhonsle RB, Gupta PC, et al. Etiology of oral submucous fibrosis with special reference to the role of areca nut chewing. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 145-152.
21. Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, et al. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol* 1985; 13: 340-341.
22. Neville BW, Day TA. Oral cancers and precancerous lesions. *CA cancer J Clin* 2002; 52: 195-215.
23. Oral cancer: prevention and patient management – chairside guide with FDI. January 28, 2019
24. Patton, L. L., J. B. Epstein, and A. R. Kerr. 2008. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 139 (7):896-905; quiz 993-4
25. Patton, L. L., J. B. Epstein, and A. R. Kerr. 2008. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 139 (7):896-905; quiz 993-4.
26. Patton, L.L. 2003. The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral oncol* 39 (7):708-723.
27. Reddout N, Christensen T, Bunnell A et al. High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes in vitro. *Infectious Agents and Cancer* 2007; doi: 101186/1750-9378-2-21.
28. Ridge J.A, Glisson B.S, Horwitz E.M, Lango M.N. Head and neck tumor. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach* 7th edition 2005. Chapter 4. p43 – 64.
29. Sawyer DR, Wood NK. Oral cancer: Etiology, recognition and management. In *The Dental Clinics of North America. Topics in Oral Diagnosis I*, eds. D'Ambrosia JA, Fotos PG. 1992; 36: 919-944.

30. Sidransky D. Cancer of the Head and Neck. *Cancer: Principles and Practice of Oncology (CD - ROM)*, 2005, 7th edition, Chapter 26.
31. Silverman S Jr, Dillon WP, Fischbein NJ. Diagnosis In: Silverman S Jr ed. *Oral Cancer*. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 1998; 41-66.
32. Silverman S Jr, Griffith M. Smoking characteristics of patients with oral carcinoma and the risk for second oral primary carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1972; 85:637-640.
33. Syrjanen S. Human papilloma virus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2005; 32: (suppl) 59-66.
34. Watkinson JC, Gilbert RW. *Stell & Maran's Textbook of Head and Neck Surgery and Oncology*, 2012, 5th Edition.