

UNG THƯ VÒM HẦU

Châu Đức Toàn, Nguyễn Hữu Phúc

MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Trình bày các yếu tố dịch tễ và nguyên nhân của ung thư vòm họng
2. Hiểu được diễn tiến tự nhiên và bệnh học của ung thư vòm họng
3. Phân tích các triệu chứng lâm sàng và phương tiện chẩn đoán ung thư vòm họng
4. Trình bày được nguyên tắc điều trị ung thư vòm họng

1. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ:

1.1. Dịch tễ

Theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu năm 2018 (Globocan 2018), ung thư vòm họng đứng thứ 23 trong các ung thư thường gặp, với 129.079 ca mới mắc và 72.987 ca tử vong trên toàn thế giới.

Phân bố địa lý và chủng tộc – Tần suất của ung thư vòm họng khác biệt đáng kể theo địa lý. Bệnh hiếm gặp ở Mỹ và Tây Âu, với tần suất 0,5 – 2/ 100.000 dân. Ngược lại, ung thư vòm họng gặp nhiều ở Nam Trung Quốc, gồm Hồng Kông, tần suất có thể đạt đến 25/ 100.000 dân. Vùng nguy cơ trung bình gồm Đông Nam Á, Bắc Phi, Trung Đông, và Bắc Cực. Dân số di cư từ vùng nguy cơ cao đến vùng nguy cơ thấp vẫn có nguy cơ tăng, dù nguy cơ này thường giảm ở những thế hệ tiếp sau.

Trong khu vực Đông Nam Á, Brunei là nước có tần suất mắc bệnh cao nhất là 9,9 / 100.000 dân, tiếp theo là Maldives với tần suất 6,7/ 100.000 dân.

Tại Việt Nam, theo Globocan năm 2018, ung thư vòm họng đứng hàng thứ 6 trong các ung thư thường gặp với 6.212 trường hợp mới mắc và 4.232 trường hợp tử vong với tần suất mắc bệnh chung ở hai giới là 5,7/ 100.000 dân, tử suất là 3,9/100.000 dân.

Phân bố tuổi và giới tính: Nam giới có tỉ lệ mắc ung thư vòm họng cao gấp 2 đến 3 lần so với nữ giới. Nhóm nguy cơ thấp có tần suất mắc bệnh ung thư vòm họng tăng dần theo tuổi. Trong khi ở nhóm có nguy cơ cao, tần suất mắc bệnh tăng và đạt đỉnh ở 50 đến 59 tuổi và sau đó giảm dần. Điều này cho thấy việc tiếp xúc càng sớm với chất gây ung thư làm tăng đáng kể tần suất mắc bệnh ung thư vòm họng.

Xu hướng dài hạn – Tần suất của ung thư vòm họng giảm trong hơn 30 năm qua ở những vùng dịch tễ, gồm Hồng Kông, Singapore, và Đài Loan. Nguyên nhân chưa rõ, có thể do thay đổi lối sống liên quan với sự phát triển kinh tế nhanh chóng ở những vùng này (ví dụ: có giảm tiêu thụ cá muối ở trẻ em và giảm tiếp xúc với những thức ăn được bảo quản theo truyền thống) hay do sự dịch chuyển dân số là kết quả của xu hướng di cư.

1.2. Yếu tố nguy cơ

Bảng 1. Các yếu tố nguy cơ của ung thư vòm họng (UTVH)

Yếu tố nguy cơ	Mối liên hệ với UTVH
Epstein-Barr Virus	Mạnh
Gia đình có người mắc UTVH	Mạnh
HLA type I	Vừa – Mạnh
Cá muối	Vừa – Mạnh

Thực phẩm bảo quản	Vừa
Ăn ít trái cây, rau củ	Vừa
Viêm đường hô hấp mãn tính	Vừa
Thuốc lá	Yếu-vừa
Thuốc y học cổ truyền	Yếu-vừa
Formaldehyde	Yếu-vừa

1.2.1. Epstein-Barr Virút

Năm 1964, Tony Epstein và Yvonne Barr phát hiện ra Epstein-Barr Virus (còn gọi là Herpes virus 4). Đây là 1 trong 8 loại virus trong nhóm Herpes và là một trong những loại virút phổ biến nhất ở người. Khi tình trạng nhiễm EBV cấp tính được kiểm soát, tình trạng nhiễm EBV tiềm ẩn mãn tính vẫn tồn tại trong tế bào lympho B của cá nhân trong suốt cuộc đời và có thể tái hoạt hóa trong những điều kiện cụ thể.

EBV lây truyền chủ yếu qua nước bọt (hôn, dùng chung bàn chải đánh răng, cốc uống nước,...). Việc chẩn đoán nhiễm virus EBV thường gặp nhiều khó khăn vì các triệu chứng tương tự nhiều bệnh khác và chỉ chẩn đoán xác định khi xét nghiệm máu phát hiện kháng thể của EBV.

Nhiều nghiên cứu đã xác định EBV là nguyên nhân chính của ung thư vòm họng như:

- Tìm thấy ADN của EBV và gen sinh ung của EBV trong tế bào của các tổn thương tiền ung và ung thư vòm họng.
- Tế bào ung thư vòm họng tăng sản xuất và biểu hiện những protein đặc hiệu của EBV như EBNA1 (Epstein Barr virus nuclear antigen1) và hai protein màng là LMP1 (latent membrane protein 1) và LMP2 (latent membrane protein 2).
- Những bệnh nhân mắc ung thư vòm họng sản xuất ra kháng thể đặc hiệu với các thành phần của EBV như IgA/VCA (viral capsid antigen)

Có tới hơn 90% người trưởng thành trên thế giới đã từng bị nhiễm và có kháng thể virus EBV. Tuy nhiên tần suất mắc ung thư vòm họng trên thế giới nhìn chung lại hiếm và chỉ tập trung tại các quốc gia Đông Á, đặc biệt Đông Nam Á có tần suất mắc bệnh cao gấp nhiều lần khu vực khác. Một số nghiên cứu dịch tễ cho thấy ngoài các yếu tố về gen và môi trường thì thời gian nhiễm EBV sẽ làm tăng nguy cơ mắc ung thư vòm họng. Trong vùng có tần suất mắc ung thư vòm họng cao, ví dụ như Hồng Kông, Đài Loan, trẻ thường nhiễm EBV rất sớm, khoảng 60% trẻ dưới 2 tuổi, 80% ở trẻ 6 tuổi và 100% trẻ 10 tuổi đã nhiễm EBV. Trong khi đó, độ tuổi nhiễm EBV ở các khu vực khác trễ hơn. Trẻ em khi nhiễm EBV thường không gây triệu chứng hoặc không thể phân biệt được với các bệnh nhẹ khác. Trong khi nhiễm EBV ở tuổi vị thành niên, 35% - 50% bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn với biểu hiện đau họng, hạch to, lách to... Một số nghiên cứu cho thấy người có tiền căn bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn có tần suất mắc ung thư vòm họng thấp hơn.

Tăng kháng thể kháng EBV là tiêu chuẩn trong chẩn đoán ung thư vòm họng: VCA-IgA có độ nhạy cao từ 87%-97% và độ đặc hiệu 78,5% – 80,9% tùy nghiên cứu; trong khi đó, EA-IgA có độ đặc hiệu cao hơn 95% nhưng độ nhạy thấp hơn 56,6% – 69,4%. Khi sử dụng bộ đôi EBV VCA-IgA và EA-IgA làm tăng giá trị chẩn đoán ung thư vòm họng với độ nhạy hơn 90,63% và độ đặc hiệu 89,17%. Nồng độ EBV EA-IgA, VCA-IgA cao trước điều trị liên quan đến tiên lượng xấu, kém đáp ứng với điều trị và dễ tái phát.

1.2.2. Human Papilloma Virus

Vai trò của Human Papilloma Virus (HPV) là nguyên nhân của ung thư vòm họng ít được xác định rõ bằng EBV, tần suất khác biệt ở vùng dịch tễ và không dịch tễ. Trong một nghiên cứu

của 1.328 bệnh nhân ung thư vòm họng không sừng hóa, không biệt hóa (type III) từ Hồng Kông đến Nam Trung Quốc, EBV DNA được phát hiện trong 91,5% các ca, trong khi HPV hiện diện ở 7,7% các ca. Tiêu lượng của bệnh nhân ung thư vòm họng liên quan HPV tốt hơn đáng kể so với bệnh ung thư vòm họng không liên quan HPV cùng giai đoạn.

1.2.3. Chế độ ăn

Nhiều chế độ ăn trong vùng dịch tễ được cho là góp phần tăng nguy cơ ung thư vòm họng:

- Thức ăn được ướp muối, liên quan đến phóng thích nitrosamine dễ bay hơi chứa trong hơi nước và đậm ở niêm mạc vòm họng.
- Tiếp xúc từ nhỏ với cá ướp muối, trong thời kỳ ăn dặm.
- Tiêu thụ lượng lớn thức ăn được bảo quản hay lên men (gồm thịt, trứng, trái cây và rau củ), chứa lượng lớn nitrosamine cũng như vi khuẩn gây đột biến, độc chất trực tiếp, và chất tái hoạt hóa EBV).

1.2.4. Yếu tố di truyền

HLA (human leucocyte antigen) là một nhóm gen mã hóa cho các protein trình diện kháng nguyên trên bề mặt tế bào ở người.

HLA nhóm I, có vai trò trong sự xâm nhập của EBV vào tế bào biểu mô niêm mạc vòm họng. HLA A2, B46 và B17, thường gặp ở người nguy cơ cao (Trung Quốc), tăng nguy cơ mắc ung thư gấp 2-3 lần và ngược lại với những người mang HLA-A11, B13 và B22 lại ít có nguy cơ mắc ung thư vòm họng.

1.2.5. Yếu tố môi trường

- Vệ sinh răng miệng kém và chế độ ăn thực phẩm ướp muối liên quan đến nitrosamine, một chất gây ung thư vòm họng.
- Hút thuốc lá: tăng nguy cơ 2-6 lần, đặc biệt là carcinom tế bào gai vòm họng
- Uống rượu: chưa được khẳng định rõ ràng
- Yếu tố nghề nghiệp: tiếp xúc bụi gỗ và formaldehyde
- Bệnh đường hô hấp trên mãn tính: tăng gấp đôi, chuyển hóa nitrat thành nitrit của vi khuẩn.

2. DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN VÀ BỆNH HỌC

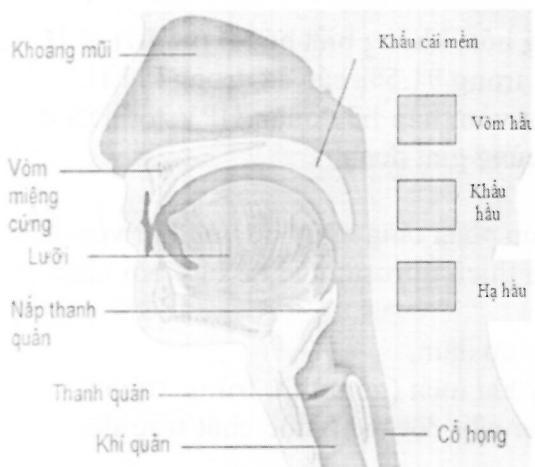
2.1. Diễn tiến tự nhiên

Xâm lấn tại chỗ: Ung thư vòm họng xuất phát từ niêm mạc vòm họng, vị trí thường gặp là hố Rosenmüller. Những triệu chứng trên lâm sàng của ung thư vòm họng là những triệu chứng gián tiếp do bướu nguyên phát xâm lấn các cấu trúc xung quanh:

- Bướu xâm lấn lên phía trên qua lỗ rách đến xoang hang, xâm nhiễm dây thần kinh số III, IV, V, VI (gây đau mặt, sụp mi và rối loạn vận nhãn) và có thể xâm lấn đáy số.
- Bướu xâm lấn mặt bên đến vòi Eustache gây viêm tai giữa, ứ tai, giảm thính lực; bướu có thể lan đến khoang cảnh họng xâm nhiễm đám rối giao cảm cổ gây hội chứng Horner.
- Bướu lan ra sau xâm lấn cơ trước sống gây đau cổ.
- Bướu lan ra trước đến hốc mũi, xoang cảnh mũi gây nghẹt mũi, chảy máu mũi.

Di căn hạch vùng chiếm 90% trường hợp lúc chẩn đoán, 50% di căn hạch cổ hai bên. Hạch nhóm II và hạch sau họng thường là nhóm hạch di căn đầu tiên.

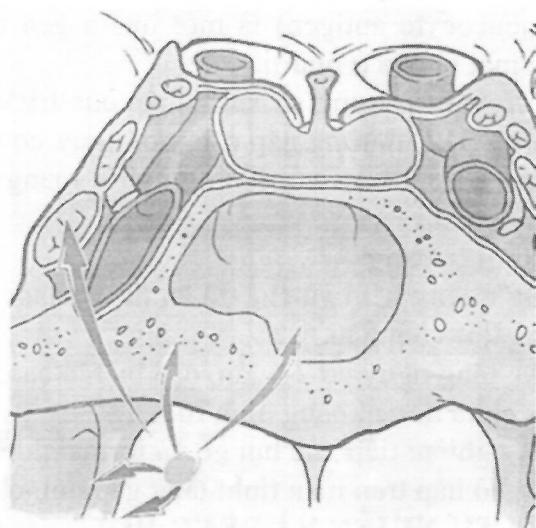
Di căn xa: 5% trường hợp có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán, 20-50% trong quá trình diễn tiến của bệnh. Di căn thường gặp là di căn xương (75%), phổi, gan, hạch trung thất trên và hạch rốn phổi. Di căn xa thường xảy ra sau khi di căn hạch (đặc biệt nhóm hạch cổ thấp) và bướu xâm lấn xoang hang.



Hình 1: Giới hạn vòm hìu



Hình 2: Hình nội soi vòm hìu



Hình 3. Diễn tiến tự nhiên của ung thư vòm hìu.

A. Mặt phẳng đứng dọc cho thấy ung thư vòm hìu lan vào khẩu hìu và khoang cảnh hìu. B. Mặt phẳng trán cho thấy ung thư vòm hìu xâm lấn đáy sọ, xoang hang và các dây thần kinh sọ. Các mũi tên phản ánh giai đoạn xâm lấn: màu vàng – Tis, xanh lá cây – T1, xanh dương – T2, màu tím – T3, màu đỏ - T4

2.2. Bệnh học

90-95% ung thư vòm hìu có nguồn gốc biểu mô, chỉ có 5 - 10% ung thư vòm hìu có nguồn gốc từ mô lymphô (lymphôm), biểu mô tuyến nước bọt phụ (carcinôm tuyến), hoặc mô liên kết (sarcom).

Giải phẫu bệnh ung thư vòm hìu: phân loại WHO 2005 có 3 loại chính

- Carcinôm tế bào gai sừng hóa (WHO type I):
 - o Ít liên quan đến EBV
 - o Mức độ biệt hóa cao rất thường gặp
 - o Bջou là tập hợp của nhiều đám tế bào đa diện, bào tương nhiều, hiện diện nhiều cầu sừng
 - o Có tiên lượng xấu
- Carcinôm tế bào gai không sừng hóa :
 - o Gần như 100% có liên quan đến EBV

- Loại biệt hóa tốt các tế bào sắp xếp theo kiểu lát tầng và có giới hạn rõ (WHO type II)
 - Loại không biệt hóa thì các tế bào sắp xếp theo dạng hợp bào và giới hạn tế bào không rõ (WHO type III).
 - Tiêu lượng tốt hơn những loại giải phẫu bệnh khác.
- Carcinôm tế bào gai dạng đáy được bổ sung vào phân loại của WHO năm 2005, chiếm tỉ lệ ít, có tiêu lượng xấu và bệnh diễn tiến nhanh.

Hóa mô miễn dịch của ung thư vòm họng: luôn luôn cho dương tính với CK, phần lớn dương tính với EMA, và đôi khi dương tính với CEA. Vì vậy CK là dấu ấn đáng tin cậy nhất để xác định ung thư này.

3. CHẨN ĐOÁN:

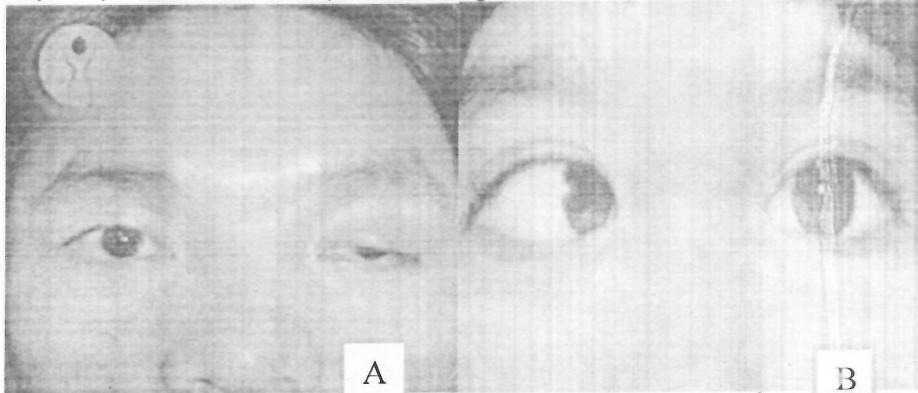
3.1. Triệu chứng lâm sàng

Cần khai thác bệnh sử một cách kỹ lưỡng về thời gian cũng như diễn tiến các triệu chứng. Khai thác thêm tiền căn hút thuốc lá và tiền căn gia đình mắc ung thư vòm họng.

Triệu chứng thường gặp là hạch cổ, triệu chứng ở tai và mũi. Hạch cổ thường phát hiện trước tổn thương nguyên phát (trong hơn 50% các trường hợp), kích thước lớn, vị trí nhôm cảnh cao (hạch nhóm II và nhóm VA).

Triệu chứng ở tai bao gồm đau tai, viêm tai giữa, ù tai và ở mũi thường là nghẹt mũi, chảy máu mũi.

Ngoài ra còn các triệu chứng do bướu nguyên phát xâm lấn thần kinh và đáy sọ như đau mặt, nhức đầu, song thị, sụp mi... Các dây thần kinh thường bị tổn thương là III, IV, V, VI gây sụp mi và song thị. Các dây thần kinh IX, X, XI, XII hoặc thần kinh giao cảm ít bị xâm lấn hơn. Dây thần kinh II, VII, VIII rất ít khi bị tổn thương.



Hình 4. Triệu chứng ung thư vòm họng A. Sụp mi; B. Liệt thần kinh vận nhãn ngoài



Hình 5. Hạch cổ di căn từ ung thư vòm họng

3.2. Phương tiện cận lâm sàng chẩn đoán

3.2.1. Sinh hóa:

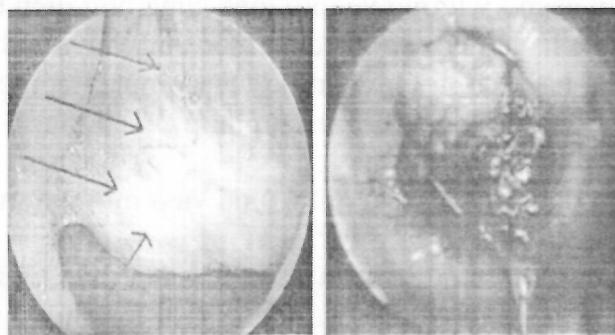
Đo nồng độ kháng thể EBV VCA/IgA, EBV EA/IgA và nồng độ EBV DNA có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi sau điều trị.

3.2.2. Hình ảnh học

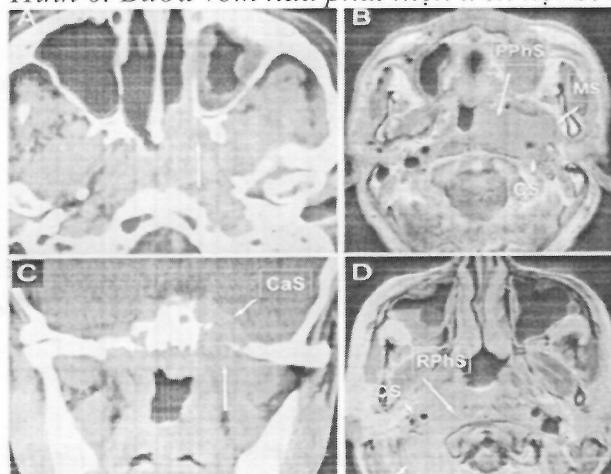
Nội soi tai mũi họng trực tiếp hoặc gián tiếp nhằm phát hiện bướu nguyên phát tại vòm họng. Tiến hành sinh thiết những sang thương nghi ngờ ở vòm họng để có chẩn đoán giải phẫu bệnh. Một số trường hợp ung thư vòm họng giai đoạn sớm hình ảnh trên nội soi rất khó phân biệt với niêm mạc bình thường, có thể bị bỏ sót.

Nội soi với dải tần ánh sáng hẹp (Narrow Banding Imaging) sử dụng ánh sáng đơn sắc với hai bước sóng 415nm ($415 \pm 30\text{nm}$) và 540nm ($540 \pm 30\text{nm}$) có thể phát hiện sự tăng sinh bất thường của hệ vi mạch máu nồng và rất nồng ngay trong lớp niêm mạc, định hướng cho sinh thiết nhằm phát hiện ung thư vòm họng giai đoạn sớm.

Siêu âm đầu cổ nhằm đánh giá tình trạng di căn hạch. Tiến hành FNA hạch cổ nghi ngờ trên siêu âm.



Hình 6. Bướu vòm họng phát hiện trên nội soi



Hình 7. Các hướng xâm lấn của ung thư vòm họng. A. Xâm lấn ra trước; B. Xâm lấn khoang cạnh họng; C. Xâm lấn lên trên đáy sọ; D. Xâm lấn ra phía sau

CT scan đầu cổ là bắt buộc để đánh giá độ lan rộng của bướu đến các cấu trúc xung quanh như khâu họng, xoang mũi, khoang cạnh họng... Đánh giá độ xâm lấn các cấu trúc xương, đáy sọ, xâm lấn não. MRI có thể sử dụng trong trường hợp bướu xâm lấn não.

PET-CT scan và xạ hình xương giúp phát hiện di căn xa, khuyến cáo thực hiện khi bệnh nhân có triệu chứng trên lâm sàng, hạch cổ vỡ vỏ bao và $\text{EBV DNA} \geq 4000 \text{ copies/mL}$.

3.2.3. Các xét nghiệm mô học:

Sinh thiết tồn thương nghi ngờ dưới nội soi vòm họng. Những trường hợp nghi ngờ ung thư vòm họng trên lâm sàng như liệt thần kinh VI, sụp mi một bên, IgA VCA (+), hạch cổ nghỉ di căn từ

vòm họng hoặc CT scan có tổn thương nghi ngờ cần sinh thiết sâu hơn dưới gây mê.

FNA xác định hạch di căn

3.3. Chẩn đoán giai đoạn theo AJCC (2018)

Bảng 2. Xếp hạng bướu nguyên phát

Tx		Bướu nguyên phát không thể đánh giá được
T0		Không phát hiện được bướu nguyên phát
Tis		Carcinoma tại chỗ
T1		Bướu còn giới hạn ở vòm họng, Hoặc bướu lan đến vùng khẩu họng và/hoặc hốc mũi nhưng chưa xâm lấn khoang cảnh họng
T2		Bướu xâm lấn khoang cảnh họng Hoặc bướu lan đến mô mềm xung quanh như cơ chân bướu trong, cơ chân bướu ngoài và cơ trước sống.
T3		Bướu xâm lấn các cấu trúc xương đáy sọ, cột sống cổ, xương bướu, và/hoặc các xoang cảnh mũi
T4		Bướu xâm lấn nội sọ, các dây thần kinh sọ, hạ họng, hốc mắt, tuyến mang tai và/hoặc xâm lấn mô mềm vượt quá bờ ngoài của cơ chân bướu ngoài

Bảng 3. Xếp hạng hạch vùng

Nx	Bướu nguyên phát không thể đánh giá được
N0	Không có di căn hạch vùng
N1	Di căn hạch trên sụn nhĩ (hạch nhóm I, II, III, Va) Di căn hạch cổ 1 bên và/hoặc Di căn hạch sau họng 1 hoặc 2 bên và

	Kích thước \leq 6cm
N2	Di căn hạch cổ 2 bên trên sụn nhẫn, kích thước \leq 6cm
N3	Di căn hạch cổ 1 hoặc 2 bên kích thước $>$ 6cm và/hoặc Di căn hạch cổ dưới sụn nhẫn (hạch nhóm IV, Vb)

Bảng 4. Xếp hạng di căn xa

M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa (xương, phổi, gan..)

Bảng 5. Xếp giai đoạn

Giai đoạn 0	Tis, N0, M0
Giai đoạn I	T1, N0, M0
Giai đoạn II	T0-1, N1, M0 hoặc T2, N0-1, M0
Giai đoạn III	T0-2, N2, M0 hoặc T3, N0-2, M0
Giai đoạn IVA	T4, N0-3, M0 hoặc Bất kỳ T, N3, M0
Giai đoạn IVB	Bất kỳ T, bất kỳ N, M1

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị chung

4.1.1. Xạ trị:

Xạ trị là mô thức điều trị chính quan trọng nhất đối với ung thư vòm họng vì bướu nhạy xạ và vị trí giải phẫu của vòm họng làm hạn chế các can thiệp phẫu thuật.

Ung thư vòm họng ở vùng dịch tễ (týp III theo phân loại của WHO hay loại carcinom không biệt hóa) thường nhạy với xạ trị và tỉ lệ sống còn cao hơn so với týp I hay carcinom tế bào gai sừng hóa (loại mô học thường gặp ở Mỹ và Tây Âu). Tuy nhiên, hiện không đủ bằng chứng để thay đổi điều trị theo từng loại mô học.

Kết quả xạ trị ung thư vòm họng được cải thiện đáng kể trong những năm gần đây do những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị (như xạ trị điều biến cường độ =IMRT, xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh = IGRT) với độ chính xác cao, giảm độc tính, kết hợp cùng hóa trị và những tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh.

Xử trí hạch cổ: ung thư vòm họng có xu hướng di căn cổ sớm, di căn hạch cổ hai bên. Do vậy, tất cả bệnh nhân bao đều cần được xạ trị vào hạch cổ hai bên. Với bệnh nhân không di căn hạch (N0), có thể không cần xạ trị hạch cổ thấp (vùng trên đòn). Trái lại, với bệnh nhân có hạch cổ bị di căn, cần xạ trị bao trùm toàn bộ các nhóm hạch cổ.

4.1.2. Phẫu thuật

Phẫu thuật không phải là điều trị đầu tay do vị trí giải phẫu của vòm họng nằm sâu và gần các cấu trúc thần kinh, mạch máu quan trọng. Tuy nhiên, có thể phẫu thuật cắt rộng hạch cổ tồn lưu sau xạ trị hoặc tái phát hạch cổ đơn độc. Phẫu thuật cũng có thể là lựa chọn đối với bướu tái phát tại chỗ đơn độc kích thước nhỏ còn khu trú.

4.1.3. Hóa trị

- Phối hợp với xạ trị ở giai đoạn tiến xa tại chỗ gồm: - hóa trị dùng đồng thời với xạ trị; - hóa trị trước xạ trị (hóa trị dẫn đầu, tân hỗ trợ); - hóa trị sau xạ trị (hóa trị hỗ trợ)
- Hóa trị đơn thuần cho ung thư vòm họng tái phát, tiến triển, di căn.

Hóa xạ trị đồng thời thường dùng nhất là Cisplatin liều 30-40 mg/ m² da mỗi tuần hay liều 100 mg/m² da mỗi 3 tuần trong thời gian xạ trị ngoài. Các phác đồ khác đang được nghiên cứu thêm như sử dụng Carboplatin, Oxaliplatin hoặc thuốc nhắm trúng đích (Cetuximab, Nimotuzumab và Bevacizumab).

Hóa trị đơn thuần có thể dùng nhiều nhóm thuốc: - nhóm Platinum (cisplatin, carboplatin); - fluorouracil (bao gồm capecitabine); - taxanes (paclitaxel, docetaxel); các thuốc khác như gemcitabine; methotrexate, bleomycin, ifosfamide, anthracyclines, irinotecan, và vinorelbine. Việc kết hợp các nhóm thuốc trên mang lại tỉ lệ đáp ứng tốt hơn so với việc dùng đơn chất. Hóa trị bộ đôi bao gồm nhóm Platinum như Cisplatin và Gemcitabine, Cisplatin và Fluorouracil được xem là điều trị tiêu chuẩn trong hóa trị. Việc kết hợp 3 thuốc không mang lại lợi ích so với hóa trị bộ đôi và còn làm tăng độc tính do điều trị. Tỉ lệ đáp ứng với hóa trị trong các nghiên cứu dao động từ 60-74%.

4.2. Điều trị ung thư vòm họng giai đoạn sớm (giai đoạn I)

Xạ trị đơn thuần là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư vòm họng giai đoạn sớm. Tổng liều xạ vào bướu nguyên phát là 65-70 Gy trong 6,5- 7 tuần, phân liều 1,8-2 Gy, vào hạch cổ là 65-70 Gy nếu sờ thấy trên lâm sàng, nếu hạch không sờ thấy thì liều khuyến cáo chỉ là 50 Gy.

Xạ trị áp sát kết hợp với xạ trị ngoài có thể giúp tăng liều cao vào bướu nhưng vẫn giữ liều mỏ lanh như tuyến nước bọt, xương ở mức cho phép... Liều xạ trị áp sát thường dùng là 12-15Gy, phân liều 3-5Gy.

4.3. Điều trị ung thư vòm họng giai đoạn trung gian (giai đoạn II)

Hóa xạ trị đồng thời là điều trị lựa chọn. So với xạ trị đơn thuần, việc thêm hóa trị với cisplatin (30 mg/m²) mỗi tuần đồng thời với xạ trị giúp cải thiện sống còn toàn bộ 5 năm và 10 năm, sống còn không di căn xa cũng như sống còn không tái phát tại chỗ tại vùng. Tuy nhiên, hóa trị với cisplatin làm tăng tỉ lệ giảm bạch cầu hạt (độ 3 hoặc 4), buồn nôn, nôn và viêm niêm mạc. Xạ trị đơn thuần là điều trị thay thế nếu không thể hóa trị.

4.4. Điều trị ung thư vòm họng giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng (giai đoạn III, IVa)

Hóa xạ trị đồng thời là điều trị thường qui cho những trường hợp ung thư vòm họng tiến xa tại chỗ tại vùng với cơ sở là hóa trị làm tăng tính nhạy xạ của bướu và giúp kiểm soát các di căn vi thể tại thời điểm chẩn đoán. Hóa-xạ trị đồng thời làm cải thiện đáng kể tỉ lệ sống còn nói chung cũng như tỉ lệ sống còn bệnh không tiến triển so với xạ trị đơn thuần.

Ngoài ra còn có thể phối hợp: 1. hóa trị hỗ trợ sau hóa-xạ trị đồng thời; hoặc 2. trong vài trường hợp sử dụng hóa trị dẫn đầu trước hóa-xạ trị đồng thời.

Hóa trị dẫn đầu giúp kiểm soát sớm các di căn vi thể, giảm tổng khối bướu và hạch tạo điều kiện thuận lợi cho xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời tiếp theo. Chi định lựa chọn đối với các trường hợp bướu nguyên phát lớn (bướu T4), di căn hạch tiến xa (N3, kích thước lớn hoặc hạch trên đòn), hoặc khi không thể xạ trị đúng mức do giới hạn liều lên cơ quan lành vì bướu nằm gần các cấu trúc quan trọng như hệ thần kinh thị, thân não, thùy thái dương. Phác đồ hóa trị dẫn đầu được khuyến cáo là docetaxel, cisplatin và fluorouracil (TPF) hoặc gemcitabine và cisplatin. 95% bướu đáp ứng với hóa trị dù đa số chỉ là đáp ứng một phần. Tuy nhiên, hóa trị dẫn đầu làm gia tăng tổng thời gian điều trị, chi phí điều trị, độc tính cấp và muộn hơn so với hóa xạ trị đồng thời đơn thuần.

Hóa trị hỗ trợ sau hóa-xạ trị đồng thời giúp cải thiện kết quả điều trị ở vài nhóm bệnh nhân trong một số nghiên cứu.

4.5. Điều trị ung thư vòm họng di căn xa (Giai đoạn IVb)

Hóa trị đơn thuần hay chăm sóc giảm nhẹ.

4.6. Điều trị ung thư vòm họng tái phát

Ung thư vòm họng sau điều trị có thể tái phát tại chỗ- tại vùng (15%-58%) hoặc tái phát di căn xa (25-30%, thường là di căn xương). Các tái phát thường xảy ra trong 3 năm đầu sau điều trị, bệnh tái phát càng sớm thì tiên lượng càng xấu.

Đối với tái phát tại chỗ-tại vùng, việc lựa chọn cẩn thận bệnh nhân phù hợp với phẫu thuật cứu vớt hoặc xạ trị lại sẽ giúp kéo dài thời gian sống còn. Trước khi điều trị, cần thiết phải đánh giá tổn thương bằng cộng hưởng từ (MRI) vùng đầu cổ và chụp PET/CT để tìm di căn xa vì gần một nửa trong số bệnh nhân tái phát tại chỗ đã có di căn xa. Điều trị lại những trường hợp này gặp nhiều khó khăn vì vị trí của vòm họng nằm gần các cơ quan quan trọng, bên cạnh sự kháng xạ và hóa do đa số bệnh nhân đã được hóa-xạ trị tại thời điểm ban đầu.

4.6.1. Tái phát tại chỗ -tại vùng

Phẫu thuật cứu vớt

Có thể được lựa chọn đối với một số bệnh nhân tái phát tại chỗ hoặc tái phát hạch cổ đơn độc. Cắt bướu tái phát ở vòm họng là một thách thức về mặt kỹ thuật, có thể thực hiện đối với bướu tái phát tại chỗ kích thước nhỏ và không có di căn xa, với mục tiêu đạt được diện cắt an toàn nhưng phải bảo tồn bó mạch thần kinh và phục hồi hàng rào niêm mạc thiết yếu. Tiếp cận từ phía trước là phương thức được sử dụng chủ yếu, ngoài ra phẫu thuật qua ngã nội soi hoặc phẫu thuật bằng robot cũng được áp dụng chọn lọc ở một số bệnh nhân để làm giảm các biến chứng xảy ra do mổ mở.

Các biến chứng nghiêm trọng liên quan đến phẫu thuật bao gồm viêm màng não (đây là biến chứng gây ra tử vong thường gặp nhất), hoại tử xương, hoại tử vặt tự do và viêm phổi hít. Các biến chứng ít gặp hơn gồm ứ dịch tai giữa, hít sặc qua đường mũi, chảy dịch não tủy qua đường mũi, cảm giác tê bì dưới ô mắt tạm thời hoặc vĩnh viễn, cứng hàm, chảy nước mắt, giảm chức năng nuốt, rò vòm khâu cái.

Tỷ lệ sống còn 3 năm đạt 60% sau phẫu thuật cứu vớt đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được chọn lọc kỹ. Các yếu tố tiên lượng xấu gồm bướu xâm lấn nhiều (có xâm lấn nền sọ, thần kinh sọ, xâm lấn não hoặc màng cứng), diện cắt dương tính và có di căn hạch đồng thời với tái phát tại chỗ - tại vùng.

Nạo hạch cổ tận gốc, tận gốc biến đổi hoặc chọn lọc được chỉ định đối với hạch tồn lưu sau xạ trị hoặc tái phát đơn độc. Tùy mức độ tổn thương hạch mà có thể nạo hạch ở những mức độ khác nhau. Các phẫu thuật bảo tồn hơn giúp giảm biến chứng sau mổ.

Hóa trị và xạ trị bổ túc sau mổ, bao gồm xạ phẫu và hóa-xạ trị đồng thời thường được sử dụng sau phẫu thuật cứu vớt, dù những dữ liệu ủng hộ còn hạn chế.

Xạ trị lại

Một số nghiên cứu với các bệnh nhân được chọn lọc cẩn thận cho thấy xạ trị lại có khả năng kéo dài sống còn nhưng khó khăn chính của xạ trị lại là làm sao đạt được liều xạ an toàn với sự dung nạp của các cơ quan lành ở bệnh nhân đã được xạ trị trước đây.

Có nhiều kỹ thuật dùng để xạ trị lại được nghiên cứu bao gồm xạ trị 3D, IMRT, xạ trị áp sát trong khoang hoặc xạ trị xuyên mô (bao gồm cả cấy các hạt phóng xạ), xạ trị định vị thân, xạ trị bằng chùm tia proton, xạ trị bằng chùm ion carbon điều biến cường độ (IMCT), tuy nhiên những kỹ thuật này chưa được so sánh với nhau trong những thử nghiệm lâm sàng tiến cứu. Việc lựa chọn các phương thức điều trị tùy thuộc vào kỹ thuật xạ trị tại cơ sở, vị trí và mức độ tiến triển của khối tái phát.

Xạ trị lại cũng có thể kết hợp với hóa trị dẫn đầu và/hoặc hóa-xạ trị đồng thời. Đã có nghiên cứu cho thấy hóa trị dẫn đầu sau đó hóa-xạ trị đồng thời có kết quả khả quan về mặt sống còn

nói chung cũng như sống còn bệnh không tiến triển. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong liên quan đến điều trị và những độc tính muộn làm cho phác đồ này ít được sử dụng. Các độc tính muộn độ 3 và 4 cũng đã được báo cáo từ 5 đến 20% trong một số nghiên cứu dù đã chọn lựa kỹ bệnh nhân, bao gồm hoại tử thùy thái dương, liệt thần kinh sọ, mất thính lực, rối loạn chức năng nội tiết, xoá hóa khẩu cái, cứng hàm, đau mạn tính và hoại tử xương do xạ.

4.6.2. *Di căn xa*

Nhiều hướng nghiên cứu đang được thực hiện trên các bệnh nhân ung thư vòm họng di căn sau điều trị ban đầu bao gồm hóa trị bước hai, liệu pháp nhắm trúng đích, liệu pháp miễn dịch.

Hóa trị bước hai

Hóa trị bước hai được cân nhắc ở những bệnh nhân có thể trạng tốt và đáp ứng tốt với điều trị ban đầu nhất là khi thời gian đến tái phát lâu mạc dù tỉ lệ đáp ứng là không cao.

Liệu pháp nhắm trúng đích

Ức chế thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì

Một số thuốc nhắm vào thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu bì đang được thử nghiệm lâm sàng. Trong một nghiên cứu pha II, tỉ lệ đáp ứng khi Cetuximab kết hợp với Carboplatin là 12%, tỉ lệ bệnh ổn định là 48%. Tuy nhiên các thử nghiệm lâm sàng về thuốc ức chế hoạt động của men Tyrosine kinase như Gefitinib và Erlotinib cho thấy không có lợi ích.

Ức chế yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu

Các thử nghiệm lâm sàng về thuốc nhắm vào yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu như: sorafenib, pazopanib, famitinib, sunitinib, axitinib đang được nghiên cứu.

Liệu pháp miễn dịch

EBV hiện diện trong hầu hết ung thư vòm họng thuộc nhóm kém biệt hóa, nhóm không sừng hóa và không biệt hóa (type II hoặc III theo phân loại của WHO). Các tế bào bướu nhiễm EBV bộc lộ kháng nguyên của virút nhờ đó làm tăng hiệu quả của các liệu pháp miễn dịch.

Các hướng tiếp cận đang được nghiên cứu bao gồm miễn dịch thụ động, miễn dịch chủ động và ức chế chốt kiểm miễn dịch. Miễn dịch thụ động thông qua trình diện kháng nguyên từ đó kích hoạt các tế bào miễn dịch. Miễn dịch chủ động sử dụng vắc-xin EBV nhằm kích thích hệ miễn dịch của ký chủ trong việc nhận diện kháng nguyên của tế bào bướu.

Liệu pháp miễn dịch thích nghi

Các nghiên cứu sử dụng các tế bào T độc tế bào (Cytotoxic T cells = CTLs) tự thân đặc hiệu với EBV cho ung thư vòm họng đã được tiến hành cho thấy tế bào T độc tế bào tự thân đặc hiệu với EBV an toàn và tạo ra phản ứng miễn dịch đặc hiệu dẫn đến đáp ứng và kiểm soát bệnh trong ung thư vòm họng giai đoạn tiến xa.

Sử dụng tế bào T gây độc tế bào sau hóa xạ trị ban đầu đang được tìm hiểu. Trong một thử nghiệm lâm sàng pha II với 35 bệnh nhân ung thư vòm họng tái phát hoặc di căn, truyền CTLs tự thân đặc hiệu với EBV sau khi hóa trị bước đầu có kết quả hứa hẹn. Một thử nghiệm lâm sàng pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên so sánh hóa trị (gemcitabine và carboplatin) sau đó là CTLs tự thân đặc hiệu EBV với hóa trị đơn thuần như điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư vòm họng tiến xa đang được tiến hành.

Liệu pháp vắc-xin EBV

Vắc-xin tế bào tua gai (Dendritic cell-DC) tự thân đang được nghiên cứu như một liệu pháp điều trị ung thư vòm họng tiến xa hiện đang thực hiện ở pha I/II.

Vắc-xin trị liệu bao gồm virút tái tổ hợp mã hóa prôtéin EBNA1/LMP2 (MVA-EL) đã được thử nghiệm trong hai thử nghiệm lâm sàng pha I ở Hồng Kông và Vương quốc Anh. Liệu pháp vắc-xin này đang được thử nghiệm thêm trong các thử nghiệm lâm sàng pha Ib và II.

Úc ché chót kiểm miễn dịch

Đã có những nghiên cứu cho thấy có biểu hiện của PD-L1 (Programmed cell death ligand 1) trong khối bướu ở bệnh nhân ung thư vòm họng. Mức độ biểu hiện cao của PD-L1 hoặc đồng biểu hiện với PD-1 có liên quan đến kết quả xấu hơn về mặt sống còn không bệnh.

Trong nghiên cứu KEYNOTE-028, 27 bệnh nhân ung thư vòm họng đã điều trị triệt để bị di căn hoặc tái phát, có PD-L1 dương tính, được điều trị bằng pembrolizumab (10 mg/kg mỗi hai tuần trong hai năm). 7/27 (26%) bệnh nhân đáp ứng một phần, 14/27 (52%) bệnh nhân bệnh ổn định với thời gian theo dõi trung bình là 20 tháng. Trung vị thời gian sống còn bệnh không tiến triển là 6,5 tháng, với tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển ở 6 và 12 tháng lần lượt là 50% và 33%.

Trong một nghiên cứu giai đoạn II khác, 44 bệnh nhân được điều trị bằng nivolumab (3 mg/kg mỗi hai tuần). Tất cả các bệnh nhân trước đây đã hóa trị ít nhất 1 đợt với phác đồ dựa trên platinum khi bệnh tái phát. Thời gian theo dõi trung vị là 12,5 tháng, tỷ lệ đáp ứng là 20,5%, với 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn và 8 trường hợp đáp ứng một phần. Tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ 1 năm lần lượt là 19% và 59%.

Các nghiên cứu lâm sàng đang tiến hành với pembrolizumab (KEYNOTE-122), một kháng thể chống PD-1 khác (NCT 02605967), so với hóa trị tiêu chuẩn trong ung thư vòm họng tái phát hoặc di căn tiến triển sau hóa trị với platinum.

4.7. Các biến chứng của điều trị

Viêm niêm mạc là độc tính cấp nổi bật của xạ trị ung thư vòm họng. Hóa trị làm nặng hơn độc tính này và thêm nguy cơ độc tính thần kinh, nôn, giảm bạch cầu và độc tính huyết học khác, độc thận, thính giác. Hội chứng Lhermitte có thể gặp sau hóa-xạ trị ung thư vòm họng. Khít hàm là biến chứng muộn do xơ hóa, cần đánh giá cẩn thận để phân biệt với tái phát tại chỗ.

Khô miệng là một biến chứng muộn, kéo dài hoặc vĩnh viễn, dù có thể cải thiện theo thời gian.

Nhiều biến chứng nghiêm trọng, xảy ra muộn sau xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời:

- Tồn thương não do xạ trị: Hoại tử thùy thái dương, đặc trưng bằng mất trí nhớ, động kinh khu trú phức tạp, vùng giảm đậm độ ở một hoặc hai thùy thái dương trên hình ảnh học thần kinh xảy ra trên 2-3% bệnh nhân.
- Hoại tử xương nền sọ do xạ với chảy máu từ động mạch cảnh trong là một biến chứng không thường gặp của xạ trị ung thư vòm họng, nhưng có thể gây tử vong.
- Rối loạn chức năng tuyến yên có thể xảy ra, đặc biệt trong bối cảnh bướu lan đến xoang bướu hoặc hố sọ giữa.
- Tồn thương tuy muộn xuất hiện từ 1 đến 18 năm sau xạ trị gây khiếm khuyết chức năng từ trung bình đến nặng. Các khiếm khuyết có thể bao gồm: điếc, mất phổi hợp vận động, nuốt khó, yếu lưỡi và khâu cái, và yếu vận động của cơ úc đòn chũm, cơ thang, cơ trên gai, cơ dưới gai, và hiếm hơn là cơ đen ta.
- Xạ trị vùng cổ có nguy cơ dẫn đến suy giáp, cần phải theo dõi chức năng tuyến giáp sau điều trị.
- Ung thư thứ hai liên quan đến xạ trị thường là carcinom tế bào gai vùng đầu cổ.

Sử dụng kỹ thuật IMRT có thể giảm tần suất và độ nặng của một số biến chứng sau điều trị.

5. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

5.1. Đánh giá đáp ứng

Đánh giá đáp ứng ở vòm họng và hạch cổ sẽ dựa trên việc thăm khám trên lâm sàng, kết quả của nội soi và hình ảnh học. Chụp cộng hưởng từ vùng nền sọ và hạch cổ sau điều trị nên được thực hiện để làm cơ sở cho việc theo dõi về sau, ngoài ra có thể chụp PET/CT sau 3 tháng kể từ khi chấm dứt điều trị.

Phân biệt giữa khối bướu tồn lưu, bướu thoái triển chậm và những thay đổi sau điều trị có thể gặp nhiều khó khăn. Hình ảnh cộng hưởng từ và PET/CT có thể đạt được độ chính xác cao hơn khi kết hợp, thay vì riêng lẻ, trong việc phát hiện bệnh tồn lưu. Sử dụng các phương tiện hình ảnh học quá sớm, đặc biệt là chụp PET/CT trước 12 tuần sau điều trị, có thể dẫn đến kết quả dương tính giả.

5.2. Theo dõi bệnh tái phát

Theo dõi sau điều trị rất quan trọng giúp phát hiện sớm bệnh tái phát tại chỗ, di căn cũng như độc tính của điều trị. Theo dõi bao gồm kiểm tra định kỳ vòm họng và hạch cổ, đánh giá chức năng thận kinh sọ và đánh giá các triệu chứng toàn thân. Tương tự như các bệnh ung thư vùng đầu và cổ khác, bệnh nhân nên được tiến hành nội soi tai-mũi-họng định kỳ.

Ung thư vòm họng có xu hướng tái phát muộn hơn so với các ung thư khác ở vùng đầu cổ. Xương là vị trí di căn xa đầu tiên thường gặp nhất, tiếp theo là gan và sau đó là phổi.

Lịch trình theo dõi bệnh nhân thường là mỗi ba tháng trong hai năm đầu tiên, mỗi bốn đến sáu tháng từ năm thứ 3 đến năm thứ 5, và mỗi năm sau 5 năm. Tái khám bằng khám lâm sàng là chủ yếu, đánh giá bằng các phương tiện hình ảnh học chỉ khi có các triệu chứng hay khám lâm sàng nghi ngờ.

Theo dõi tái lượng của EBV DNA trong huyết tương sau điều trị có thể có vai trò trong tiên lượng bệnh cũng như xác định bệnh tái phát nhưng lợi ích về sống còn chưa rõ.

6. CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG:

Bảng 6. Các yếu tố tiên lượng ung thư vòm họng

Yếu tố	Tốt	Xấu
Tuổi	<40	
Giới	Nữ	
Giai đoạn bệnh	I, II	III, IV
T4		Có
Bướu	<2cm	
Hạch		Hạch 2 bên, xâm lấn. Di căn nhóm hạch cổ thấp
Giải phẫu bệnh	Carcinom không surg hóa	Carcinom surg hóa Carcinom tb gai dạng đáy
Nồng độ EBV		>4000 Copies

Bảng 7. Sống còn toàn bộ 5 năm theo giai đoạn của ung thư vòm họng

Giai đoạn	Tỉ lệ
I	90%
II	84%
III	75%
IV	58%

7. TẦM SOÁT PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ VÒM HỌNG

Chưa có chương trình tầm soát ung thư vòm họng cho dân số chung.

Ở một số quốc gia có tần suất ung thư vòm họng cao như Hồng Kông, Singapore. Tầm soát ung thư vòm họng bằng xét nghiệm DNA của EBV hay kháng thể kháng EBV kết hợp với soi vòm họng cho các thành viên trong gia đình có một hay nhiều người bị ung thư vòm họng.

8. KẾT LUẬN

Ung thư vòm họng là một ung thư biểu mô xuất phát từ niêm mạc lót ở vòm họng, vị trí thường gặp là hố Rosenmüller. Mặc dù cùng xuất phát từ niêm mạc họng, ung thư vòm họng có những đặc điểm riêng về cả nguyên nhân, dịch tễ học, diễn tiến tự nhiên, biểu hiện lâm sàng cũng như đáp ứng với các mô thức điều trị khác biệt với các ung thư đầu cổ khác. Khoảng 90% bệnh nhân ung thư vòm họng có hạch lông chẩn đoán, 50% bệnh nhân có hạch cổ ở hai bên. Xạ trị là phương thức điều trị chính trong ung thư vòm họng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Chua ML, Wee JT, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016; 387:1012.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893.
3. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:4873.
4. Lee AW, Ng WT, Chan LL, et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer--success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014; 110:377.
5. Lee AW, Ngan RK, Tung SY, et al. Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2015; 121:1328.
6. Lee AW, Sze H, Ng WT. Is selective neck irradiation safe for node-negative nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:902.
7. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 2016; 122:546.
8. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104:286.
9. Taheri-Kadkhoda Z, Björk-Eriksson T, Nill S, et al. Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiat Oncol* 2008; 3:4.
10. Tian YM, Liu MZ, Zeng L, et al. Long-term outcome and pattern of failure for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 2019; 41:1246.
11. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365:2041.
12. Widesott L, Pierelli A, Fiorino C, et al. Intensity-modulated proton therapy versus helical tomotherapy in nasopharynx cancer: planning comparison and NTCP evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:589.