

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, khi tình trạng công nghiệp hóa ngày càng nhanh, môi trường càng ngày càng bị ô nhiễm dẫn đến sự gia tăng đáng kể các bệnh ung thư trong đó có ung thư da.

Ung thư da là các loại u ác tính khác nhau xuất phát từ da hoặc các thành phần phụ của da. Trong các loại ung thư da, ba loại hay gặp nhất là ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC/Basal cell carcinoma), ung thư da biểu mô tế bào vảy hay ung thư da biểu mô tế bào gai (SCC/Squamous cell carcinoma) và ung thư tế bào hắc tố (Melanoma).

Ung thư da biểu mô vảy (UTDBMV) là loại ung thư da thâm nhiễm tiên phát, xuất phát từ tế bào sừng của da hay niêm mạc và thường xuất hiện trên một thương tổn tiền ung thư như dày sừng ánh sáng, bạch sản hay các sẹo bỏng trước đó [1]. Ung thư da biểu mô vảy chiếm khoảng 20% các ung thư da và đứng thứ 2 sau ung thư biểu mô tế bào đáy. Mặc dù ít gặp hơn nhưng ung thư da biểu mô vảy lại nguy hiểm hơn nhiều so với ung thư biểu mô đáy vì nguy cơ tái phát và di căn hạch, di căn nội tạng, đồng thời chiếm đa số các ca tử vong hàng năm do ung thư da không phải ung thư hắc tố gây nên [2]. Trong nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ UTDBMV ngày càng tăng, lên đến 253% ở nam và 350% ở nữ trong khoảng từ năm 1979/1980 đến 1993/1994 theo nghiên cứu của Hao Wang và cộng sự tại New Hampshire USA [3].

Các yếu tố nguy cơ của UTDBMV cũng được nhiều nghiên cứu đề cập tới. Yếu tố được đề cập nhiều nhất là ánh sáng mặt trời, các tia cực tím (ultraviolet-UV). Thực tế, người ta thấy tỷ lệ gặp UTDBMV ở vùng da hở tiếp xúc ánh sáng mặt trời như mặt, mu tay, cẳng tay là rất cao chiếm trên 80%[4],[5],[6]. Các thương tổn da có từ trước như dày sừng ánh sáng, loét mạn tính, sẹo bỏng cũng làm tăng nguy cơ mắc ung thư da [2],[7]. Ngoài ra các yếu tố nguy cơ khác như vi rút gây sùi ở người (HPV), viêm nhiễm mạn tính hoặc các thương tổn mạn tính, viêm da do tia xạ, nhiễm độc một số kim loại nặng

như arsenic, cơ địa bệnh nhân trong một số bệnh da do gen như khô da sắc tố... cũng dễ mắc ung thư da nói chung và ung thư da biểu mô vảy nói riêng [2][7]. Loại da cũng góp phần làm tăng nguy cơ bị UTDBMV với tỷ lệ tăng gấp đôi ở những người có da sáng màu. Bông nắng khi còn trẻ trước 15 tuổi cũng làm tăng tỉ lệ ung thư da biểu mô vảy [8].

Điều trị UTDBMV chủ yếu hiện nay là phẫu thuật cắt bỏ khối u. Phẫu thuật hạch được chỉ định trong một số trường hợp nghi ngờ. Điều trị tia xạ và hóa chất hỗ trợ cho phẫu thuật và dự phòng tái phát, di căn. Các phương pháp khác ít dùng hơn như quang hóa trị liệu, phá hủy khối u bằng laser CO<sub>2</sub>, plasma, hoặc điều trị bằng nitơ lạnh vì giá thành đắt hoặc không kiểm soát được giới hạn thương tổn...

Ở Việt Nam cũng đã có một số nghiên cứu về ung thư da biểu mô vảy nhưng các nghiên cứu này chỉ chú trọng một vấn đề nhất định như dịch tễ học, chẩn đoán, điều trị, các yếu tố tiên lượng, di căn hạch...vv [9][10][11] mà chưa có một nghiên cứu nào nghiên cứu một cách hệ thống về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng như các yếu tố nguy cơ và điều trị bệnh ung thư da biểu mô vảy. Để đáp ứng yêu cầu này, chúng tôi thực hiện đề tài “*Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan và kết quả điều trị ung thư da tế bào vảy bằng phẫu thuật*” nhằm đạt được các mục tiêu sau:

- 1) *Khảo sát một số yếu tố liên quan ung thư da tế bào vảy.*
- 2) *Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư da tế bào vảy.*
- 3) *Đánh giá kết quả của các phương pháp điều trị ung thư da tế bào vảy bằng phẫu thuật,*

## Chương I

### TỔNG QUAN ĐỀ TÀI

#### 1.1. Cấu trúc của da

Da là cơ quan lớn nhất trong cơ thể. Ở người 70kg da nặng 5kg và rộng khoảng 2m<sup>2</sup>, dày khoảng 1.5- 4mm. Theo phân loại của Fitzpatrick, người ta chia ra 6 loại da từ 1 đến 6.

Loại da	Màu sắc	Phản ứng với làn phơi nắng
1	Trắng rất sáng, tóc đỏ hoặc vàng, mắt xanh, tàn nhang	Luôn bỏng nắng, không bao giờ rám da
2	Trắng sáng, tóc vàng hoặc đỏ, mắt xanh, hạt dẻ	Thường bỏng nắng, khó rám da
3	Trắng thường, tóc, mắt màu bất kỳ	Đôi khi bỏng nắng nhẹ, rám da trung bình
4	Nâu vừa, da địa trung hải	Hiếm khi bỏng nắng, dễ rám da
5	Nâu sẫm, da trung đông	Rất hiếm khi bỏng nắng, rất dễ rám da
6	Đen	Không bao giờ bỏng nắng, rất dễ rám da

Việc phân loại này giúp cho các nhà lâm sàng tiên lượng được một phần các yếu tố nguy cơ biến chứng khi điều trị cũng như nguy cơ mắc các bệnh da khác nhau. Trong đó, những người da trắng (loại da 1,2) có nguy cơ bị ung thư da cao hơn so với người da màu[12]. Người Việt Nam thường có loại da 3, 4, người dân châu Âu thường là loại da 1,2, người Ấn Độ loại da 5 và người châu Phi ở loại da 6.

Về cấu trúc vi thể, da được phân chia thành 3 lớp thượng bì (Epidermis), trung bì (Dermis), hạ bì (Sub cutaneous). Phân cách giữa thượng bì và trung bì là màng đáy (Epidermal- Dermal- Junction) [13].

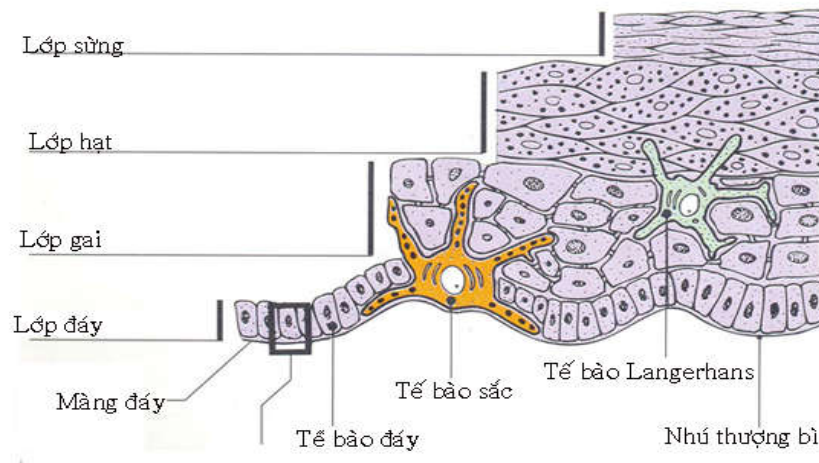
##### 1.1.1. Thượng bì:

Thượng bì là lớp ngoài cùng của da với 4 lớp tế bào luôn đổi mới một chu kỳ 28 ngày. Lớp mỏng nhất khoảng 0.05mm ở mi mắt và dày nhất là 0.1mm ở lòng bàn tay, bàn chân.

Các tế bào ở thượng bì bao gồm các tế bào thường trú chủ yếu là các tế bào biểu mô sừng (keratinocyte) chiếm 80% với 3 dòng tế bào khác nhau gồm holoclones có tiềm năng biệt hóa lớn nhất, chiếm hơn 5% số tế bào, paraclones có vòng đời nhân lên ngắn khoảng 15 thế hệ, sau 15 thế hệ tế bào không phát triển và biệt hóa kết thúc, và meroclones dòng tế bào chuyển giao giữa holoclone và paraclone. Ngoài ra, ở thượng bì còn có tế bào hắc tố, tế bào Langerhans, tế bào Merkel... Các tế bào di trú tạm thời vào thượng bì thường thừa thớt gồm tế bào lympho, bạch cầu đa nhân trung tính.

### ***Các lớp của thượng bì***

**Lớp đáy** hay còn gọi là lớp cơ bản (basal cells), lớp sinh sản nằm sâu nhất với một hàng các tế bào luôn đổi mới, có hình khối vuông hoặc trụ nằm sát ngay trên màng đáy, nhân hình bầu dục nằm chính giữa, nguyên sinh chất ưa kiềm. Các tế bào đáy liên kết với nhau bởi cầu nối gian bào (Desmosome), và với màng đáy bằng nửa cầu nối gian bào (hemidesmosome).

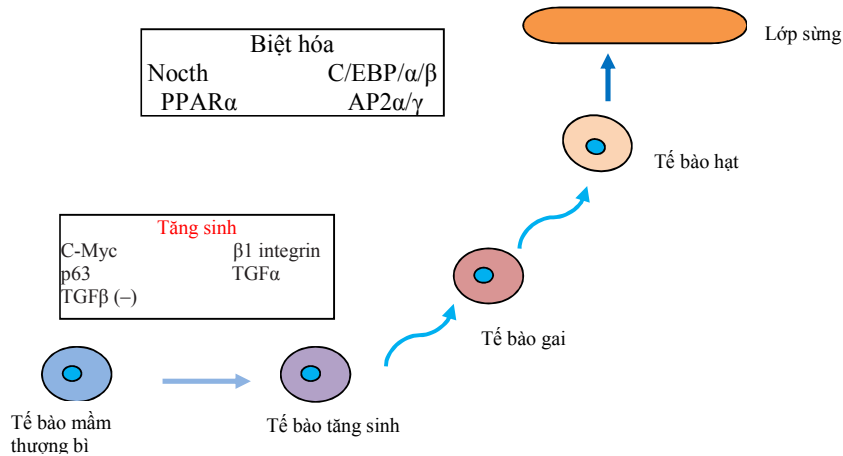


**Hình 1.1. Các lớp của thượng bì**

Các tế bào lớp đáy gồm 2 dòng tế bào sừng: tế bào sừng gốc có nguồn gốc từ dòng holoclone có rất nhiều p63 và tế bào sừng khuếch đại thoáng qua (transient amplifying/TA) có nguồn gốc từ dòng paraclone, không chứa p63 [13],[14],[15].

Các tế bào gốc tăng sinh và biệt hóa qua 2 đường: Phân chia đối xứng với 3 bước liên quan đến tế bào TA, những tế bào TA sẽ phân chia khoảng 4-5

lần trước khi rời khỏi lớp đáy để trở thành tế bào gai và phân chia không đối xứng với 2 bước không liên quan đến TA do giảm dấu ấn  $\beta 1$  integrin, tăng biểu hiện của tín hiệu Notch.

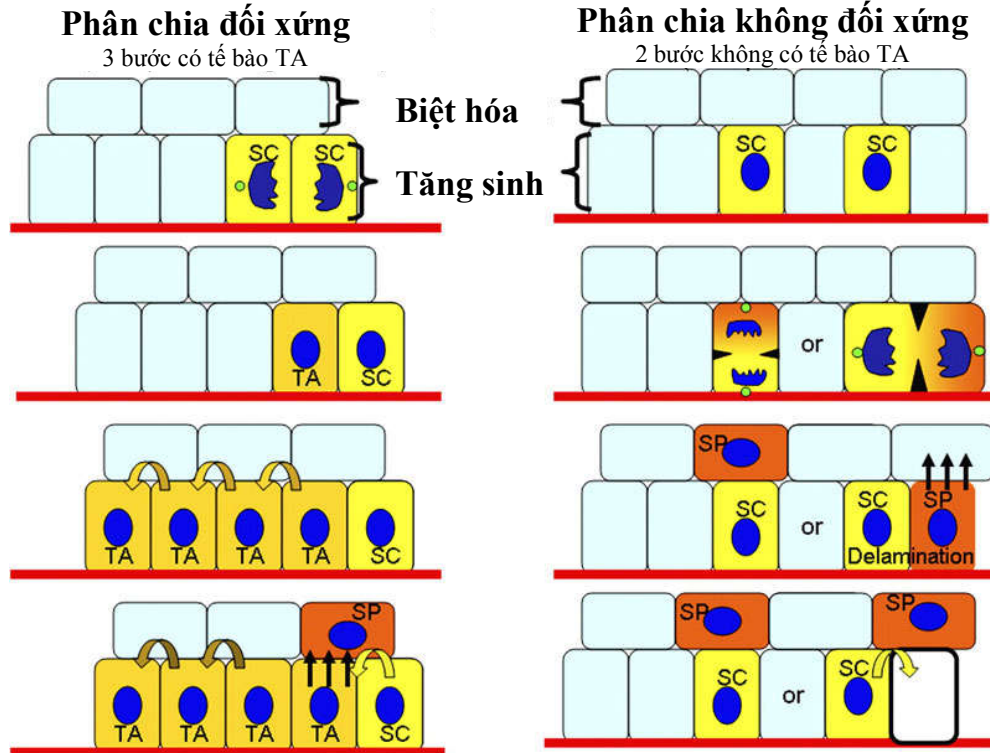


**Hình 1.2. Sự tăng sinh và biệt hóa của tế bào gốc thượng bì [13]**

Trong quá trình tăng sinh và biệt hóa có vai trò quan trọng của p63, thành viên trong nhóm gen tiền ung thư, nhưng cơ chế chưa rõ ràng. Sự tăng sinh có thể tăng lên khi có các yếu tố kích thích phân bào như quá trình làm lành vết thương, yếu tố gây ung thư hoặc sự biến đổi trong cơ chế điều hòa bình thường [13],[16],[17],[18],[19].

**Lớp gai (stratum spinosum)** còn gọi là lớp tế bào vảy hay lớp Malpighi. Tùy từng vùng da của cơ thể mà lớp tế bào gai có từ 5-20 hàng tế bào lớn hình đa diện do các tế bào đáy di chuyển dần lên mà thành. Càng lên phía trên các tế bào càng dẹt dần có nguyên sinh chất bắt màu toan, và nhân hình bầu dục có hốc sáng. Các tế bào gai có khả năng sinh sản, gián phân góp phần làm đổi mới thượng bì. Trong lớp tế bào gai còn có các tế bào Langerhans có chức phận miễn dịch. Các tế bào gai nằm sát nhau, nối với nhau bằng cầu nối gian bào (desmosome). Ở mức siêu hiển vi, các cầu nối thực chất là những chồi bào tương của các tế bào nằm cạnh nhau được liên kết với nhau bởi các thể liên kết làm cho thượng bì vững chắc, và da không bị ngấm nước từ môi trường bên ngoài vào cơ thể cũng như không bị thoát nước từ cơ thể ra ngoài. Trong số các

desmosomes thì plakoglobin có vai trò quan trọng trong việc kết dính tế bào và tín hiệu tế bào liên quan đến ức chế hình thành khối u và di căn [13],[20].



**Hình 1.3: Biệt hóa và tăng sinh của tế bào gốc thượng bì [13]**

(SC: stem cell, TA: transit-amplifying cells. SP: spinous layer cell)

Vai trò chính xác của plakoglobin trong sinh khối u và di căn không rõ ràng nhưng nhiều bằng chứng gần đây gợi ý rằng nó có thể điều hòa biểu hiện gen, tăng sinh tế bào, chết theo chương trình, xâm lấn và di cư, đặc biệt có vai trò quan trọng trong điều hòa sự kết dính tế bào, khả năng truyền tín hiệu trong điều hòa sinh khối u và di căn. Người ta thấy trong thương tổn khối u thì nồng độ plakoglobin là thấp hoặc không thấy và giảm biểu hiện Plakoglobin liên quan quá trình làm tăng hình thành khối u, tăng kích thước và di căn khối u. Plakoglobin có mặt sẽ làm tăng biểu hiện của yếu tố ức chế di căn Nm23 – H1, H2 cũng như tương tác với yếu tố phiên mã p53 và điều hòa biểu hiện một số gen đích của p53. Plakoglobin được coi như là chìa khóa trong sự hình thành khối u và di căn và có thể được coi như là điều trị đích trong tương lai [21].

Ngoài ra, các lớp lên dần ra ngoài gồm: lớp hạt, lớp sáng (chỉ có ở gan bàn chân, gan bàn tay), lớp sừng.

### **1.1.2. Màng đáy: [13],[20],[22]**

Màng đáy là màng liên kết giữa thượng bì bởi hemidesmosomes và trung bì bởi các sợi néo và được chia thành 2 lớp riêng biệt: lớp màng trong (lamina lucida) và màng đục (lamina densa).

### **1.1.3. Trung bì: [13],[20]**

Trung bì nằm dưới thượng bì và là vùng dày nhất của da gồm trung bì nông và trung bì sâu. Trung bì là nơi chứa các mạch máu nuôi dưỡng và hệ thống sợi chun và collagen làm săn chắc da [20]. Các tế bào ở trung bì gồm nguyên bào sợi, dưỡng bào, đại thực bào, lympho bào...

### **1.1.4. Hạ bì:**

Là mô mỡ liên kết thưa, lỏng lẻo nối da với các cơ quan bên dưới giúp da trượt được trên các cấu trúc nằm ở dưới và có chức năng điều nhiệt.

### **1.1.5. Hệ thống thần kinh và mạch máu của da [7]**

Da được cung cấp máu bởi các nhánh thuộc động mạch cơ da ở dưới da tạo thành hệ mạch máu lớn ở dưới da làm nhiệm vụ nuôi dưỡng.

Thần kinh ở da được tạo thành từ đám rối ở hạ bì, sau đó phân nhánh chạy thẳng góc tới các đầu nhú bì rồi tận cùng ở lớp hạt gồm thần kinh não tủy có vỏ myelin, đi riêng lẻ và thần kinh giao cảm không có vỏ myelin chạy trong các bao mạch máu.

### **1.1.6. Các thành phần phụ của da [7]**

Bao gồm tuyến mồ hôi làm nhiệm vụ điều hòa thân nhiệt với số lượng khác nhau tùy vùng cơ thể. Đơn vị nang lông-tuyến bã bao gồm một nang lông và tuyến bã có ở khắp nơi trên cơ thể trừ lòng bàn tay, bàn chân. Móng là một tấm sừng mỏng dày khoảng 0.3-0.75 mm nằm gọn trong một rãnh ở mặt mu đầu ngón có tác dụng bảo vệ.

## **1.2. Ung thư biểu mô vảy:**

### **1.2.1. Tình hình ung thư biểu mô vảy**

Ung thư da biểu mô vảy (UTDBMV) là loại ung thư da thâm nhiễm tiên phát xuất phát từ tế bào sừng của da hay niêm mạc, thường xuất hiện trên một thương tổn tiền ung thư trước đó. Nếu phát hiện muộn UTDBMV có thể di căn hạch hay nội tạng.

UTDBMV được biết đến lần đầu tiên vào năm 1775 khi bác sỹ người Anh, Percival Pott, nhận ra bồ hóng có thể gây ung thư da bìu ở thợ nạo ống khói. Năm 1828 bác sỹ Pháp, Jean Nicholas Marjolin, lần đầu mô tả một UTDBMV xuất hiện trên sẹo chấn thương và sẹo bỏng và được gọi là loét Marjolin [2].

Trên thế giới UTDBMV hay gặp ở những người da trắng với tỷ lệ mới mắc ở Pháp là 30/100.000 dân. Tỷ lệ UTDBMV ngày càng tăng như ở New Mexico tỷ lệ tăng gấp đôi trong vòng 20 năm [23], ở Thụy Điển tỷ lệ UTDBMV tăng lên ở nam là 42% và ở nữ là 146% trong giai đoạn 1961-1995 [4], ở Úc tăng 50% với tỉ lệ mới mắc từ 166/100.000 dân lên 250/100.000 dân trong thời gian 5 năm[5]. Còn tại Slovakia, tỷ lệ tăng lên của UTDBMV ở tay là 12% với nam và 12.5% với nữ [24]. UTDBMV ít gặp hơn ở những người có loại da IV-V theo phân loại của Fitzpatrick như người châu Á với tỷ lệ 7,4/100.000 dân theo nghiên cứu tại Singapore năm 2006 [25].

Các yếu tố nguy cơ chủ yếu là ánh sáng mặt trời, đặc biệt là khi bệnh nhân phơi nắng trong thời gian nhiều năm. Do đó, tỷ lệ UTDBMV ngày càng tăng lên ở những người cao tuổi [2] với tuổi trung bình của UTDBMV da là 76 tuổi [26].

Trong một số nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho thấy tỷ lệ UTDBMV chiếm trên 20% của các ung thư da [9],[27]. Tỷ lệ UTDBMV tại bệnh viện U bướu Hà Nội từ năm 2001 đến năm 2005 là 27,78% trong các ung thư da đến điều trị [27]. Tại Bệnh viện U bướu thành phố Hồ Chí Minh trong 633 trường hợp ung thư da đến khám và điều trị từ năm 1994 đến 1999 tỷ lệ UTDBMV là 24% [9]. Tại Bệnh viện Da liễu Trung ương theo số liệu có được trên phần mềm thấy số lượng bệnh nhân ung thư da tại năm 2009 gấp đôi so với 2007.



Thực tế cho thấy ở Việt Nam có nhiều trường hợp mắc ung thư da, đặc biệt là nông dân, những người tiếp xúc ánh sáng mặt trời nhiều. Nhưng do hạn chế hiểu biết về bệnh nên nhiều bệnh nhân mắc bệnh ung thư da đã không đến khám hoặc đến quá muộn khi tổ chức ung thư đã phá hủy tại chỗ nhiều làm khó khăn trong điều trị và tăng nguy cơ di căn.

### **1.2.2. Biểu hiện lâm sàng:**[2],[7],[26]

UTDBMV điển hình có những thương tổn cơ bản là các sẩn hoặc mảng nổi cao, chắc, màu hồng đến màu đỏ, có thể loét hoặc đóng vảy, thường xuất hiện trên một thương tổn tiền ung thư trước đó và hay gặp ở vùng da hở. Nếu phát hiện muộn UTDBMV có thể di căn hạch hay nội tạng.

Bệnh thường biểu hiện rất đa dạng với 2 dạng chính là ung thư da biểu mô vảy tại chỗ (SCC in-situ) với thương tổn chỉ giới hạn ở thượng bì, ít khi di căn hạch hay nội tạng và ung thư da biểu mô vảy xâm nhập (invasive SCC) xâm lấn qua lớp thượng bì và có thể di căn hạch, nội tạng.

Ung thư biểu mô vảy xâm nhập liên quan đến mức độ biệt hóa tế bào với độ biệt hóa theo Broder từ độ 1 đến độ 4 tùy thuộc vào tỷ lệ số tế bào biệt hóa, sừng hóa [2],[7]. Tỷ lệ di căn phụ thuộc nhiều vào độ sâu xâm lấn, xâm lấn thần kinh mạch máu và độ biệt hóa tế bào [2],[7].

Về tiên lượng người ta có thể chia ra làm 4 nhóm: nhóm nguy cơ thấp với tỷ lệ di căn dưới 2%, nhóm nguy cơ vừa tỷ lệ di căn từ 3-10%, nhóm nguy cơ cao tỷ lệ di căn trên 10% và nhóm nguy cơ không xác định [28],[29],[30], [31].

#### **1.2.2.1. UTDBMV thông thường:** [2],[7]

Đây là thể bệnh hay gặp nhất trong UTDBMV xâm nhập với tỷ lệ khoảng trên 60% các trường hợp. Thương tổn ung thư thường xuất hiện trên các tổn thương tiền ung thư như dày sừng ánh sáng, vết loét mạn tính hoặc sẹo bỏng...

Thương tổn cơ bản là các sẩn hoặc mảng nổi cao, chắc, màu hồng đến màu đỏ, có thể loét hoặc đóng vảy, thường gặp ở vùng da hở như đầu, mặt, cổ và đầu xa của chi, nhưng có thể gặp ở bất kỳ vị trí nào trong cơ thể hoặc ở vùng

da không tiếp xúc ánh sáng mặt trời như trong thể de novo UTDBMV. Bệnh thường gặp ở nam giới trung niên hoặc người già [2],[7],[28].

Hình ảnh mô bệnh học biểu hiện tăng sinh ác tính các tế bào sừng thành các trụ kéo từ thượng bì hoặc các đảo xâm nhập sâu vào trung bì hoặc sâu hơn. Các tế bào ác tính có nhân đa hình thái bất màu toan, có thể rõ các cầu nối liên tế bào nếu biệt hóa tốt hay không rõ cầu nối liên tế bào, tỷ lệ nhân/bào tương tăng, có những tế bào u hoại tử trong sự biệt hóa vừa đến kém. [2],[7],[28],[29],[30], [31],[32]. Nếu phát hiện mụn UTDBMV có thể di căn hạch hay nội tạng.

UTDBMV thông thường có ở nhiều vị trí như chi dưới (loét Marjolin), ở môi, sinh dục hay quanh móng.

Loét Marjolin là UTDBMV thường gặp với thương tổn cơ bản là mảng cứng, nổi cao, loét xảy ra trên một thương tổn sẹo hoặc loét mạn tính trước đó, thường ở chi dưới [7].

Những thương tổn UTDBMV cũng có thể phát triển trên vùng da lành gọi là de novo UTDBMV, hay gặp ở người da trắng, người suy giảm miễn dịch hay ghép tạng. Thương tổn cơ bản là nốt hay mảng đỏ cứng, có thể loét hoặc không, có vẩy tiết, kích thước thương tổn trên 1cm có thể đến 5cm đường kính. Bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao với tỷ lệ di căn khoảng 8-14%. [29],[32],[33],[34].

UTDBMV ở môi gặp trong 90% các ung thư ở môi, gần 10% ung thư da và 1,7% ung thư đường tiêu hóa và hô hấp trên. Biểu hiện là sần, nốt đỏ, dày cứng, có thể có u chồi, thường ở môi dưới, trên một viêm môi ánh sáng hoặc bạch sản ở người hút thuốc lá, thuốc lào, hay ăn trầu trước đó. Thương tổn trên 2cm thường có tỷ lệ tái phát và di căn cao. Do đó, đứng trước bệnh nhân có thương tổn môi đặc biệt là thương tổn sùi, có tiền sử hút thuốc, ăn trầu cần khám kỹ và làm sinh thiết để loại trừ UTDBMV [28],[35],[36].

UTDBMV sinh dục-hậu môn thường là mảng loét sùi, cứng, nụ chồi dễ chảy máu. Ở nữ, chiếm khoảng 3-5% ung thư sinh dục với vị trí hay gặp là ở

âm hộ xảy ra trên các thương tổn Bowen, bạch sản, lichen xơ teo. Bệnh hay gặp ở người trên 70 tuổi và liên quan đến HPV16 [2],[37]. Ở nam giới thường gặp ở bìu, liên quan đến nghề nghiệp như thợ nạo ống khói, thợ luyện kim. Bệnh tiên lượng xấu với tỷ lệ sống 5 năm là 40-50%[37].

UTDBMV quanh móng dễ nhầm với hạt com, thường chỉ chẩn đoán ra khi có sinh thiết và thường liên quan đến sự có mặt của HPV 16 [38],[39].

#### 1.2.2.2. *Thể sùi (Verrucous squamous cell carcinoma):* [7],[28],[41]

Thể sùi là một UTDBMV xâm lấn có độ ác tính thấp, phát triển chậm, di căn ít và đôi khi khó chẩn đoán dễ bỏ qua. Do vậy, cần sinh thiết nhiều lần và cắt sâu vào thương tổn. Ung thư thường xuất hiện sau một thương tổn da mạn tính và hay gặp ở nam giới, da trắng.

Thương tổn cơ bản là tổ chức sùi giống như súp lơ ở miệng, chân, sinh dục... Ở niêm mạc miệng gọi là u Ackerman với biểu hiện ở giai đoạn sớm có thể chỉ là các mảng trắng, đục trên nền đỏ, muộn hơn là tổ chức sùi, có thể xâm lấn xương hàm, di căn thường hạn chế ở hạch vùng. Ở lòng bàn chân, tay gọi là epithelioma cuniculatum, gặp ở các đốt bàn đầu tiên, gót, mu chân ... với thương tổn lúc đầu giống hạt com phát triển chậm, sau sùi, loét, có đường dò chảy dịch, có thể thâm nhiễm sâu, ít khi di căn. Ở sinh dục gọi là u Buschke–Loewenstein.

HPV và hóa chất sinh ung thư như thuốc lá có thể có vai trò trong sự phát triển của UTDBMV này. Vai trò của HPV trong thể sùi này chưa rõ ràng. Trong một số trường hợp, người ta thấy có sự xuất hiện của HPV 6,11,16,18 ở thương tổn UTDBMV sùi ở bàn chân, hay HPV 11 ở thương tổn sùi ở miệng. Vì thế, cần phải có những nghiên cứu sâu thêm để xác định rõ vai trò này.

#### 1.2.2.3. *Ung thư biểu mô vảy xâm nhập thể Bowen:*

Đây là thể lâm sàng hiếm gặp với hình ảnh lâm sàng không rõ ràng. Thương tổn thường phát triển nhanh, loét, trên nền một thương tổn Bowen. Vị trí thường gặp ở đầu mặt cổ và chi [7],[29]. Khoảng 3-5% thương tổn Bowen không điều

trị sẽ phát triển thành UTDBMV xâm nhập. Tỷ lệ di căn có thể đến 13% và trong số này khoảng 10% tử vong [40].

#### 1.2.2.4. *Keratoacanthoma (KA)* [2],[7],[29],[41]

Bệnh thường gặp với sự phát triển nhanh của khối u với nút sừng ở trung tâm. Thương tổn cơ bản là sẩn/nốt hình vòm màu hồng đỏ, phát triển nhanh 1-2 tháng. Thường thì các thương tổn thuyên giảm giảm tự nhiên sau 3-6 tháng để lại một sẹo lõm, nhưng đôi khi cũng có thể di căn và phá hủy tổ chức tại chỗ. Bệnh xuất hiện với các thể khổng lồ có kích thước trên 3 cm đường kính, thể ly tâm bờ (*KA centrifugum marginatum*) liên tục phát triển ra ngoại vi và lành ở trung tâm, không thoái lui hoàn toàn, thể dưới móng (*subungual KAs*) thương tổn phát triển nhanh, phá hủy tổ chức, không thoái lui, thể nhiều thương tổn (*multiple KAs*).

Biểu hiện mô bệnh học là UTDBMV biệt hóa tốt tiến triển qua ba giai đoạn tăng sinh – trưởng thành – thoái lui. Các tế bào tăng sinh thành các cột hoặc dải từ lớp gai xâm nhập sâu xuống phía dưới, ở trung tâm thương tổn đẩy các chất sừng như miệng núi lửa, hỗn hợp các tế bào viêm xâm nhập xung quanh thương tổn ở các mức độ khác nhau. Ở giai đoạn tăng sinh sẽ thấy hình ảnh của UTDBMV ít biệt hóa với những tế bào sừng không điển hình, phân bào nhiều. Ở giai đoạn trưởng thành là những tế bào biệt hóa tốt với bào tương bắt màu hồng nhạt giàu chất sừng. Giai đoạn thoái lui là xâm nhập dày đặc các tế bào viêm đơn nhân dạng lichen với các mô bào đa nhân, tăng tổ chức xơ.

#### 1.2.2.5. *Bệnh Bowen* [2],[41]

Bệnh Bowen là một UTDBMV tại chỗ có loạn sản ở toàn bộ thượng bì, được mô tả lần đầu tiên năm 1912 bởi John Bowen. Bệnh gặp nhiều ở người da trắng, tỷ lệ nữ thường nhỉnh hơn một ít. Thương tổn cơ bản là dát đỏ, trên có vẩy, ranh giới rõ, ở vùng da hở như đầu, cổ, nhưng cũng có thể xuất hiện ở cả ở những vùng da không tiếp xúc ánh sáng mặt trời như niêm mạc miệng và hậu môn, sinh dục (hồng sản Queyrat và sẩn dạng Bowen)... Bệnh thường không

có triệu chứng cơ năng gì nên thường dễ bỏ qua và chẩn đoán muộn. Số lượng thương tổn thường đơn độc, hoặc nhiều trong trường hợp nhiễm asen.

Hồng sản Queyrat thường xuất hiện trên các tuyến của thân dương vật với biểu hiện là mảng đỏ cứng có vảy, có thể loét, chảy máu, kích thước thường là 10-15 mm đường kính. Sẩn dạng Bowen là sẩn màu đỏ, hơi nổi cao có thể có vảy, hay gặp ở sinh dục trên người trẻ tuổi, thường liên quan đến HPV.

Mô bệnh học có tăng á sừng, các tế bào sừng không điển hình với nhân dãn rộng, tăng nhiễm sắc và đa hình thái. Bệnh có thể tự khỏi, hay tiến triển thành thể xâm nhập trong khoảng 3-20%.

### **1.2.3. Di căn:**

Theo y văn tỷ lệ di căn hạch ở UTDBMV là không cao khoảng 0.5-6% [2]. Tuy nhiên trong một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ di căn hạch thường khác nhau ở các vị trí như bìu, hậu môn, tai, môi, và mu tay thường có nguy cơ di căn hạch cao hơn các vùng khác, có thể đến 60% [2],[10],[11].

Ngoài vị trí, có những yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ di căn như thương tổn da có trước (sẹo bỏng, sẹo tia xạ, loét mạn tính) thường cho tỉ lệ di căn cao hơn, kích thước thương tổn lớn hơn 2 cm đường kính cho tỷ lệ tái phát gấp 2 lần và tỷ lệ di căn gấp 3 lần, suy giảm miễn dịch (ghép tạng) tỷ lệ di căn có thể cao đến 5-7% [48].

Di căn nội tạng cũng không cao với hai cơ quan di căn nhiều là phổi (21%) và xương (18%). Khi di căn thì tiên lượng xấu hơn với khoảng 56% sống sau 1 năm [48],[49].

### **1.2.4. Phân loại TNM của AJCC (American Joint Committee on cancer) [50]**

Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo TNM có ý nghĩa rất quan trọng trong phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh đặc biệt là thời gian sống 5 năm. Trường hợp có nhiều khối u thì phân loại sẽ tính theo khối u có T cao nhất. Phân loại chia ra 5 giai đoạn, trong đó giai đoạn 0 là giai đoạn chỉ có thương tổn tại chỗ, chưa qua thượng bì, giai đoạn III, IV là giai đoạn có di căn.

<b>T (Tumor): Khối u</b>	<b>N (Lymph node): Hạch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tx: khối u tiên phát không đánh giá được</li> <li>• T0: không có bằng chứng về khối u tiên phát</li> <li>• Tis: ung thư tại chỗ</li> <li>• T1: Kích thước (đường kính lớn nhất) u nhỏ hơn 2 cm</li> <li>• T2: Kích thước u từ 2 – 5cm</li> <li>• T3: Kích thước u lớn hơn 5 cm</li> <li>• T4: Xâm lấn sâu vào sụn, cơ, xương</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nx: hạch vùng không thể đánh giá được</li> <li>• N0: không có di căn hạch vùng</li> <li>• N1: di căn hạch vùng</li> </ul>
	<b>M (Distant metastases): Di căn xa</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mx : Di căn xa không thể đánh giá được</li> <li>• M0: Không di căn xa</li> <li>• M1: Di căn xa</li> </ul>

Giai đoạn 0: Tis N0 M0

Giai đoạn I: T1, N0, M0

Giai đoạn II: T2/T3, N0, M0

Giai đoạn III: T4, N0, M0 hoặc T bất kỳ, N1, M0

Giai đoạn IV : T bất kỳ, N bất kỳ, M1

### **1.2.5. Mô bệnh học:**[2],[7],[41]

Xét nghiệm mô bệnh học bằng nhuộm Hematoxyline – Eosine giúp khẳng định chẩn đoán với sự xuất hiện của các tế bào sừng ác tính, nhân nhân chia, nhân quái, mất phân cực, có dây sừng và á sừng, có thể xâm nhập sâu xuống trung bì, xâm nhập thần kinh, mạch máu, xâm nhập các tế bào viêm. Có thể có sừng hóa ở trung tâm và tạo thành các nút sừng. Tùy vào độ biệt hóa của các tế bào mà phân ra thể biệt hóa tốt, thể biệt hóa vừa và thể biệt hóa kém. Một vài nghiên cứu cho thấy sự xâm nhập các tế bào viêm cũng có vai trò trong tiên lượng nguy cơ di căn và tái phát. Sự có mặt của tế bào lympho làm giảm nguy cơ di căn và tăng tỷ lệ sống trong khi sự có mặt của bạch cầu ái toan và tương bào lại làm tăng nguy cơ di căn [51],[52]. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu thấy rằng sự khác biệt về tỷ lệ sống sau 5 năm của những bệnh nhân có thâm

nhiễm bạch cầu lympho không có ý nghĩa thống kê [53]. Như vậy, về vai trò của các tế bào viêm trong UTDBMV cần có những nghiên cứu lớn và sâu hơn.

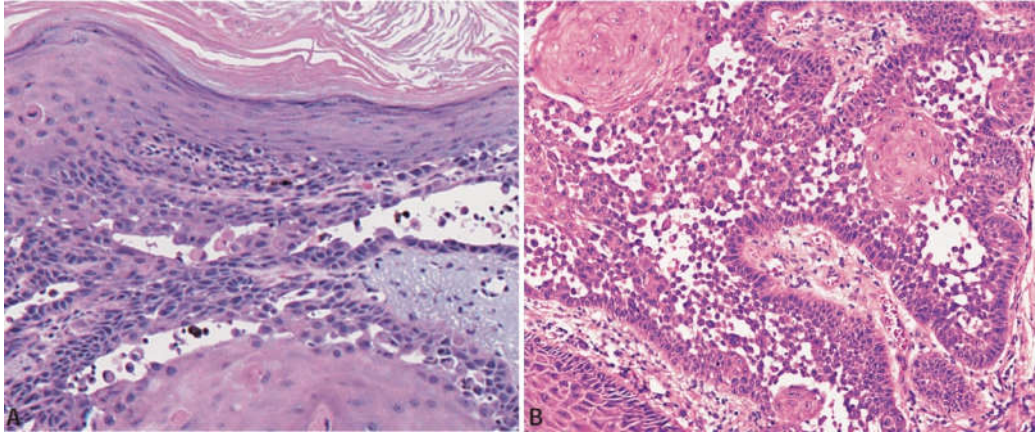
Những biểu hiện mô bệnh học còn có giá trị tiên lượng mức độ di căn, lựa chọn phương án điều trị với 3 yếu tố:

- Mức độ biệt hóa tế bào (theo Broder năm 1932)[2]
  - Độ 1: > 75% tế bào biệt hóa, sừng hóa
  - Độ 2: 50-75% tế bào biệt hóa
  - Độ 3: 25-50% tế bào biệt hóa
  - Độ 4: < 25% tế bào biệt hóa, các tế bào không điển hình mất cầu nối liên tế bào.
- Độ sâu của xâm nhập tế bào ung thư,
- Sự thâm nhiễm xung quanh thần kinh.

Trong hình ảnh mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy xâm lấn theo phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO) còn có các thể hiếm gặp như sau [54]: Thể ly gai (Acantholytic squamous cell carcinoma ) hay thể giả tuyến (Adenoid squamous cell carcinoma), thể tế bào sáng (clear cell carcinoma), thể tế bào hình thoi (Spindle cell SCC), thể tế bào hình nhẫn (Signet-ring cell SCC), thể hỗn hợp (basaloid- basosquamous cell carcinoma), thể sùi (verrucous carcinoma) và thể keratoacanthoma.

#### *1.2.5.1. Thể ly gai (Acantholytic SCC - ICD-O code 8075/3)[54]*

Thể ly gai hay còn gọi là thể giả tuyến (Adenoid squamous cell carcinoma hoặc pseudoglandular squamous cell carcinoma) là thể mô bệnh học hiếm gặp chiếm khoảng 2-4% trong các UTDBMV. Đặc điểm lâm sàng tương ứng với các UTDBMV xâm lấn thông thường với thương tổn sần, mảng cổ thể có loét ở vùng da hở. Đặc điểm mô bệnh học là các tế bào khối u ly gai đứng rời rạc mất cầu nối. Các tế bào này tập trung xâm lấn xuống nang lông tạo thành hình ảnh giả tuyến hoặc tạo hình ảnh giả mạch máu.

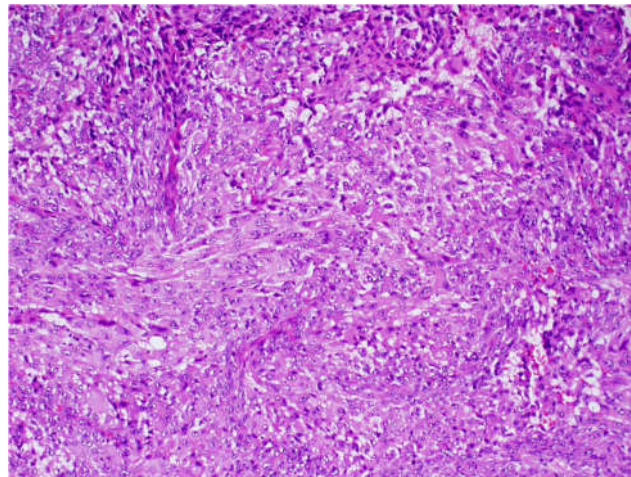


**Ảnh 1.1. UTDBMV thể ly gai [54]**

**1.2.5.2. UTDBMV xâm nhập thể tế bào hình thoi (Spindle-cell squamous cell carcinoma ICD-O code 8074/3)**

Trên lâm sàng là những thương tổn UTDBMV thông thường nhưng gặp ở những vùng thương tổn do tia xạ, hoặc ở những người ghép tạng. Tỷ lệ tái phát và di căn cao 25%, đặc biệt khi xuất hiện trên một thương tổn do tia xạ [7],[28],[41].

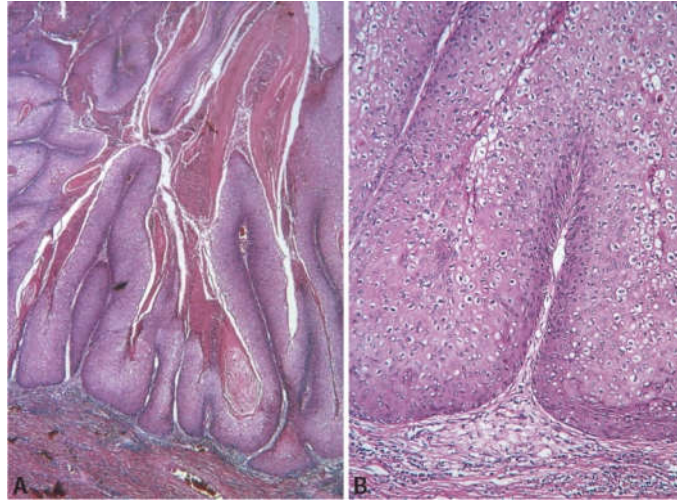
Mô bệnh học biểu hiện xâm lấn dày đặc các tế bào thượng bì không điển hình, hình thoi đứng riêng lẻ có thể không hoặc có liên kết với lớp thượng bì, không tập trung, xâm lấn xuống cả trung bì, chất nền. Các tế bào khổng lồ đa hình thái, nhân chia, thâm nhiễm sâu có thể đến xương, thường xâm lấn thần kinh [2],[45],[46],[54].



**Ảnh 1.2. UTDBMV thể tế bào hình thoi (Nguồn Dr. Yu-Hung Wu)**



1.2.5.3. *UTDBMV thể sùi (Verrucous squamous cell carcinoma ICD-O code 8051/3)*

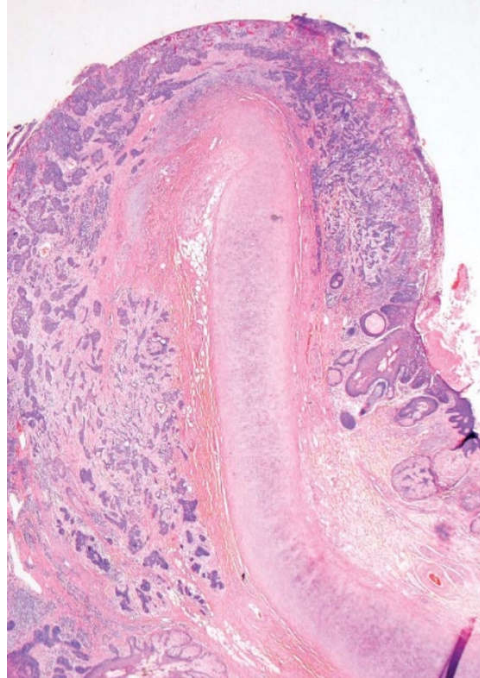


**Ảnh 1.3. UTDBMV thể sùi [54]**

Thể sùi gặp trong khoảng 4-12% ung thư khoang miệng, biểu hiện lâm sàng của UTDBMV thể sùi với những tên gọi khác nhau tùy vị trí [7],[28],[41]. Mô bệnh học với các tế bào u biệt hóa tốt, và nếu sinh thiết thương tổn nhỏ và nông đôi khi không thấy thương tổn ung thư và rất khó xác định tổn thương ung thư. Sự có mặt của các bạch cầu trung tính với các mảnh sừng trong trường hợp này có thể giúp chẩn đoán. Do vậy với thể này cần phải sinh thiết sâu và nhiều lần [54].

1.2.5.4. *UTDBMV xâm lấn thể tuyến (adenosquamous carcinoma/mã ICD 8560/3)*

UTDBMV thể tuyến là thể hiếm gặp với hình ảnh mô bệnh học có các tế bào vảy dị sừng không điển hình xâm lấn thành các cột với cấu trúc tuyến xâm nhập sâu trong trung bì. Lâm sàng là UTDBMV xâm nhập hay gặp ở vùng đầu mặt cổ người già có nguy cơ tái phát và di căn cao với khoảng một nửa số bệnh nhân tử vong do bệnh [2],[29],[42][43],[54].



*Ảnh 1.4. UTDBMV thể tuyến [54]*

#### **1.2.6. Các xét nghiệm khác:**

Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh không được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán hoặc xác định giai đoạn bệnh. Nhưng sẽ giúp ích xác định hạch trong trường hợp nguy cơ cao mà không sờ thấy hạch trên lâm sàng.

Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh bao gồm: siêu âm, X quang, CT scan, cộng hưởng từ (MRI), và chụp PET/CT sẽ giúp khẳng định âm tính trong di căn hạch khi không thấy hạch trên lâm sàng. Đồng thời từ đó giúp có được kế hoạch phẫu thuật tối ưu. Việc cho chỉ định của từng loại chẩn đoán hình ảnh cũng phụ thuộc vào từng bác sĩ [55].

Xquang cũng có thể phát hiện các thương tổn nghi ngờ di căn ở phổi khi phát hiện thấy các đám mờ ở phổi. Khi nghi ngờ có thể chụp CT và khẳng định bằng sinh thiết thương tổn phổi. Xét nghiệm này cũng nên làm 1 năm 1 lần, và trong trường hợp nguy cơ cao nên làm 6 tháng 1 lần.

Tuy nhiên theo một số nghiên cứu cho thấy các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh sẽ không thể phát hiện được 8% hạch di căn và không đủ dữ liệu để loại trừ di căn hạch ở giai đoạn N0. Chính vì vậy có thể dùng các xét nghiệm

chẩn đoán hình ảnh 6 tháng 1 lần để theo dõi trong trường hợp UTBMV nguy cơ cao. Một số nghiên cứu cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa độ nhạy, độ đặc hiệu của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, chụp cắt lớp, cộng hưởng từ hay PET/CT. Do vậy, trong trường hợp tầm soát di căn hạch chúng ta có thể chỉ cần sử dụng siêu âm hạch vùng, nếu có bất thường chúng ta có thể chọc hạch để xác định tính chất mô bệnh học[56].

Siêu âm sẽ được khuyến cáo dùng trong theo dõi di căn hạch ở các trường hợp nguy cơ cao 6 tháng 1 lần.

### **1.2.7. Yếu tố liên quan:**

#### *1.2.7.1. Tia cực tím (UV): [57]*

Tia cực tím chiếm 45% trong phổ ánh sáng mặt trời, là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây ung thư da nói chung hay UTDBMV nói riêng. Các chùm tia cực tím được coi là nguyên nhân chủ yếu gây nên ung thư da kể cả ung thư da hắc tố và ung thư da không hắc tố, do tia có thể tác động trực tiếp hay gián tiếp lên các sợi DNA trong quá trình phân chia tế bào gây ra những đột biến gen. Có ba loại tia cực tím là UVC, UVB và UVA đều có khả năng gây ung thư ở các mức độ khác nhau.

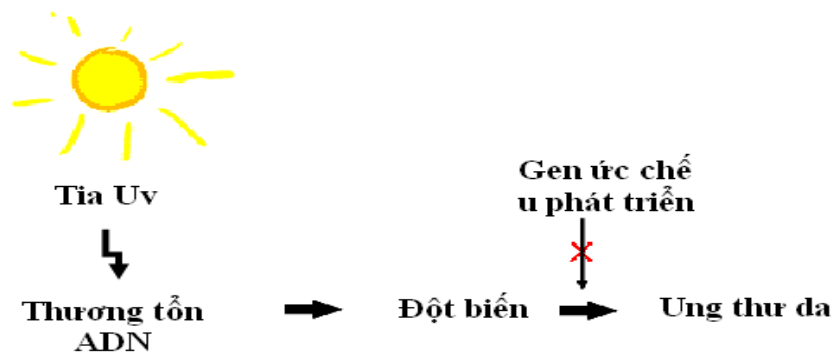
Trong đó UVC là loại tia có khả năng gây ung thư cao nhưng không thể đến bề mặt trái đất do tác dụng bảo vệ của tầng ozon xung quanh trái đất nên ở những nơi bị thủng tầng ozone như Úc tỷ lệ ung thư da tăng cao.

UVB thâm nhập nông ở lớp tế bào sừng thượng bì thường liên quan đến ung thư biểu mô tế bào vảy. UVA xâm nhập vào tận trung bì giữa và sâu gây thương tổn DNA liên quan đến ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư hắc tố, cũng như thay đổi trung bì trong lão hóa da. UVB chỉ chiếm 4-5% ánh sáng mặt trời chiếu xuống trái đất và có cường độ mạnh nhất vào khoảng 11 giờ sáng đến 1 giờ chiều. Tia UVB gây hình thành cyclobutane-pyrimidine dimers (CDPs) và pyrimidine-pyrimidone (6-4) photoproducts ((6-4)-PP) đồng thời cũng làm tăng các gốc tự do dẫn đến giảm khả năng tự bảo vệ của da chống lại

các gốc tự do sau khi tiếp xúc ánh sáng mặt trời gây tổn hại trực tiếp DNA và có thể dẫn đến ung thư da [57].

Bình thường, những tổn hại da này luôn được sửa chữa bằng nhiều cách bảo vệ tự nhiên của cơ thể như dày lớp thượng bì, thay đổi sắc tố da, cơ chế sửa chữa DNA, chết theo chương trình (apoptosis). Quá trình sửa chữa này do một số gene đảm nhiệm như gen p53, nếu các gen bị bất hoạt thì sẽ gây ung thư [58].

**Hình 1.4. Cơ chế gây ung thư của tia cực tím:**



#### 1.2.7.2. Nhiễm Human Papiloma Virus (HPV): [59],[60],[61]

HPV thuộc nhóm Papovaviridae, gồm trên 200 type đã được phát hiện chia thành 2 nhóm chính là các virus nguy cơ thấp như type 1,6,11... và type nguy cơ cao gây ung thư như 8, 16, 18, 38. Trong đó các type 36, 38 và 8 liên quan đến ung thư ở da, chủ yếu là ung thư biểu mô vảy. HPV được coi là đồng yếu tố với tia cực tím UV gây lên ung thư da. Vai trò của HPV trong các UTDBMV tại niêm mạc đã rõ ở nhiều nghiên cứu trên thế giới, nhưng vai trò đó trên các UTDBMV ở da thì còn hạn chế.

Cơ chế gây ung thư của các type HPV nguy cơ gây ung thư cao là do các protein E6, E7 của chúng ức chế hoạt động của các gen ức chế khối u. E6 ức chế gen p53, ức chế chết theo chương trình và E7 ức chế gen RB làm cho các tế bào sừng trở lên bất tử. Do vậy với sự tác động của UV các DNA sẽ bị tổn hại và vẫn được nhân lên trong chu trình tế bào làm tích lũy các tế bào bất thường và hình thành ung thư.

### 1.2.7.3. *Biến đổi gen:*

Trong cơ thể chúng ta các thay đổi DNA trong các tế bào hàng ngày đều được kiểm soát bởi hệ thống các gen để chống lại sự xuất hiện của các khối u. Các gen này có thể phân làm hai nhóm chủ đạo là nhóm gen gây ung thư có tác dụng duy trì sự toàn vẹn của bộ gen, như XP, MMR, CS, ATM, BRCA-1 và BRCA-2 và nhóm gen ức chế khối u kiểm soát tăng sinh tế bào, và điều hòa chết theo chương trình gồm gen Rb, APC và p53 [7],[62],[63]. Khi các gen gây ung thư được kích hoạt hoặc gen ức chế khối u bị bất hoạt sẽ dẫn đến ung thư. Gen p53 là một trong những gen quan trọng ức chế sự phát triển của khối u do kích hoạt các protein sửa chữa DNA, ngừng chu trình tế bào để có thời gian sửa chữa, gây chết theo chương trình nếu không sửa chữa được. Ở những bệnh nhân có gen p53 không hoạt động, thì 50% số bệnh nhân này mắc ung thư da ở tuổi 30 và 90% mắc ung thư da ở tuổi 70. Đột biến gen p53 thường thấy trong hơn 90% ung thư biểu mô vảy, và khoảng 50% ung thư biểu mô đáy. Điều này gợi ý rằng gen p53 có vai trò quan trọng trong việc giữ tế bào ở điều kiện bình thường [63]. Những bằng chứng về gen còn được chứng minh bằng tỷ lệ ung thư nói chung cũng như UTDBMV tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị ung thư da, các bệnh da do gen mà thiếu hụt sửa chữa DNA như bệnh khô da sắc tố, loạn sản thượng bì dạng hạt com, bạch tạng, ly thượng bì bọng nước, porokeratosis [62],[64].

### 1.2.7.4. *Các yếu tố khác:*

Ngoài ánh sáng mặt trời và HPV, nhiễm độc một số hóa chất gây ung thư như arsenic, hydrocarbon đa vòng thơm và thuốc lá cũng góp phần làm tăng tỷ lệ ung thư da ở những người tiếp xúc. Các tác nhân này phụ thuộc liều lượng và thời gian tiếp xúc [7]. Ở những người có nồng độ arsenic cao trong móng có nguy cơ mắc ung thư tế bào vảy cao gấp gần hai lần so với người bình thường [65]. Các hóa chất khác có nguy cơ gây ung da như chất giặt tẩy khô, sơn phản quang, hay thuốc lá, hắc ín, các chất diệt cỏ, thuốc trừ sâu, chất diệt nấm...[66].

Các thương tổn da mạn tính như sẹo bỏng cũ cũng có nguy cơ chuyển

thành ung thư biểu mô vảy [1],[7].

Suy giảm miễn dịch, đặc biệt là ở những người ghép tạng cũng là yếu tố dẫn đến tăng nguy cơ bị ung thư với thời gian xuất hiện ung thư không phải hắc tố sau ghép tạng trung bình khoảng 6,8 năm. Tiền sử ung thư da làm tăng nguy cơ với gần một nửa bệnh nhân xuất hiện ung thư da sau khoảng 1,4 năm và nguy cơ xuất hiện ung thư da cao hơn khi không có tiền sử ung thư da là 49 lần [67].

### 1.2.8. Điều trị

Điều trị bệnh sớm và đúng phương pháp là rất quan trọng, làm giảm nguy cơ di căn, giảm tỷ lệ tái phát cũng như nâng cao thời gian sống của bệnh nhân.

Hiện nay, phẫu thuật vẫn được coi là lựa chọn đầu tiên và quan trọng trong loại bỏ khối ung thư. Ngoài ra có thể có các phương pháp khác như hóa trị, xạ trị hoặc phương pháp vật lý để hỗ trợ điều trị hay dự phòng. Ở Mỹ, 90% bệnh nhân UTDBMV được điều trị khỏi với 1 phương pháp, chỉ có 10% cần thêm phương pháp điều trị hỗ trợ [7].

Trước điều trị chúng ta cần đánh giá nguy cơ tái phát và di căn nhằm giúp lựa chọn điều trị và tiên lượng bệnh [26] :

Tiêu chuẩn	Nhóm nguy cơ thấp	Nhóm nguy cơ cao
Tiền phát/tái phát	Tiền phát	Tái phát
Thâm nhiễm	Không	Thâm nhiễm sâu
Triệu chứng thần kinh bị xâm lấn	Có	Không
Tình trạng miễn dịch	Ổn định	Giảm miễn dịch
Kích thước	<10mm vùng R <sup>+</sup>	≥10mm vùng R <sup>+</sup>
	<20mm vùng R <sup>-</sup>	≥20mm vùng R <sup>-</sup>
Thâm nhiễm xung quanh thần kinh	Không	Có
Mức độ biệt hóa tế bào	Tốt (1,2)	Trung bình đến không biệt hóa (3,4)
Độ Clark	≤III	≥IV
Độ dày	≤3mm	>3mm

*Trong đó vùng nguy cơ cao ( $R^+$ ) gồm: Vùng lỗ tự nhiên, vùng viêm da do chiếu xạ, sẹo bỏng, loét viêm mạn tính. Vùng nguy cơ thấp ( $R^-$ ): Vùng còn lại.*

#### *1.2.8.1. Điều trị UTDBMV bằng phẫu thuật:*

Đây là lựa chọn số một trong điều trị UTDBMV bao gồm phẫu thuật cắt bỏ rộng khối u và phẫu thuật Mohs.

Phẫu thuật phải đảm bảo ba nguyên tắc theo thứ tự ưu tiên như sau:

- Loại bỏ hoàn toàn thương tổn ung thư
- Đảm bảo chức năng
- Đảm bảo thẩm mỹ

#### ***Phẫu thuật cắt bỏ rộng thương tổn:***

Đây là biện pháp được lựa chọn đầu tiên và hiệu quả trong điều trị UTDBMV vì tỷ lệ khỏi bệnh trong 5 năm có thể đạt được gần 92% [68].

Đây là biện pháp được chỉ định cho hầu hết các thương tổn UTDBMV ở da mà điều kiện sức khỏe cho phép phẫu thuật thực hiện. Phẫu thuật phải đảm bảo đủ rộng để lấy hết thương tổn với diện cắt theo nguyên tắc sau:

- Cách bờ thương tổn từ 4 – 6 mm với nhóm nguy cơ thấp hoặc sâu dưới 2mm và trên 6 mm đối với nhóm nguy cơ cao hoặc sâu trên 2 mm.
- Độ sâu: cần cắt bỏ đến hạ bì, chú ý tôn trọng vùng thần kinh, màng xương, sụn nếu không bị xâm lấn

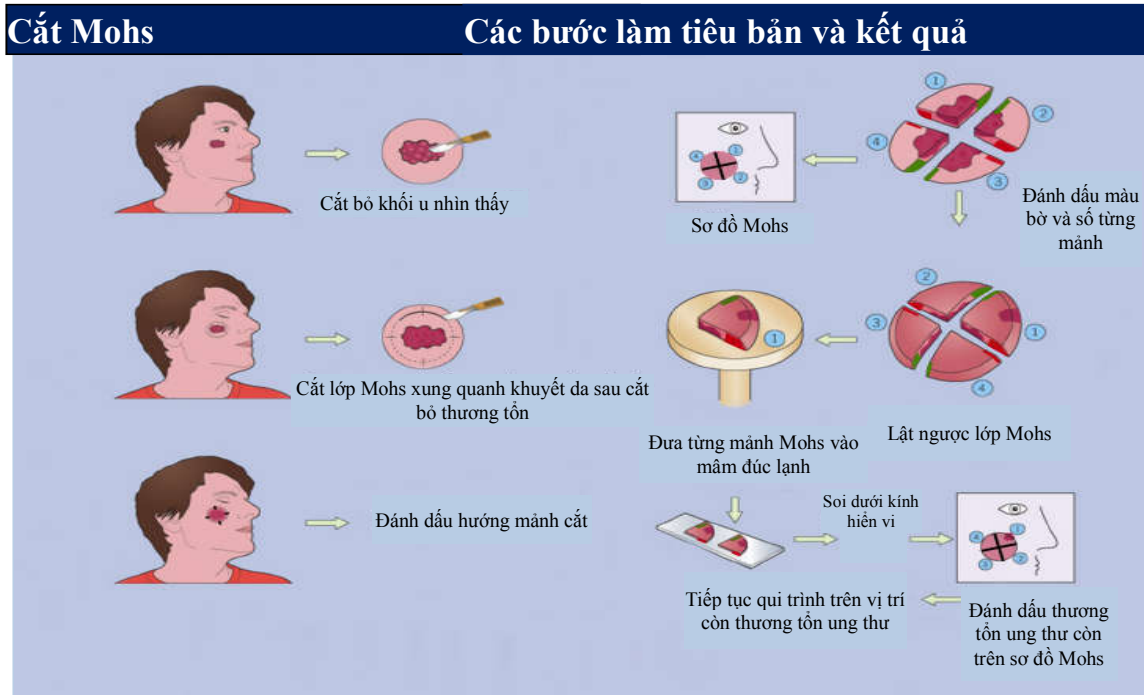
Tuy nhiên phẫu thuật thông thường sẽ có thể tạo những ổ khuyết lớn làm khó khăn cho công tác tạo hình.

#### ***Phẫu thuật Mohs:***

“**MOHS**” được dùng như một từ viết tắt của **M**icroscopically **O**riented **H**istographic **S**urgery, đồng thời cũng tưởng nhớ người sáng lập ra phương pháp này là bác sĩ Frederick E. Mohs.

Đây là một phẫu thuật cắt bỏ thương tổn từng lớp có kiểm soát mô bệnh học tức thì bao gồm cắt bỏ tổ chức ung thư theo diện cắt hình lòng chảo, sau đó kiểm tra bằng kính hiển vi quang học 100% diện cắt ở bề mặt đáy và bờ mảnh cắt để tìm ra vị trí còn ung thư. Vùng còn ung thư được phẫu thuật tiếp và lặp

lại quy trình này đến khi đạt được một mặt phẳng không còn ung thư. Điều này cho phép bảo vệ tối đa tổ chức lành và đảm bảo lấy hết thương tổn ở mức cao nhất [69]. Phẫu thuật Mohs được dùng chủ yếu cho các thương tổn ung thư không hắc tố và là biện pháp nhằm giảm tối đa tỷ lệ tái phát cho ung thư tế bào vảy và ung thư tế bào đáy [69]. Tuy nhiên, phẫu thuật này cần phải có nhiều thời gian hơn, cần trang thiết bị và đào tạo chuyên sâu về con người.



**Hình 1.5: Quy trình của phẫu thuật Mohs (nguồn Internet)**

Phẫu thuật Mohs được chỉ định cho UTDBMV xâm lấn đặc biệt là những ung thư có nguy cơ cao hoặc ở những vị trí cần bảo tồn tổ chức (vùng mũi, mắt, sinh dục...) [69],[70].

UTDBMV nguy cơ cao bao gồm khối u khó xác định bờ thương tổn trên lâm sàng, khối u ở vị trí trung tâm mặt, môi, trụ mũi, trước tai, bình nhĩ, rãnh sau tai, chi dưới, trán, giường móng, đầu, niêm mạc, UTDBMV tái phát, UTDBMV thể Adenoid, khối u xâm nhập sâu thần kinh, xương, cơ, ung thư trên người suy giảm miễn dịch, UTDBMV trên một sẹo mạn tính (sẹo bỏng, sẹo tia xạ), UTDBMV trên bệnh nhân bị bệnh da do gen.



Trong nghiên cứu của Rowe D.E. cho thấy hiệu quả vượt trội của phẫu thuật Mohs so với phẫu thuật truyền thống với tỷ lệ tái phát thấp hơn hẳn ở UTDBMV vùng tai là 3,1% so với 10%, ở môi là 5,8% so với 18,7%. Ngay cả với các ung thư nguy cơ cao như ung thư da tái phát, ung thư có xâm nhập thần kinh, hay ít biệt hóa [68].

Tóm lại phẫu thuật Mohs là một phương pháp điều trị hiệu quả, chủ động trong điều trị ung thư biểu mô vảy ở da, đảm bảo cắt bỏ hoàn toàn thương tổn ung thư với tỷ lệ cao, tiết kiệm tối đa tổ chức da lành xung quanh.

***Phẫu thuật vét hạch: [1],[7]***

Ung thư da biểu mô vảy có thể di căn hạch hoặc nội tạng, do đó phẫu thuật vét hạch cũng góp phần lấy đi tối đa các tổ chức ung thư trong điều trị. Có hai phương pháp là vét hạch toàn bộ và vét hạch cửa (ganglion sentinel):

- Chỉ định: các khối u trên 2 cm hoặc có sờ thấy hạch trên lâm sàng.
- Phẫu thuật vét hạch toàn bộ: thường gây biến chứng phù bạch mạch. Có thể kết hợp với tia xạ sau phẫu thuật nếu có vỡ vỏ bao hạch.
- Phẫu thuật vét hạch cửa (Ganglion sentinelle): Đây là một phẫu thuật cải tiến trong điều trị di căn hạch. Phẫu thuật viên sẽ tiêm chất phóng xạ radionuclide technetium-99m vào vùng gần tổ chức ung thư, sau đó sẽ dùng một máy dò tia xạ để phát hiện hạch nào nghi ngờ di căn để cắt bỏ mà không phải cắt bỏ các hạch khác. Phương pháp này giúp giảm biến chứng phù bạch mạch sau phẫu thuật nạo vét toàn bộ hạch. Tuy nhiên, vẫn chưa chứng minh được sự vượt trội của nạo vét hạch cửa trên lâm sàng.

***1.2.8.2. Điều trị phá hủy thương tổn bằng các yếu tố vật lý:***

Bao gồm đốt điện, phẫu thuật lạnh (cryotherapy), laser CO2, quang động liệu pháp (photodynamic therapy-PDT)... Đây là các phương pháp điều trị nông, áp dụng cho những ung thư giai đoạn sớm, tại chỗ ranh giới rõ, nguy cơ thấp với điều kiện có thể theo dõi được bệnh nhân, không áp dụng cho những thương tổn xâm lấn vì không kiểm soát được thương tổn sau điều trị.

**Phẫu thuật lạnh (cryotherapy)** [71] sử dụng Ni tơ lỏng với nhiệt độ âm 20 đến âm 196 độ (nhiệt độ tối ưu thường khoảng âm 50 độ) phá hủy tổ chức ung thư bằng cơ chế bỏng lạnh làm cho các tế bào đông lại và gây thiếu máu cục bộ.

**Phương pháp cơ học (Nạo bỏ/curette, đốt điện/Electrodesiccation)** [72] không kiểm soát được khối u vì vậy thường được kết hợp phẫu thuật lạnh, với phẫu thuật cắt bỏ, phẫu thuật Mohs hay kết hợp với các thuốc bôi tại chỗ (5FU, Imiquimod...).

**Quang động liệu pháp (Photodynamic therapy-PDT)** [73],[74],[75] là phương pháp dùng chất nhạy cảm ánh sáng 5-ALA hoặc MAL kết hợp chiếu ánh sáng (đỏ 580-760nm hoặc xanh 450-490nm) để phá hủy khối u.

#### 1.2.8.3. Điều trị bằng hóa chất:

Điều trị hóa chất gồm điều trị chỗ cho các UTDBMV tại chỗ và điều trị toàn thân chủ yếu dùng trong các trường hợp có di căn hoặc dự phòng ung thư.

#### **Điều trị hóa chất tại chỗ**

Điều trị hóa chất tại chỗ gồm chất chống chuyển hóa, điều hòa miễn dịch, được chỉ định cho những thương tổn UTDBMV tại chỗ nhiều thương tổn trên diện rộng, hoặc khó thực hiện phẫu thuật với điều kiện khẳng định chẩn đoán bằng sinh thiết và theo dõi được sau điều trị, hoặc điều trị hỗ trợ với các phương pháp phẫu thuật.

**Fluouracine (5FU)** [76] là thuốc chống chuyển hóa, giá thành rẻ, có hiệu quả tốt với các thương tổn ở vùng mặt và đầu, nhưng lại ít tác dụng ở các vùng khác của cơ thể. Cơ chế dựa trên ức chế tổng hợp nhân tế bào khối u gây ra phát triển bất ổn và gây chết tế bào. Tác dụng phụ hay gặp gồm có viêm, đau, ban đỏ, phù nề, loét và viêm nhiễm, tăng nhạy cảm ánh sáng mặt trời, giảm sắc tố, sẹo.

**Imiquimod** [77],[78],[79],[80] thuộc nhóm điều hòa miễn dịch có tác dụng kích thích các tế bào đơn nhân và đại thực bào sản xuất IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, và IL-12, và quan trọng là tác động đáp ứng miễn dịch thông qua Toll-

like receptor 7 (TLR-7), kích thích tế bào Lympho T gây độc giết chết tế bào bị nhiễm virus và các tế bào ung thư, gây chết theo chương trình của các tế bào ung thư và tế bào sừng bất tử. Tác dụng phụ chủ yếu là kích ứng tại chỗ như ban đỏ, bong nước, loét, dày da, đau dất tại thương tổn.

**Diclofenac** [81],[82],[83] cũng có tác dụng điều trị và dự phòng ung thư da nhưng cơ chế chưa rõ ràng. Tác dụng phụ là ngứa,viêm da tiếp xúc, khô da, dất đỏ, vảy da.

### **Hóa trị liệu toàn thân:**

Hóa trị liệu toàn thân ít được dùng, và có giá trị hạn chế. Phương pháp này thường dùng trong trường hợp hỗ trợ làm giảm tỷ lệ thất bại sau phẫu thuật và tia xạ khi có di căn xa. Điều trị trước phẫu thuật trong trường hợp khối u lớn, nhất là ở các chi, nhằm làm thu nhỏ khối u và tránh được cắt cụt chi cho bệnh nhân nhưng không cải thiện được tỷ lệ sống. Thuốc hay được dùng là ciplastin, cetuximab, 5FU, bleomycin, doxorubicin, zalutumumab....

**Ciplastin** [84] là thuốc có chứa platinum với cơ chế gây tổn thương DNA dẫn đến tế bào chết theo chương trình. Có thể kết hợp với 5FU, bleomycin...

**Cetuximab** [85] là một thuốc điều trị đích với tác dụng ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì (EGFR) cắt đứt việc tế bào phân chia không kiểm soát được. Tuy nhiên tín hiệu phân chia không kiểm soát còn do gen KRAS đột biến chi phối và không chịu tác động của Cetuximab. Do đó nếu có đột biến KRAS thì sẽ không điều trị được bằng cetuximab. Tác dụng phụ của thuốc gồm ban dạng trứng cá có thể phục hồi, sốt, rét run, mày đay, ngứa, hạ huyết áp, co thắt phế quản, sốc phản vệ, ngừng tim, nhạy cảm ánh sáng, hạ magne máu...

**Các hóa chất điều trị đích khác** cũng đang được nghiên cứu trong các trường hợp UTDBMV đầu và cổ di căn và/hoặc tái phát như Zalutumumab, Panitumumab, gefitinib, erlotinib, Figitumumab, Bevacizumab, Cediranib nhưng chưa chứng minh được tính ưu việt trong điều trị và chi phí đắt.

### **Hóa trị liệu dự phòng:**

Chỉ định cho những người có nguy cơ UTDBMV như có tiền sử ung thư

da không sắc tố, có thương tổn da mạn tính trước đó, có các bệnh da do gen như khô da sắc tố... Thuốc hay dùng là retinoid, NSAID uống hoặc bôi.

**Retinoids** được coi là hóa trị liệu dự phòng hiệu quả nhất trong ung thư gồm acitretine và isotretinoin với liều thấp. Với liều cao (3-4 mg/kg) sẽ làm giảm kích thước khối u. Cơ chế tác động thông qua thụ thể retinic làm ngắt thông tin liên kết giữa các tế bào gây ức chế phát triển khối u. Nhưng khi ngừng thì nguy cơ mắc UTDBMV lại quay trở lại [86],[87],[88].

**Thuốc chống viêm giảm đau không steroid (NSAID)** có tác dụng ức chế ngăn chặn sự phát triển khối ung thư nên thường dùng cho các thương tổn tiền ung thư. Hay dùng diclofenac bôi hoặc uống aspirin liều thấp 150mg/ngày [74].

#### 1.2.8.4. Xạ trị: [89],[90]

Xạ trị được sử dụng trong điều trị hỗ trợ kết hợp với phẫu thuật và hóa chất, được chỉ định cho các UTDBMV tiến triển (advance), di căn hay tái phát, những thương tổn khó phẫu thuật hết thương tổn, thương tổn xâm lấn xung quanh thần kinh, tránh tái phát và di căn.

Các phương pháp gồm xạ trị chiếu ngoài, xạ trị áp sát hay xạ gia tốc. Xạ trị chiếu ngoài với tia X hoặc tia Gamma (télécobalt) với tổng liều không quá 60Gy. Xạ trị áp sát (Brachytherapy) bằng đưa viên nang phóng xạ hoặc cấy sợi phóng xạ Iridium 192 vào thương tổn giúp tăng tác dụng và giảm tác hại với các mô lành xung quanh. Phương pháp xạ gia tốc (intensity-modulated radiation therapy (MRIT)) với sự giúp đỡ của hệ thống máy tính mô phỏng không gian ba chiều giúp điều trị hiệu quả và an toàn hơn.

Tuy nhiên, phương pháp này có thể làm tăng nguy cơ UTDBMV, đặc biệt là trong thể sùi, các bệnh da do gen nguy cơ gây ung thư như khô da sắc tố, hội chứng nốt tế bào đáy (basal cell nevus syndrome), suy giảm miễn dịch.

#### 1.2.9. Theo dõi sau điều trị và dự phòng: [1],[2],[7]

Với thương tổn UTDBMV đơn độc, nguy cơ di căn thấp theo dõi 6 tháng/lần trong ít nhất 5 năm sau phẫu thuật về lâm sàng và hạch vùng.

Bệnh nhân di căn, tái phát tại chỗ, cắt bỏ không hoàn toàn, nguy cơ tái phát và di căn cao (suy giảm miễn dịch, bệnh da do gen, nhiều thương tổn UTDBMV) theo dõi 3 tháng/lần trong 2 năm đầu sau đó 6-12 tháng trong suốt đời về lâm sàng, hạch vùng và có thể cả nội tạng tùy vào kết quả tìm kiếm.

Bệnh nhân có khối u trên 2 cm hoặc thâm nhiễm sâu trên 6mm cần theo dõi 3 tháng/lần trong 5 năm sau đó 6-12 tháng trong 5 năm tiếp.

Trong trường hợp dự phòng cần tránh nắng, đặc biệt cho trẻ em, những người có tiền sử ung thư da, những người da trắng (loại da 1,2), những người làm nghề tiếp xúc nhiều với ánh sáng. Hạn chế quang trị liệu làm rám da, và cần điều trị sớm các thương tổn tiền ung thư.

### **1.3. Các nghiên cứu ung thư biểu mô vảy trong nước và trên thế giới:**

Nghiên cứu về ung thư da chung có rất nhiều đề tài trong nước đề cập đến cả về dịch tễ học, lâm sàng, và phẫu thuật điều trị khối u. Nhưng nghiên cứu về ung thư biểu mô vảy còn hạn chế.

Ung thư biểu mô tế bào vảy cũng đã được các tác giả trong nước nghiên cứu chủ yếu là về khía cạnh đặc điểm lâm sàng và di căn hạch. Nghiên cứu của Lê Thế Trung và cộng sự năm 1989 cho thấy trong 16 trường hợp ung thư trên nền sẹo bỏng có tới 9 ca di căn hạch và tất cả các trường hợp ung thư này đều có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy [91]. Phạm Hùng Cường khi nghiên cứu sự di căn hạch của 127 trường hợp ung thư da biểu mô vảy ở các chi thấy tỷ lệ di căn là hạch là 24%, đặc biệt là các ung thư biểu mô vảy ở bàn tay cho tỷ lệ lên đến 60% di căn hạch. Các ung thư tái phát cũng có một tỷ lệ di căn hạch cao là 44% [11]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thái Hòa công bố năm 2002 về đặc điểm di căn hạch của ung thư biểu mô vảy tại bệnh viện K thấy tỷ lệ di căn hạch cũng khá cao 18,7%. Ở những bệnh nhân di căn hạch thì tỷ lệ tái phát cao 47,8%. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 5 năm như vị trí khối u, thương tổn tái phát, mức độ biệt hóa, độ mô học [10]. Về kết quả điều trị bằng phẫu thuật thì các nghiên cứu đều sử dụng vạt da để che ổ khuyết da sau khi cắt rộng thương tổn và đạt gần 90% là sẹo tốt. Biến chứng

sau phẫu thuật thường gặp là nhiễm trùng vết mổ, chảy máu với khoảng gần 20% [9].

Các nghiên cứu về ung thư biểu mô vảy trên thế giới đa dạng và đề cập đến nhiều khía cạnh hơn, nhưng các nghiên cứu chỉ đề cập đến một khía cạnh nào đó của UTDBMV như nghiên cứu về dịch tế của Wassberg C và cộng sự năm 2001 tại Thụy Điển cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô vảy tăng dần theo thời gian [4]. Một số nghiên cứu về các UTDBMV ở các vị trí riêng lẻ như các nghiên cứu về đặc điểm ung thư ở môi của Luiz R. M. S. [35], Marilda A. M. M. A.[36] hay nghiên cứu về các yếu tố liên quan thuốc lá với UTDBMV [37], HPV với UTDBMV [38]. Nghiên cứu về các yếu tố liên quan đến di căn hạch, các yếu tố tiên lượng và di căn của Basil S. Cherpelis của UTDBMV [22].

## CHƯƠNG II

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- **Đối với mục tiêu 1, 2:** bao gồm 82 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư da tế bào vảy đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

#### **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTDBMV
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:**

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu,
- **Đối với mục tiêu 3:** bao gồm 72 bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ và tạo hình và có 56 bệnh nhân sống đến khi kết thúc nghiên cứu hoặc đến khi tử vong.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Bệnh nhân lựa chọn trong mục tiêu 1,2 có chỉ định phẫu thuật và đồng ý làm phẫu thuật.
- Chỉ định phẫu thuật: các bệnh nhân có UTDBMV được khẳng định bằng mô bệnh học bao gồm các điều kiện sau
  - Bệnh nhân không có dấu hiệu di căn nội tạng trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.
  - Bệnh nhân có Glucose máu không vượt quá 8 mmol/ml.
  - Khối u không xâm lấn xương vùng hàm mặt (khi có xâm lấn chuyển chuyên khoa tai mũi họng hoặc răng hàm mặt)

#### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật hoặc không có chỉ định phẫu thuật.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

##### ***Thiết kế nghiên cứu:***

- Với mục tiêu 1,2: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

- Mục tiêu 3: Phương pháp nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng.

**Cỡ mẫu:** thuận tiện với 82 bệnh nhân được lựa chọn cho mục tiêu 1 và 2 và 72 bệnh nhân được phẫu thuật lấy từ 82 bệnh nhân của mục tiêu 1,2 cho mục tiêu 3.

**Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Da liễu Trung Ương

**Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 1/2011 đến tháng 12/2013 và theo dõi cho các bệnh nhân phẫu thuật đến 12/2015.

## 2.3. Quy trình tiến hành nghiên cứu

### 2.3.1. Lựa chọn bệnh nhân

Khi có bệnh nhân nghi ngờ là ung thư biểu mô vảy với thương tổn là sẩn, sùi hoặc mảng nổi cao tiến triển lâu có thể loét, đặc biệt là xuất hiện trên các thương tổn da mạn tính có từ trước như loét lâu liền, tổn thương viêm mạn tính... Chúng tôi tiến hành cho bệnh nhân sinh thiết để làm xét nghiệm mô bệnh học bằng nhuộm HE (Hematoxyline-Eosine) sẽ được mô tả cụ thể ở phần sau.

Khi có xét nghiệm mô bệnh học khẳng định là ung thư biểu mô vảy với các đặc điểm điển hình sau: Có sự xuất hiện của các tế bào sừng ác tính, không điển hình nhiều nhân chia, nhân quái, mất phân cực, mất cầu nối giữa các tế bào, xâm nhập sâu qua màng đáy xuống trung bì, có dây sừng và á sừng, mức độ biệt hóa khác nhau, ung thư có thể xâm nhập thần kinh, mạch máu. Chúng tôi tiến hành thu thập thông tin theo các bước sau để có đủ thông tin nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố nguy cơ và điều trị ung thư biểu mô vảy:

- Bệnh nhân sẽ được hỏi bệnh, khám lâm sàng và điền vào mẫu bệnh án ở phần phụ lục 1:
  - Khám tính chất thương tổn (vị trí, kích thước, các đặc điểm của thương tổn, số lượng thương tổn...)
  - Khám các thương tổn của các bệnh da mạn tính.
  - Khám phát hiện hạch vùng.



- Xét nghiệm mô bệnh học được làm tại phòng giải phẫu bệnh, Bệnh viện Da liễu Trung ương:
  - Thương tổn da: để xác định chẩn đoán, đánh giá độ biệt hóa và xâm lấn tại chỗ, xác định thể mô bệnh học.
  - Thương tổn hạch (nếu phẫu thuật vét hạch): xác định di căn hạch hay không.
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: Xquang tim phổi, siêu âm ổ bụng, nếu nghi ngờ di căn có thể làm thêm CTscanner hoặc cộng hưởng từ/MRI.
- Các xét nghiệm khác được làm: Xét nghiệm sinh hóa máu ( ure, creatinine, SGOT, SGPT, điện giải đồ), đông máu cơ bản, công thức máu, nhóm máu phục vụ cho công tác điều trị.
- Định lượng arsenic trong nước tiểu và tóc tại Khoa nghề nghiệp – Viện Y học và Vệ sinh môi trường: lấy nước tiểu 24 giờ và tóc trong trường hợp bệnh nhân có nghi ngờ bị nhiễm độc arsenic mạn tính với các triệu chứng chỉ điểm là thương tổn dày sừng xuất hiện ở những vùng ma sát đặc biệt ở lòng bàn tay, bàn chân thường dạng chấm kích thước từ 0,2-1cm, cứng màu vàng, thường đối xứng, có thể ở mu tay. Khi hàm lượng arsenic trong nước tiểu trên 1mg/l và định lượng arsenic trong tóc trên 0,5µg/g được coi là có nhiễm độc arsen.
- Với mức độ tiếp xúc hút thuốc lá, nhai trầu hay hút thuốc Lào:
  - Thỉnh thoảng được tính khi bệnh nhân không thường xuyên sử dụng và không theo qui luật,
  - Thường xuyên được tính khi bệnh nhân ngày nào cũng sử dụng ít nhất 1 lần
- Các bệnh nhân đều được chụp ảnh trước, trong và sau điều trị khi làm bệnh án và ở những lần tái khám.

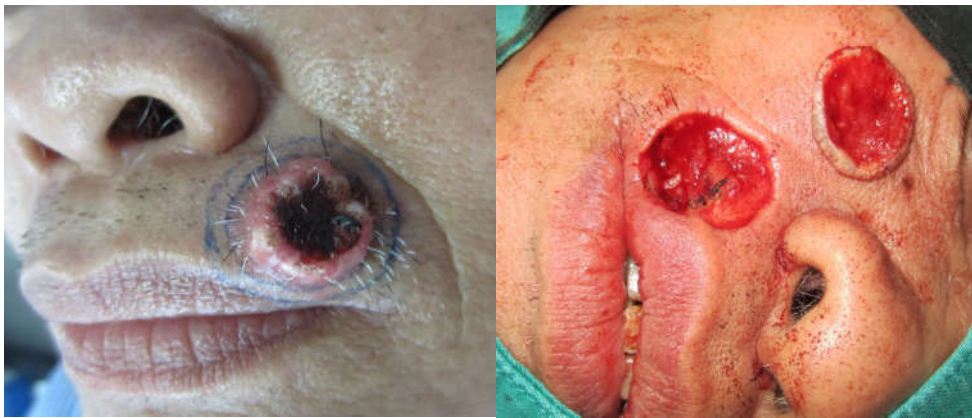
### **2.3.2. Điều trị cho bệnh nhân**

Các bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật và đồng ý phẫu thuật sẽ được giải thích và thực hiện phẫu thuật bằng phương pháp Mohs đối với những thương

tồn cần tiết kiệm diện tích da lành với 12 trường hợp và cắt bỏ rộng thương tổn cách bờ từ 0,5-2 cm cho 51 trường hợp và cắt cụt chi cho 9 trường hợp với những thương tổn ở đầu chi không bảo tồn được.

**Phẫu thuật Mohs:** được thực hiện cắt lớp Mohs và tạo hình sau cắt bỏ tại phòng phẫu thuật Bệnh viện Da liễu Trung ương. Xử lý bệnh phẩm, cắt lạnh bệnh phẩm, nhuộm và đọc kết quả các mảnh cắt lớp Mohs tại phòng giải phẫu bệnh của Bệnh viện Da liễu Trung ương với các bước thực hiện sau:

- Đánh giá ranh giới thương tổn, mức độ xâm nhiễm, đánh dấu ranh giới thương tổn bằng bút màu không xóa. Xác định ranh giới cắt lớp Mohs đầu tiên cách bờ thương tổn từ 1 đến 2 mm.

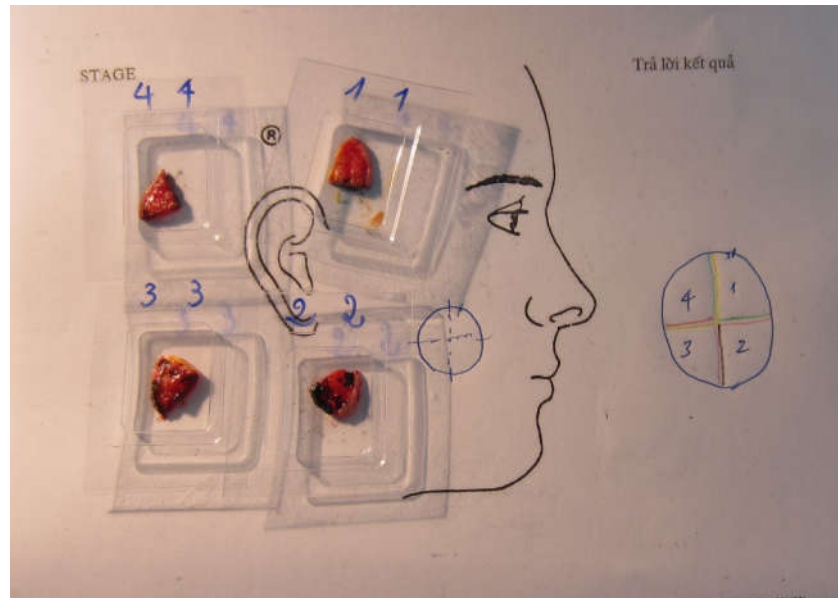


**Ảnh 2.1. Đánh dấu ranh giới thương tổn và ranh giới cắt lớp Mohs**

- Vô khuẩn và đánh dấu trên – dưới, phải – trái và vẽ đánh dấu vào hình vẽ rồi nạo bỏ thương tổn ung thư bằng curette hoặc cắt bỏ thương tổn, sau đó cắt lớp Mohs theo đường ranh giới đã đánh dấu, sâu khoảng 1-2mm, chú ý tránh làm thủng lớp cắt. Cầm máu kỹ sau khi loại bỏ thương tổn.
- Cắt lớp mohs thành các mảnh vừa đủ làm tiêu bản. Sau đó đánh dấu bằng màu các bờ (thường sử dụng 2-5 màu), vẽ và đánh dấu trên sơ đồ hình vẽ tương ứng bằng bút chì màu. Đặt các mảnh bệnh phẩm dàn đều trên khay đựng bệnh phẩm sao cho bề mặt tiếp giáp với đáy khay phải được dàn phẳng đều. Chuyển các mảnh bệnh phẩm sang phòng giải phẫu bệnh

(có kèm hình vẽ đã đánh dấu tương ứng với bệnh phẩm) làm tiêu bản bằng gel làm đông OTC và đặt trong tủ âm của máy cắt lạnh đủ độ âm cần thiết (thường thấp hơn âm  $20^{\circ}\text{C}$ ). Cắt mỏng lát bệnh phẩm  $3-4\mu\text{m}$ , nhuộm tiêu bản bằng phương pháp nhuộm HE (Hematoxylin – Eosine).

- Sau khi nhuộm xong đọc kết quả tức thì dưới kính hiển vi quang học với độ phóng đại 40 và 100 lần và trả sau 15-30 phút.
- Nếu còn thương tổn ung thư thì đánh dấu vùng còn tế bào ung thư trên sơ đồ hình vẽ. Thực hiện lặp lại qui trình trên tại vùng còn tế bào ung thư dựa theo hình vẽ cho đến khi không phát hiện thấy tế bào ung thư nữa.



**Ảnh 2.2. Đánh dấu bờ của mảnh Mohs bằng màu**

**Phẫu thuật cắt bỏ thông thường:** Cắt bỏ thương tổn được thực hiện tại phòng phẫu thuật Bệnh viện Da liễu Trung ương với các bước như sau:

- Đánh giá ranh giới thương tổn, mức độ xâm nhiễm, đánh dấu ranh giới thương tổn bằng bút màu không xóa. Xác định ranh giới cắt bỏ thương tổn cách bờ thương tổn từ 4 mm đến 20 mm tùy từng thương tổn.
- Vô cảm cho bệnh nhân, sát trùng, che sáng phẫu thuật
- Cắt bỏ thương tổn thương theo bờ đã đánh dấu, độ sâu có thể lấy đến cân cơ hoặc tổ chức xương tùy vào từng mức độ xâm lấn của thương tổn. Ở

vùng chi có thể cắt đoạn chi tùy vào thương tổn cách bờ thương tổn tối thiểu 1 cm.

**Che phủ khuyết da:**

- Đánh giá kích thước khuyết da, vị trí, tổ chức lành xung quanh để quyết định phương án che phủ tối ưu nhất đảm bảo tốt nhất về mặt thẩm mỹ và chức năng và sự an toàn của phẫu thuật.
- Băng ép vùng phẫu thuật, dẫn lưu nếu cần. Ghép da tự do thì cần cố định mảnh da ghép bằng gạc mỡ, không thay băng trong 10 ngày.

**Phẫu thuật vét hạch:** tại phòng phẫu thuật của Bệnh viện Da liễu Trung Ương.

- Chỉ định khi sờ thấy hạch trên lâm sàng hoặc siêu âm thấy hạch ở những khối u có kích thước trên 2cm ở vùng nguy cơ thấp và 1cm ở vùng nguy cơ cao.
- Phẫu thuật lấy toàn bộ khối hạch vùng liên quan cùng lúc phẫu thuật loại bỏ khối u và gửi toàn bộ hạch lấy được làm giải phẫu bệnh.
- Đặt dẫn lưu trong khoảng 7-10 ngày

**2.3.3. Theo dõi đối tượng nghiên cứu**

- Trong thời gian nằm viện: thời gian lành vết mổ, các biến chứng nhiễm trùng, tụ máu, chảy máu, thời gian nằm viện, biến dạng sau phẫu thuật.
- Bệnh nhân được theo dõi 3-6 tháng/lần:
  - Biến chứng phù bạch mạch (nếu có phẫu thuật nạo vét hạch)
  - Tái phát, di căn sau điều trị:
    - Bệnh nhân sẽ được coi là tái phát nếu thương tổn ung thư xuất hiện tại vùng thương tổn cũ (vùng sẹo đã phẫu thuật của thương tổn cũ).
    - Bệnh nhân được coi là có thương tổn mới nếu xuất hiện tại vùng da lành trước đó.

- Bệnh nhân sẽ được khám lâm sàng xem thương tổn da tại vùng phẫu thuật, sẹo vết mổ, co kéo, biến dạng tổ chức, chức năng. Khám toàn bộ da để phát hiện các khối u ác tính mới, khám hạch vùng.
- Xét nghiệm siêu âm ổ bụng, chụp Xquang phổi tìm các dấu hiệu chỉ điểm của di căn.
- Với mỗi lần đến khám bệnh nhân sẽ được chụp ảnh lại và ghi vào hồ sơ đầy đủ các thông tin nghiên cứu.

#### **2.3.4. Nghiên cứu mô bệnh học và xét nghiệm PCR với HPV:**

- Lấy mẫu bệnh phẩm:
  - Sử dụng dao mổ (bisturi) cắt một mảnh tổ chức hình bầu dục với bề rộng tối thiểu từ 0.5cm, dài tối thiểu là 1cm. Vết cắt được cầm máu bằng khâu vết cắt.
  - Mảnh sinh thiết sẽ được làm mô bệnh học được bảo quản trong dung dịch formon và đúc paraffin tại phòng giải phẫu bệnh.
  - Trong 38 bệnh nhân được làm PCR-HPV thì mảnh sinh thiết được chia làm 2 phần:
    - Một mảnh để làm mô bệnh học được bảo quản trong dung dịch formon và đúc trong paraffin tại phòng giải phẫu bệnh.
    - Một mảnh để làm xét nghiệm PCR, để trong dung dịch NaCl 0,9% chuyển lên phòng sinh học phân tử để làm PCR.
- Kỹ thuật nhuộm HE (Hematoxyline-Eosine):
  - Cố định bệnh phẩm trong dung dịch Formol và thực hiện các bước khử nước, đúc nén và cắt lát, tẩy paraffine.
  - Nhuộm nhân bằng dung dịch Hematoxylin Harris,
  - Nhuộm Eosin 1% trong khoảng 1-2phút,
  - Sau khi nhuộm gắn lamel rồi soi dưới kính hiển vi sẽ thấy bình thường nhân tế bào bắt màu xanh đến xanh đen, bào tương màu hồng đến đỏ, hồng cầu màu hồng đậm và sợi tạo keo màu hồng nhạt là được.

- Quy trình làm PCR HPV với bộ Kit của công ty Việt Á được thực hiện ngẫu nhiên trên 38 bệnh nhân trong số 82 bệnh nhân
  - Thu nhận và xử lý mẫu bằng bộ Kit VA.A92-001A,
  - Tách chiết AND bằng bộ Kit VA.A92-002A hoặc VA.A92-002C,
  - Thực hiện phản ứng PCR bằng bộ KIT PCR định tính Human Papillomavirus - Code VA.A02-003B.

#### ***2.3.5. Xét nghiệm khác***

- ***Một số xét nghiệm thành phần của máu ngoại vi, nhóm máu ABO và Rh, sinh hóa máu:*** Được tiến hành theo các kỹ thuật thường qui của Hiệp hội Quốc tế hóa học lâm sàng. Kỹ thuật sẽ được thực hiện tại phòng sinh hóa của Bệnh viện Da liễu Trung ương, khoa sinh hóa, khoa huyết học của Bệnh viện Bạch Mai.
- Chụp Xquang thông thường và siêu âm được thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Da liễu Trung ương.
- Chụp CTsanner và cộng hưởng MRI được thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai.

#### ***2.3.6. Vật liệu nghiên cứu:***

##### ***Vật liệu nghiên cứu mô bệnh học, PCR-HPV:***

- Mảnh tổ chức từ thương tổn,
- Hóa chất dùng nhuộm HE (Hematoxyline – Eosine),
- Bộ Kit làm PCR-HPV của công ty Việt Á,
- Gel OTC của hãng Sandon Anh dùng làm đông tổ chức khi thực hiện cắt lạnh để làm phẫu thuật Mohs.

##### ***Trang thiết bị nghiên cứu:***

- Kính hiển vi quang học của hãng Olympus.
- Vật liệu tiêu hao: Găng tay cao su không phấn, đầu tip có filter lọc tương ứng, dao mổ số 15, chỉ khâu.
- Máy cắt lạnh của hãng Sandon Anh.

- Máy xét nghiệm sinh hóa, máy Xquang, siêu âm....

## **2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu**

### **2.4.1. Chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng:**

#### **a) Đặc điểm bệnh nhân:**

- Mô tả đặc điểm về giới, tuổi, nghề nghiệp, loại da của bệnh nhân.
- Mô tả về tiền sử bệnh liên quan đến ung thư (các thương tổn da tiền ung thư), thời gian phát hiện bệnh và lý do đến khám và điều trị.

#### **b) Đặc điểm lâm sàng**

- Giai đoạn bệnh theo phân loại TNM của AJCC (American Joint Committee on cancer) năm 2002.
- Đặc điểm phân bố thương tổn theo vị trí, kích thước của thương tổn theo vùng.
- Tính kích thước trung bình của thương tổn theo đường kính lớn nhất, kích thước lớn nhất và nhỏ nhất, ở những bệnh nhân có nhiều hơn 1 thương tổn thì sẽ tính theo kích thước của thương tổn lớn nhất.
- Số lượng thương tổn trên một bệnh nhân.
- Đặc điểm thâm nhiễm, loét và dẫn mạch tại thương tổn...
- Phân bố thể lâm sàng.

#### **c) Đặc điểm mô bệnh học:**

- Mức độ xâm nhập tế bào viêm,
- Hiện tượng ly gai,
- Sự xuất hiện tế bào hốc sáng
- Độ biệt hóa theo bảng phân loại biệt hóa của Broder năm 1932.

### **2.4.2. Các yếu tố liên quan đến ung thư da:**

- Mức độ tiếp xúc với mốc dưới 6 giờ/ngày và trên hoặc bằng 6 giờ/ngày. Thời điểm tiếp xúc 11 giờ đến 14 giờ và ngoài thời điểm trên. Khi tiếp xúc có dùng biện pháp bảo vệ nào không?

- Mức độ hút thuốc lá, hút thuốc lòn và nhai trầu cũng như tần suất của hút thuốc, nhai trầu với nguy cơ ung thư, tiếp xúc với hóa chất bao gồm nhiễm độc asen, thuốc trừ sâu, hắc ín và các chất hóa học khác...
- Mọi liên quan khi có thương tổn da tiền ung thư.
- Phân tích mối liên quan của các yếu tố liên quan với ung thư da biểu mô tế bào vảy.

### **2.4.3. Kết quả phẫu thuật:**

- Kết quả của phương pháp phẫu thuật Mohs và phương pháp phẫu thuật cổ điển,
- Kết quả che phủ ổ khuyết da.
- Kết quả phẫu thuật nạo vét hạch vùng ở những bệnh nhân có chỉ định.
- Đánh giá kết quả điều trị bao gồm:
  - Tỷ lệ tái phát sau điều trị,
  - Tỷ lệ di căn sau điều trị,
  - Các biến chứng của điều trị: quá trình liền vết mổ, ảnh hưởng chức năng, ảnh hưởng về mặt thẩm mỹ liên quan tính chất của sẹo mổ, biến dạng,
  - Thời gian sống sau điều trị.

### **2.5. Xử lý số liệu:**

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được lấy thông tin theo mẫu thiết kế định trước (mẫu bệnh án trong phần phụ lục). Số liệu được nhập bằng phần mềm Epi-data và xử lý bằng phần mềm SPSS 23.0.

Phân tích mô tả được thực hiện để tìm hiểu đặc điểm lâm sàng của bệnh. Với biến định lượng: giá trị trung bình và độ lệch chuẩn được tính, với biến định tính: tần số, tỷ lệ phần trăm được sử dụng.

Tỷ lệ các yếu tố liên quan với tần số và tỷ lệ phần trăm được dùng để phân tích.

Kết quả điều trị cho hai phương pháp phẫu thuật. So sánh hiệu quả điều trị hai phương pháp phẫu thuật về di căn, tái phát, lành sẹo và chức năng được



phục hồi: dùng test t để so sánh 2 trị số trung bình, test  $\text{Chi}^2$  để so sánh 2 tỷ lệ.  $P < 0.05$  được xem như có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ chết và tỷ lệ sống sau điều trị, thời gian sống sau điều trị.

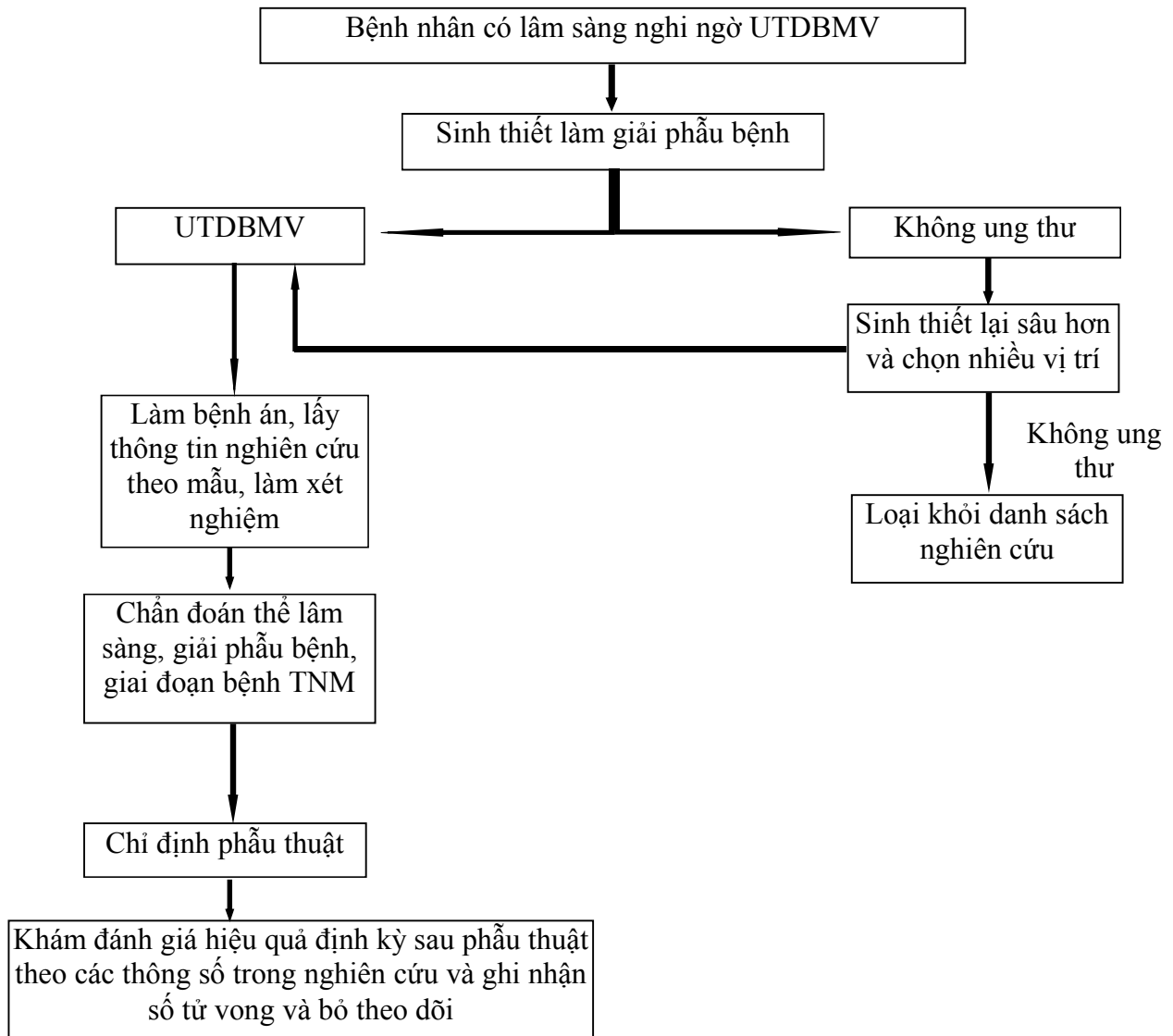
## **2.6. Tính đạo đức trong nghiên cứu:**

- Nghiên cứu được tiến hành tại các cơ sở nhà nước, và được thực hiện với sự đồng ý của cán bộ y tế tại đơn vị và sự đồng ý của bệnh nhân. Các thông tin của bệnh nhân và tình trạng bệnh của họ đều được dấu tên và giữ bí mật.
- Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định tình hình dịch tễ, các yếu tố nguy cơ và hiệu quả của các phương pháp điều trị nhằm giúp cho thầy thuốc và bệnh nhân có những thái độ đúng đắn trước một thương tổn nghi ngờ ung thư biểu mô vảy và những biểu hiện nguy cơ, các phương pháp phòng bệnh phù hợp.
- Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được theo dõi chặt chẽ về hiệu quả điều trị, tác dụng phụ thường xuyên.

## **2.7. Hạn chế của đề tài:**

- Số lượng bệnh nhân làm xét nghiệm PCR hạn chế (38 bệnh nhân) nên chưa đủ dữ liệu để đánh giá vai trò của HPV trong UTDBMV.
- Số lượng bệnh nhân nghiên cứu chưa đủ lớn để đánh giá chính xác mối liên quan của các yếu tố nguy cơ.
- Thể mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy ở da chưa có một cách phân thể thống nhất, nên trong nghiên cứu chúng tôi lấy theo một tác giả (phân loại theo Tổ chức y tế thế giới năm 2006).

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



### CHƯƠNG III

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

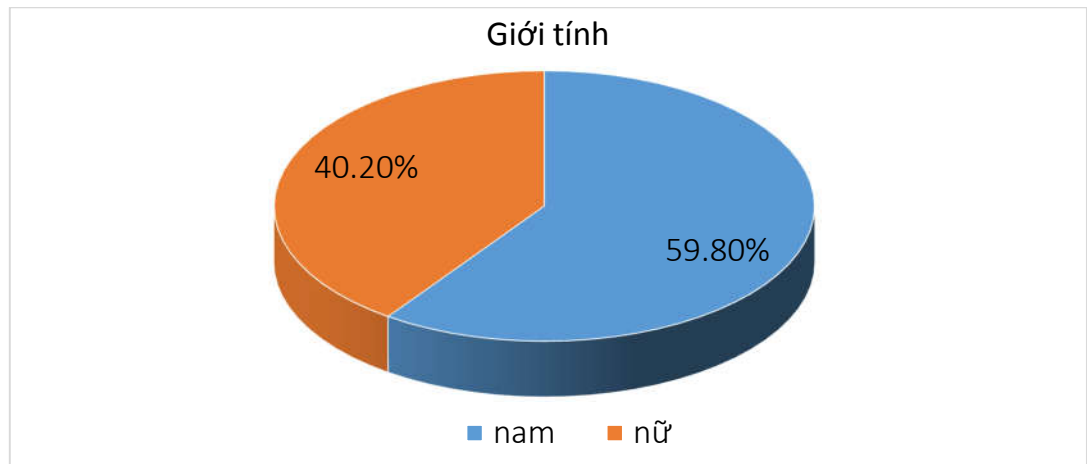
#### 3.1. Một số yếu tố liên quan đến ung thư da tế bào vảy:

##### 3.1.1. Yếu tố tuổi và giới:

**Bảng 3.1. Phân bố nhóm tuổi của bệnh nhân UTDBMV (n=82)**

Tuổi	Số lượng bn		Lớn nhất	Nhỏ nhất
	n	%		
20-39	3	3,7%	96	28
40-59	15	18,3%		
60-79	42	51,2%		
Trên 80	22	26,8%		
<b>Tổng</b>	<b>82</b>	<b>100,0%</b>	Tuổi trung bình	68,60 ± 13,67

Nhận xét bảng 3.1: Lứa tuổi hay gặp nhất là từ 60 tuổi trở lên với 78%, tuổi trung bình là 68,60 ± 13,67 tuổi.



**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới (n=82)**

Nhận xét biểu đồ 3.1: trong số bệnh nhân thì bệnh nhân nam chiếm ưu thế với 59,8%, bệnh nhân nữ cũng chiếm đến 40,2%.

**Bảng 3.2. Phân bố tuổi, giới của bệnh nhân UTDBMV (n=82)**

Tuổi	Số lượng bn		Tổng	
	nam	Nữ		
20-39	2 (2,4%)	1 (1,2%)	3 (3,7%)	p = 0,348
40-59	12 (14,6%)	3 (3,7%)	15 (18,3%)	
60-79	23 (28,0%)	19 (23,2%)	42 (51,2%)	
Trên 80	12 (14,6%)	10 (12,2%)	22 (26,8%)	
<b>Tổng</b>	<b>49 (59,8%)</b>	<b>33 (40,2%)</b>	<b>82 (100,0%)</b>	
		Tuổi trung bình	Lớn nhất	Nhỏ nhất
Giới	Nam	66,67 ± 13,25	90	34
	Nữ	71,45 ± 14,00	96	28
	<b>Tổng</b>	<b>68,60 ± 13,67</b>	<b>96</b>	<b>28</b>

Nhận xét bảng 3.2: 78% số bệnh nhân trên 60 tuổi. Tuổi trung bình của bệnh nhân nam thấp hơn nữ nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0.05$ . Ở nhóm tuổi dưới 60 chủ yếu gặp bệnh nhân nam giới, tuổi trên 60 hai giới có tỷ lệ tương đương nhau.

**Bảng 3.3. Liên quan nhóm tuổi và giới với giai đoạn bệnh (n=82)**

Tuổi		Giai đoạn					Tổng
		0	1	2	3	4	
<60	n	1	3	13	1	0	18
	%	1,2%	3,7%	15,9%	1,2%	0,0%	22,0%
≥60	n	13	10	32	7	2	64
	%	15,9%	12,2%	39,0%	8,5%	2,4%	78,0%
<b>Giới</b>							
Nam	n	6	3	32	7	1	49
	%	12,2%	6,1%	15,9%	14,3%	2,0%	100%
Nữ	n	8	10	13	1	1	33
	%	24,2%	30,3%	39,4%	3,0%	3,0%	100%
Tổng	n	14	13	45	8	2	82
	%	17,1%	15,9%	54,9%	9,8%	2,4%	100,0%

Nhận xét bảng 3.3: Không có sự khác nhau về giai đoạn bệnh ở hai lứa tuổi trên 60 và dưới 60 tuổi với  $p=0,4$ . Tuy nhiên, bệnh nhân nam giới gặp nhiều ở giai đoạn 2,3,4 còn ở nữ giới gặp nhiều ở giai đoạn 0,1. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,007$ .

**Bảng 3.4. Liên quan giới và kích thước thương tổn (n=82)**

Giới	Kích thước tổn thương		Tổng	
	≤2 cm	>2 cm		
Nam	7 (8,5%)	42 (51,2%)	49 (59,8%)	$p = 0,004$
Nữ	14 (17,1%)	19 (23,2%)	33 (40,2%)	
Tổng	21 (25,6%)	61 (74,4%)	82 (100%)	

Nhận xét bảng 3.4: Ở nam giới thường kích thước thương tổn trên 2 cm nhiều hơn phụ nữ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,004$ .

### 3.1.2. Liên quan nghề nghiệp của bệnh nhân UTDBMV (n=82)

**Bảng 3.5. Phân bố nghề nghiệp của bệnh nhân UTDBMV (n=82)**

<b>Nghề nghiệp</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Nông dân	24	29,3
Lái xe	1	1,2
Công nhân	8	9,8
Nghề tự do	13	15,9
Làm việc văn phòng	25	30,4
Khác	11	13,4
<b>Tổng</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Nhận xét bảng 3.5: Những bệnh nhân bị UTDBMV làm việc văn phòng như nhân viên hành chính, bác sĩ, giáo viên... cũng chiếm tới 30,4%.

**Bảng 3.6. Liên quan nghề với tính chất thương tổn (n=82)**

Tính chất thương tổn	Nghề nghiệp		Tổng	p
	Ngoài trời	Trong nhà		
<b>Kích thước</b>				
≤2 cm	15 (18,3%)	15 (18,3%)	30 (36,6%)	0,171
> 2cm	34 (41,5%)	18 (22,0%)	52 (63,4%)	
<b>Vị trí</b>				
Vùng hở	28 (34,2%)	22 (26,8%)	50 (61%)	0,386
Vùng kín	21 (25,6%)	11 (13,4%)	32 (39%)	
<b>Giai đoạn</b>				
0	8 (9,8%)	6 (7,3%)	14 (17,1%)	
1	6 (7,3%)	7 (8,5%)	13 (15,9%)	
2	28 (34,1%)	17 (20,7%)	45 (54,9%)	
3	6 (7,3%)	2 (2,4%)	8 (9,8%)	
4	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	
<b>Tổng</b>	<b>49 (59,8%)</b>	<b>33 (40,2%)</b>	<b>82 (100%)</b>	

Nhận xét bảng 3.6: Không có sự khác biệt của nghề nghiệp trong sự phân bố vị trí thương tổn, kích thước thương tổn và giai đoạn của thương tổn.

### 3.1.3. Liên quan ánh nắng mặt trời

**Bảng 3.7. Liên qua đến ánh nắng mặt trời (n = 82)**

Thời điểm tiếp xúc	Thời gian tiếp xúc		Tổng	p
	> 6 giờ	≤ 6 giờ		
11-14h	26 (31,7%)	33 (40,3%)	59 (72,0%)	0,000
Ngoài 11-14h	0 (0%)	23 (28,0%)	23 (28,0%)	
Tổng	26 (31,7%)	56 (68,3%)	82 (100,0%)	

Thời điểm tiếp xúc	Biện pháp bảo vệ		Tổng	p
	Che bằng vải	Không bảo vệ		
11-14h	51 (62,2%)	8 (9,8%)	59 (72,0%)	0,659
Ngoài 11-14h	19 (23,2%)	4 (4,8%)	23 (28,0%)	
Tổng	70 (85,4%)	12 (14,6%)	82 (100,0%)	

Thời gian tiếp xúc	Biện pháp bảo vệ		Tổng	p
	Che bằng vải	Không bảo vệ		
> 6 giờ	24 (29,3%)	2 (2,4%)	26 (31,7%)	0,226
≤ 6 giờ	46 (56,1%)	10 (12,2%)	56 (68,3%)	
Tổng	70 (85,4%)	12 (14,6%)	82 (100,0%)	

Nhận xét bảng 3.7: thời điểm tiếp xúc ánh sáng mặt trời của bệnh nhân đa phần (72%) lúc 11 giờ - 14 giờ và không có bệnh nhân dùng kem chống nắng, bệnh nhân chủ yếu bảo vệ bằng quần áo, mũ, nón chiếm 85,4%, có đến 14,6% bệnh nhân không dùng biện pháp bảo vệ nào.

**Bảng 3.8. Liên quan giữa ánh sáng mặt trời và vị trí thương tổn (n=82)**

Vị trí thương tổn		Thời gian tiếp xúc		Thời điểm tiếp xúc		Tổng
		> 6h	≤ 6h	11-14h	khác	
Vùng da hở	n	13	37	37	13	50
	%	15,9%	45,1%	45,1%	15,9%	61,0%
Vùng da kín	n	13	19	22	10	32
	%	15,9%	23,2%	26,8%	12,2%	39,0%
Tổng	n	26	56	59	23	82
	%	31,7%	68,3%	72%	28%	100,0%

Nhận xét bảng 3.8: Không có sự khác biệt giữa vị trí thương tổn ở vùng lộ sáng và kín sáng của mức độ tiếp xúc và thời điểm tiếp xúc.

### 3.1.4. Một số yếu tố liên quan khác

**Bảng 3.9: Môi liên quan giữa hút thuốc/ăn trầu và ung thư da (n = 82)**

	Có				Không		Tổng	
	Thỉnh thoảng		Thường xuyên		n	%	n	%
	n	%	n	%				
Hút thuốc lá	9	11	22	26,8	51	62,2	82	100
Hút thuốc lào	8	9,8	3	3,7	71	86,5	82	100
Nhai trầu	1	1,2	4	4,9	77	93,9	82	100
	Có		Không		Tổng			
	n	%	n	%	n	%		
Thuốc lá/lào/nhai trầu	35	42,7	47	57,3	82	100		

Nhận xét bảng 3.9: Có 42,7% bệnh nhân có hút thuốc lào hoặc thuốc lá hoặc nhai trầu, trong đó nhai trầu là 6,1%, 13,5% bệnh nhân hút thuốc lào đều hút thuốc lá.



**Bảng 3.10 : Mối liên quan giữa hút thuốc/ăn trà và ung thư vùng môi  
(n=82)**

			Môi trên			Môi dưới			Tổng
			có	không	p	Có	Không	p	
Thuốc lá	Có	n	1	30	0,719	4	27	0,454	31
		%	1,2	36,6		4,9	32,9		37,8
	Không	n	1	50		4	47		51
		%	1,2%	61,0		4,9	57,3		62,2
Thuốc lào	Có	n	0	11	0,573	3	8	0,035	11
		%	0	13,4		3,7	9,7		13,4
	không	n	2	69		5	66		71
		%	2,4	84,2		6,1	80,5		86,6
Nhai trà	Có	n	1	4	0,009	3	2	0,000	5
		%	1,2	4,9		3,7	2,4		6,1
	không	n	1	76		5	72		77
		%	1,2	92,7		6,1	87,8		93,9
Nhai trà/hút thuốc	Có	n	1	34	0,832	6	29	0,052	35
		%	1,2	41,5		7,3	35,4		42,7
	không	n	1	46		2	45		47
		%	1,2	56,1		2,4	54,9		57,3
Tổng		n	2	80		8	74		82
		%	2,4	97,6		9,7	90,3		100

Nhận xét bảng 3.10: Ung thư ở môi trên có hai bệnh nhân, trong 8 bệnh nhân có ung thư môi dưới có đến 6 bệnh nhân liên quan đến ăn trà hoặc hút thuốc đặc biệt là hút thuốc lào và ăn trà.

**Bảng 3.11 : Mối liên quan giữa tiếp xúc với hóa chất và ung thư da  
(n=82)**

Tiếp xúc với hóa chất	n	%
Hắc ín	1	1,2
Asenic	7	8,5
Thuốc trừ sâu/điệt cỏ/bảo quản nông sản	6	7,3
Hóa chất đúc nhôm/đồng	1	1,2
Không	67	81,8
<b>Tổng</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Nhận xét bảng 3.11: có 18,2% bệnh nhân tiếp xúc với hóa chất đặc biệt là asenic và các chất hóa học dùng trong nông nghiệp. Cả 7 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm asenic đều có tiền sử hen phế quản và có dùng thuốc đông y nhiều năm.

**Bảng 3.12 : Các thương tổn da có trước đó**

Thương tổn da		n	%
Da lành		32	39,0
Thương tổn da (50/61,0%)	Viêm môi ánh sáng	2	2,4
	Dày sừng ánh sáng	12	14,6
	Khô da sắc tố	1	1,2
	Sẹo bỏng	5	6,1
	Loét mạn tính	10	12,2
	TT mạn tính khác	20	24,3
<b>Tổng</b>		<b>82</b>	<b>100,0</b>

Nhận xét bảng 3.12: Có đến 61% bệnh nhân có ung thư biểu mô vảy xuất hiện trên thương tổn da có sẵn. Trong đó, có 24,3% các thương tổn da mạn tính khác như dày sừng, viêm mạn tính...

**Bảng 3.13. Liên quan đến thương tổn da trước đó và giai đoạn bệnh**

Thương tổn da trước		Giai đoạn					Tổng
		0	1	2	3	4	
Lành	n	9	5	16	1	1	32
	%	11,0%	6,1%	19,5%	1,2%	1,2%	39,0%
Viêm môi ánh sáng	n	0	0	1	1	0	2
	%	0,0%	0,0%	1,2%	1,2%	0,0%	2,4%
Dày sừng ánh sáng	n	2	4	6	0	0	12
	%	2,4%	4,9%	7,3%	0,0%	0,0%	14,6%
Khô da sắc tố	n	0	1	0	0	0	1
	%	0,0%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%
Dày sừng	n	1	2	3	0	1	7
	%	1,2%	2,4%	3,7%	0,0%	1,2%	8,5%
Sẹo bông	n	0	0	3	2	0	5
	%	0,0%	0,0%	3,7%	2,4%	0,0%	6,1%
Loét mạn tính	n	1	0	6	3	0	10
	%	1,2%	0,0%	7,3%	3,7%	0,0%	12,2%
Khác	n	1	1	10	1	0	13
	%	1,2%	1,2%	12,2%	1,2%	0,0%	15,8%
Tổng	n	14	13	45	8	2	82
	%	17,1%	15,9%	54,9%	9,8%	2,4%	100,0%

Nhận xét bảng 3.13: Các thương tổn sâu mạn tính thường liên quan đến ung thư giai đoạn muộn hơn như các thương tổn sẹo bông và loét mạn tính chủ yếu liên quan ung thư giai đoạn 2,3 còn dày sừng sáng liên quan đến ung thư giai đoạn 0,1,2.

**Bảng 3.14. Liên quan các thương tổn da trước đó với thể bệnh**

Thương tổn da trước		Thể bệnh						Tổng	
		Bowen	KA	Loét marjolin	Quanh miệng	Quanh móng	Sinh dục hậu môn		
Lành	n	6	3	0	7	1	3	12	32
	%	7,3%	3,7%	0,0%	8,5%	1,2%	3,7%	14,6%	39,0%
Viêm môi ánh sáng	n	0	0	0	2	0	0	0	2
	%	0,0%	0,0%	0,0%	2,4%	0,0%	0,0%	0,0%	2,4%
Dày sừng ánh sáng	n	1	1	0	0	0	0	10	12
	%	1,2%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	12,2%	14,6%
Khô da sắc tố	n	0	0	0	0	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%	1,2%
Dày sừng	n	1	0	0	0	0	0	6	7
	%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	7,3%	8,5%
Sẹo bông	n	0	0	1	1	0	0	3	5
	%	0,0%	0,0%	1,2%	1,2%	0,0%	0,0%	3,7%	6,1%
Loét mạn tính	n	1	0	3	1	0	2	3	10
	%	1,2%	0,0%	3,7%	1,2%	0,0%	2,4%	3,7%	12,2%
Thương tổn mạn tính khác	n	1	0	2	1	1	1	7	13
	%	1,2%	0,0%	2,4%	1,2%	1,2%	1,2%	8,5%	15,8%
<b>Tổng</b>	n	10	4	6	12	2	6	42	82
	%	12,2%	4,9%	7,3%	14,6%	2,4%	7,3%	51,2%	100,0%

Thương tổn da trước đó	UTDBMV		Tổng
	tại chỗ	xâm nhập	
Lành	9 (11%)	23 (28%)	32 (39%)
Có thương tổn	5 (6,1%)	45 (54,9%)	50 (61%)
Tổng	14 (17,1%)	68 (82,9%)	82 (100%)

Nhận xét bảng 3.14: Các thương tổn da có trước không có liên quan đến các thể lâm sàng cụ thể. Nhưng khi có thương tổn da trước thì ung thư thường gặp ở thể xâm nhập nhiều hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,033$

**Bảng 3.15. Liên quan các thương tổn da trước đó với thể mô bệnh học**

Thương tổn da trước		Thể mô bệnh học				Tổng
		Tại chỗ	Ly gai	Thể sùi	Tb hình thoi	
Lành	n	9	1	16	6	32
	%	11,0%	1,2%	19,5%	7,3%	39,0%
Viêm môi ánh sáng	n	0	0	1	1	2
	%	0,0%	0,0%	1,2%	1,2%	2,4%
Dày sừng ánh sáng	n	2	1	6	3	12
	%	2,4%	1,2%	7,3%	3,7%	14,6%
Khô da sắc tố	n	0	0	1	0	1
	%	0,0%	0,0%	1,2%	0,0%	1,2%
Dày sừng	n	1	2	4	0	7
	%	1,2%	2,4%	4,9%	0,0%	8,5%
Sẹo bông	n	0	0	2	3	5
	%	0,0%	0,0%	2,4%	3,7%	6,1%
Loét mạn tính	n	1	2	5	2	10
	%	1,2%	2,4%	6,1%	2,4%	12,2%
Thương tổn mạn tính khác	n	1	1	10	1	13
	%	1,2%	1,2%	12,2%	1,2%	15,8%
Tổng	n	14	7	45	16	82
	%	17,1%	8,5%	54,9%	19,5%	100,0%

TT da trước đó	tại chỗ	Thể mô bệnh học			Tổng	p
		Ly gai	Thể sùi	Tb hình thoi		
Lành	9 (11%)	1 (1,2%)	16 (19,5%)	6 (7,3%)	32 (39%)	0,122
Có	5 (6,1%)	6 (7,3%)	29 (35,4%)	10 (12,2%)	50 (61%)	
Tổng	14 (17,1%)	7 (8,5%)	45 (54,9%)	16 (19,5%)	82 (100%)	

Nhận xét bảng 3.15: Không có sự khác biệt về thể bệnh giữa những bệnh nhân có hay không có thương tổn da trước đó.

**Bảng 3.16. Tình hình nhiễm HPV (n =82)**

HPV	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Làm xn	Dương tính	24	29,2
	Âm tính	14	17,1
Không làm xn		44	53,7
Tổng		82	100,0

Nhận xét bảng 3.16: Trong số 38 bệnh nhân làm xét nghiệm HPV tại thương tổn chiếm 46,3%. Trong số đó 63,2% dương tính với HPV.

Trong 38 bệnh nhân được làm xét nghiệm HPV có mối liên quan với thể bệnh được thể hiện ở bảng dưới đây:

**Bảng 3.17. Liên quan của HPV với thể bệnh (n=38)**

HPV	Thể bệnh (n=38)						
	Bowen KA	Loét Marjolin	SCC sùi	SCC quanh miệng	SCC sinh dục/hậu môn	SCC quanh móng	
Dương tính	1 2,6%	1 2,6%	0 0%	17 44,7%	4 10,5%	1 2,6%	0 0%
Âm tính	2 5,3%	0 0%	1 2,6%	4 10,5%	4 10,5%	2 5,3%	1 2,6%
Tổng	3 7,9%	1 2,6%	1 2,6%	21 55,3%	8 21%	3 7,9%	1 2,6%

Nhận xét bảng 3.17: Đa phần những thương tổn ung thư biểu mô vảy thể sùi, thể sinh dục hậu môn, thể quanh miệng đều có thể nhiễm HPV với tỷ lệ trên một nửa số bệnh nhân theo từng thể.

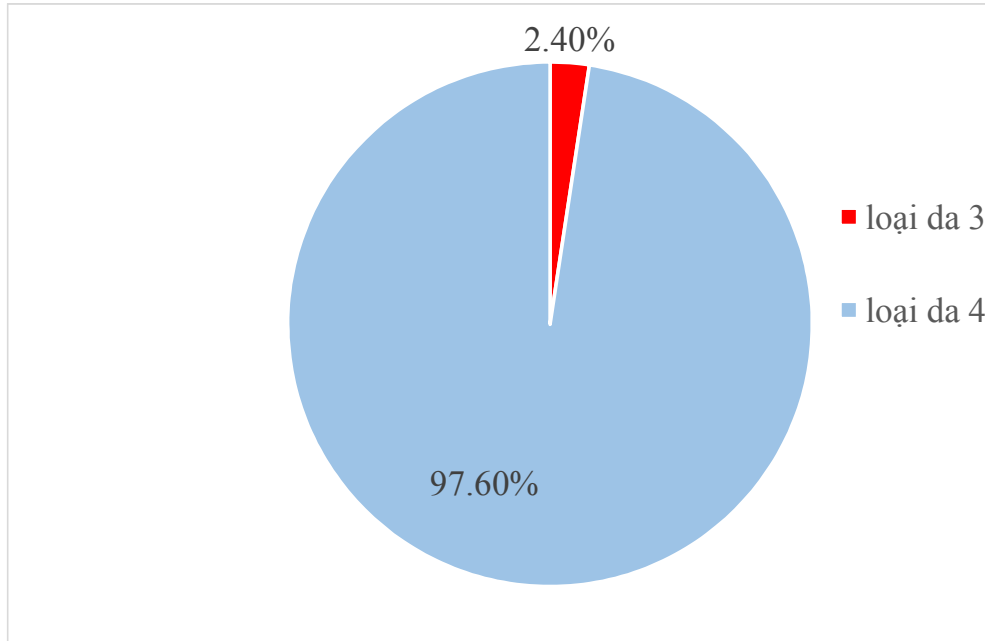
**Bảng 3.18. Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ với ung thư da (phân tích hồi qui đa biến)**

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
Tuổi ( $\geq 60$ tuổi trở lên/dưới 60 tuổi)	0,583	0,23-1,49	0,261
Giới (Nữ/nam)	1,02	0,40-2,62	0,964
Nơi ở (Thành thị/ nông thôn)	0,77	0,33-1,78	0,536
Hút thuốc lá (Có/ không)	0,80	0,27-2,33	0,682
Hút thuốc lào (Có/ Không)	2,53	0,64-10,07	0,187
Nhai trầu không (Có/ không)	6,58	0,55-78,43	0,136
Thường xuyên tiếp xúc với ánh nắng (trên/ dưới 6h)	1,14	0,51-2,55	0,751
Sử dụng biện pháp bảo hộ khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời (có/ không)	0,47	0,14-1,59	0,225
Tiếp xúc hóa chất (Có/ không)	<b>0,12</b>	<b>0,50-0,31</b>	<b>&lt;0,001</b>
Tiền sử bệnh lý về da (Có/không)	<b>44,95</b>	<b>5,16-391,78</b>	<b>0,001</b>

Nhận xét bảng 3.18: Khi phân tích hồi qui đa biến cho thấy, tiền sử bệnh lý về da làm tăng nguy cơ mắc ung thư gấp 44,95 lần với  $p = 0,001$ .

### 3.2. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư da biểu mô vảy:

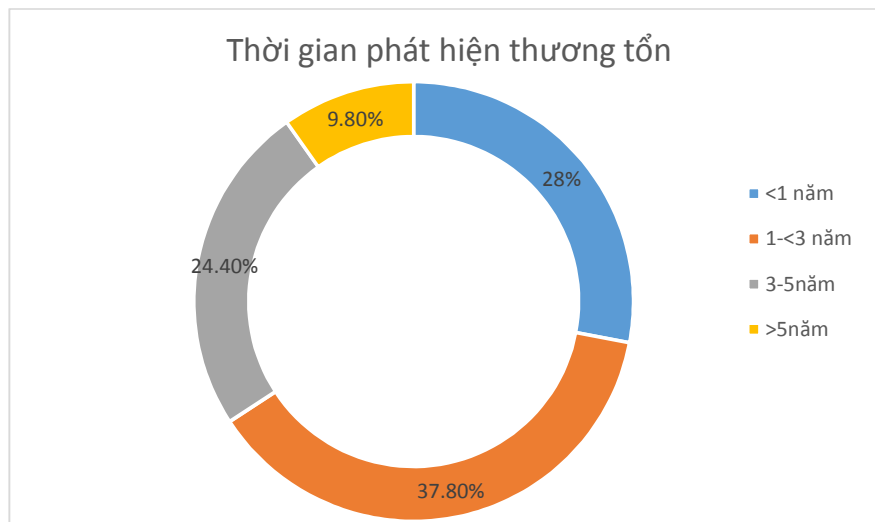
#### 3.2.1. Loại da của bệnh nhân:



**Biểu đồ 3.2. Phân bố loại da của bệnh nhân**

Nhận xét biểu đồ 3.2: Phần lớn bệnh nhân thuộc loại da 4 với 97,6% chỉ có 2 bệnh nhân có loại da 3 chiếm 2,4%.

#### 3.2.2. Thời gian phát hiện bệnh (n = 82)



**Biểu đồ 3.3. Thời gian xuất hiện thương tổn ung thư**

Nhận xét biểu đồ 3.3: Thời gian phát hiện thường dưới 1 năm (72%), trung bình là 32,39 tháng, ít nhất là 1 tháng và lâu nhất là 320 tháng (26 năm).



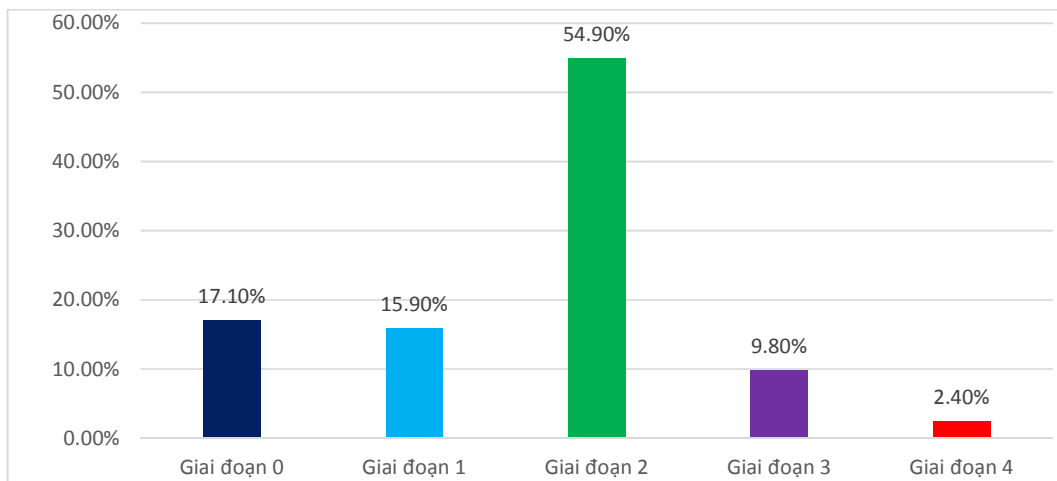
### 3.2.3. Lý do vào viện (n=82)

**Bảng 3.19. Lý do vào viện**

Lý do vào viện	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Loét	25	30,5
Sùi	35	42,7
Sản	10	12,2
Dát đỏ	8	9,8
Khác	4	4,9
Tổng	82	100,0

Nhận xét bảng 3.19: Lý do đến khám chủ yếu là loét và sùi ở trên da chiếm 73,2%. Bệnh nhân có dấu hiệu sớm là dát đỏ thường biểu hiện của ung thư tại chỗ cũng chiếm đến 9,8%.

### 3.2.4. Giai đoạn bệnh



**Biểu đồ 3.4. Giai đoạn bệnh**

Nhận xét biểu đồ 3.4: Các bệnh nhân chủ yếu là ung thư giai đoạn 2 (54,9%), ung thư tại chỗ chiếm 17,1%. Có 2,4% là giai đoạn có di căn xa. Các giai đoạn này được đánh giá trước phẫu thuật.

### 3.2.5. Vị trí và số lượng thương tổn:

**Bảng 3.20. Vị trí và số lượng thương tổn (n=82)**

	Đầu mặt cổ		Tứ chi		Thân mình	
Có	40 (48,8%)		27 (32,9%)		29 (35,4%)	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ
	20,7%	28,1%	22%	10,9%	26,8%	8,6%
Không	42 (51,2%)		55 (67,1%)		53 (64,6%)	
Tổng	82 (100%)		82 (100%)		82 (100%)	
Số lượng thương tổn		Số bệnh nhân		Tỷ lệ %		
1		75		91,6		
2		2		2,4		
3		2		2,4		
4		2		2,4		
6		1		1,2		
Tổng		82		100,0		

Nhận xét bảng 3.20: Vị trí vùng da hở gặp chủ yếu với đầu mặt cổ chiếm 48,8% và tứ chi chiếm 32,9%. Số bệnh nhân có trên 1 thương tổn cũng chiếm 8,4%.

### 3.2.6. Kích thước tổn thương

**Bảng 3.21. Kích thước của tổn thương (đường kính lớn nhất)**

Đường kính thương tổn	N	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch
	82	0,50	23,00	3,8207	3,40656
>2 cm	61			74,4%	
≤2 cm	21			25,6%	

Nhận xét bảng 3.21: Kích thước đường kính thương tổn thường trên 2 cm chiếm 74,4%. Kích thước trung bình của thương tổn là 3.8207 cm trong đó thương tổn nhỏ nhất là 0.5 cm và lớn nhất là 23 cm.

**Bảng 3.22. Kích thước và số lượng thương tổn đầu mặt cổ**

Kích thước	n	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
		40	0,50	10,00	2,8025
>2 cm	25			62,5%	
≤2 cm	15			37,5%	
Tổng	40			100%	
Số lượng thương tổn	40	1	4	1,08	0,474

Nhận xét bảng 3.22: Ổ đầu mặt cổ kích thước thương tổn thường nhỏ với đường kính lớn nhất trung bình là  $2,8025 \pm 1,92160$  cm. Số thương tổn nhiều nhất ở vùng này là 4 thương tổn.

**Bảng 3.23. Kích thước và số lượng thương tổn tại thân mình**

Đặc điểm	n	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Số lượng	29	1	6	1,48	1,153
Kích thước	29	0,50	23,00	5,0586	4,75466
>2 cm	25			86,2%	
≤2 cm	4			13,8%	
Tổng	29			100%	

Nhận xét bảng 3.23. Ổ thân mình thương tổn thường lớn chủ yếu trên 2 cm với kích thước trung bình là  $5,0586 \pm 4,75466$  và kích thước thương tổn lớn nhất là 23 cm. Số lượng thương tổn nhiều nhất là 6.

**Bảng 3.24. Kích thước và số lượng thương tổn ở chi**

Đặc điểm	n	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Số lượng	23	1	4	1,48	0,994
Kích thước	23	1,00	10,00	4,0217	2,29366
>2 cm	21			77,8%	
≤2 cm	6			22,2%	

Nhận xét bảng 3.24. Thương tổn ở chi cũng có kích thước lớn với đường

kính trung bình của các thương tổn là  $4,0217 \pm 2,29366$  cm. Số lượng thương tổn nhiều nhất là 4 thương tổn

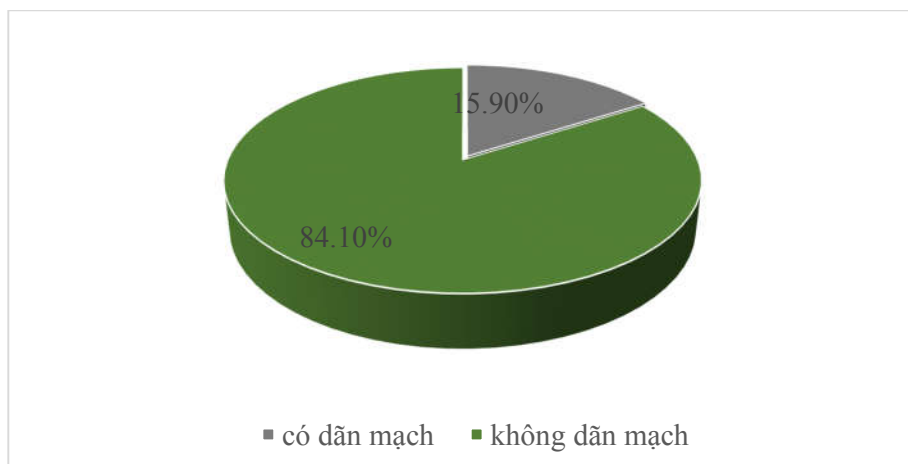
### 3.2.7. Thể bệnh:

**Bảng 3.25. Thể bệnh**

Thể bệnh	N	%
<b>SCC xâm nhập</b>	<b>68</b>	<b>82,9</b>
• SCC xâm nhập thông thường	42	51,2
• SCC sinh dục/hậu môn	6	7,3
• Loét Marjolin	6	7,3
• SCC quanh móng	2	2,4
• SCC quanh miệng	12	14,6
<b>SCC tại chỗ</b>	<b>14</b>	<b>17,1</b>
• Bowen	10	12,2
• Keratoacanthoma	4	4,9
<b>Tổng</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Nhận xét bảng 3.25: UTDBMV xâm nhập chiếm đa số với 82,9%, trong đó thể dưới móng hiếm gặp cũng có 2,4%. Ung thư tại chỗ bao gồm cũng gặp đến 17,1%.

### 3.2.8. Đặc điểm dẫn mạch tại thương tổn



**Biểu đồ 3.5. Biểu hiện dẫn mạch tại thương tổn**

Nhận xét biểu đồ 3.5: Đa phần bệnh nhân không có dẫn mạch tại thương tổn chiếm 84,1% nhưng cũng có 15,9% bệnh nhân có dẫn mạch tại thương tổn,

**Bảng 3.26. Biểu hiện dẫn mạch theo từng thể bệnh**

Dẫn mạch tại thương tổn	Thể bệnh						
	Bowen	KA	Loét Marjolin	SCC sùi	SCC quanh miệng	SCC sinh dục/hậu môn	SCC quanh móng
Có	0 (0%)	3 (3,7%)	0 (0%)	9 (11%)	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)
Không	10(12,2%)	1 (1,2%)	6 (7,3%)	33(40,2%)	12(14,6%)	5 (6,1%)	2 (2,4%)
Tổng	10	4	6	42	12	6	2

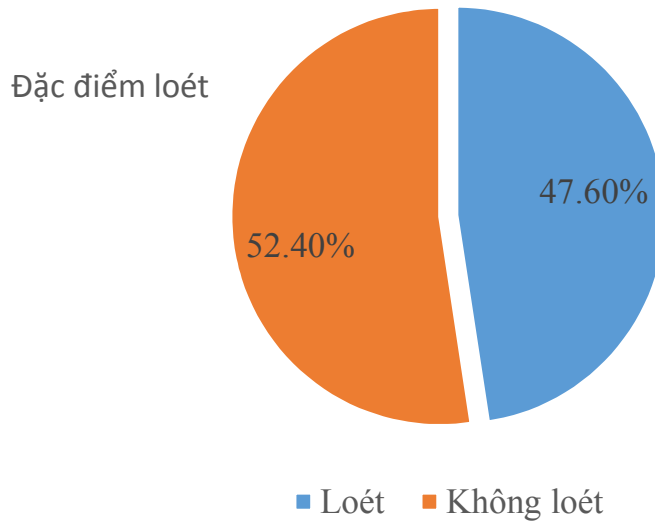
Nhận xét bảng 3.26: Phần lớn các bệnh nhân có thương tổn KA đều có dẫn mạch trên thương tổn với 3/4.

### 3.2.9. Các đặc điểm khác của thương tổn

**Bảng 3.27. Đặc điểm thâm nhiễm**

Thâm nhiễm	Số BN	Tỷ lệ %
Có	53	64,6
Không	29	35,4
Tổng	82	100,0

Nhận xét bảng 3.27: 35,4% thương tổn không thấy được dấu hiệu thâm nhiễm trên lâm sàng.



**Biểu đồ 3.6. Đặc điểm loét của thương tổn**

Nhận xét biểu đồ 3.6: Tổn thương có loét xảy ra ở 39 bệnh nhân với 47,6%, tổn thương không loét chiếm 52,4% với 43 bệnh nhân.

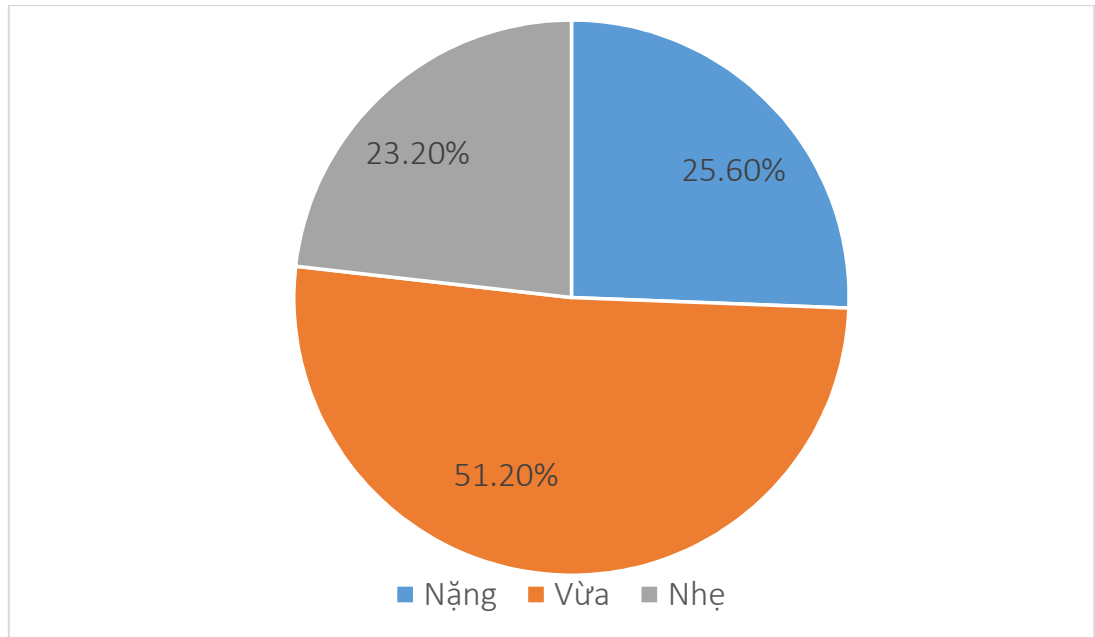
**Bảng 3.28. Đặc tính loét và thâm nhiễm của thương tổn**

	Thâm nhiễm	Không thâm nhiễm	Tổng
Loét	32 (39,0%)	7 (8,5%)	39 (47,6%)
Không loét	21 (25,6%)	22 (26,8%)	43 (52,4%)
Tổng	53 (64,6%)	29 (35,4%)	82 (100,0%)

Nhận xét 3.28. Đa phần thương tổn loét đều thâm nhiễm với 32/39 bệnh nhân (82,05%). Sự khác biệt giữa thương tổn loét và không loét có ý nghĩa thống kê với  $p = 0.02$ .

### 3.2.10. Đặc điểm mô bệnh học của thương tổn:

#### Mức độ xâm nhập các tế bào viêm



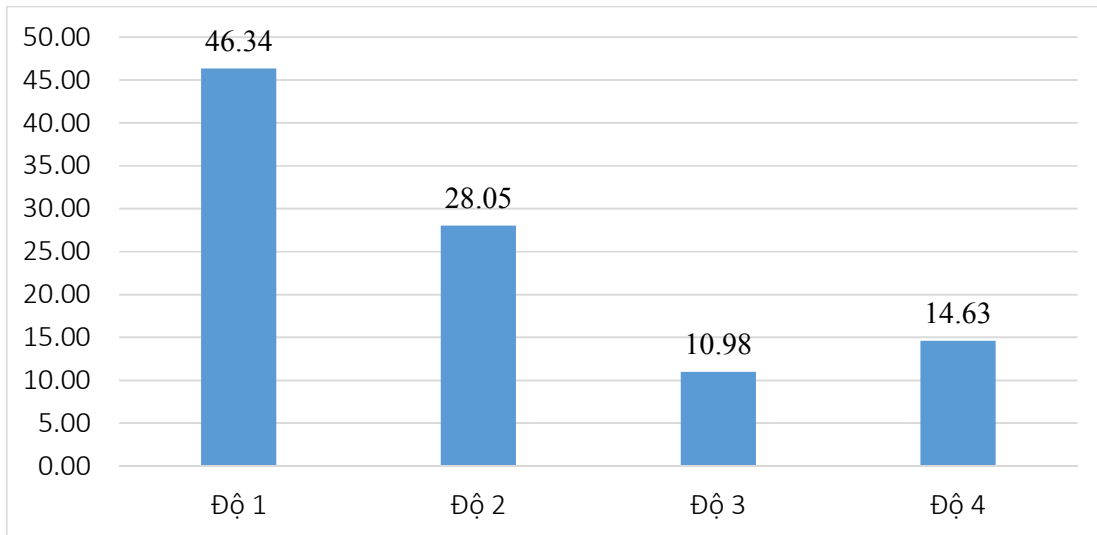
**Biểu đồ 3.7. Xâm nhập các tế bào viêm của thương tổn**

Nhận xét biểu đồ 3.7: Các thương tổn đều có xâm nhập tế bào viêm ở các mức độ khác nhau, chủ yếu là mức độ viêm vừa chiếm 51,2%, mức độ viêm nặng và nhẹ tương đương nhau với tỷ lệ tương ứng là 25,6% và 23,2%.

**Bảng 3.29. Loại tế bào viêm trong thương tổn**

Tế bào viêm		n	Tỷ lệ %
Có ái toan (26,8%)	ái toan	6	7,3
	đơn nhân, ái toan	7	8,5
	lympho, ái toan	9	11,0
Không có ái toan (73,2%)	đơn nhân	22	26,8
	lympho	38	46,4
Tổng		82	100,0

Nhận xét bảng 3.29. Trong số các tế bào viêm 26,8% thương tổn có xâm nhập của tế bào ái toan, trong đó chỉ có mình bạch cầu ái toan là 7,3%. Xâm nhập tế bào lympho đơn độc có trong 46,4%.

**Độ biệt hóa:****Biểu đồ 3.8. Độ biệt hóa (n=82)**

Nhận xét biểu đồ 3.8: Đa phần thương tổn ung thư biểu mô vảy xâm nhập là biệt hóa tốt ở độ 1 chiếm 46,34% với 38 ca bệnh. Biệt hóa độ 2 và độ 4 lần lượt là 28,05% và 14,63%. Thương tổn với biệt hóa độ 3 chỉ chiếm 10,98% với 9 bệnh nhân

**Thể mô bệnh học:****Bảng 3.30. Thể mô bệnh học**

Thể mô bệnh học	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ
Thể sùi	43	52,4%
Thể ly gai	7	8,5%
Thể tế bào hình thoi	18	22,0%
Thể tại chỗ (bowen, KA)	14	17,1%
<b>Tổng</b>	<b>82</b>	<b>100%</b>

Nhận xét bảng 3.30: Đa phần mẫu bệnh phẩm đều là thể sùi chiếm 52,4%, thể tế bào hình thoi chiếm 22,0%, thể ly gai chiếm 8,5%, số bệnh nhân chỉ có ung thư tại chỗ là bowen và KA đơn thuần chỉ có 17,1%.



**Mức độ xâm lấn****Bảng 3.31. Mức độ xâm lấn của thương tổn**

Mức độ xâm lấn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thương bì	14	17,1%
Trung bì nông	24	29,3%
Trung bì sâu	29	35,3%
Hạ bì	15	18,3%
Xâm lấn mạch máu	Có	2,4%
	Không	97,6%
Xâm lấn thần kinh	Có	0%
	Không	100%
Tổng	82	100,0%

Nhận xét bảng 3.31: Trên 50% thương tổn xâm nhập qua trung bì sâu với 18,3% đến hạ bì và có 2,4% xâm nhập vào mạch máu, không có bệnh nhân nào có xâm nhập thần kinh.

**Đặc điểm mô bệnh học khác:****Bảng 3.32. Đặc điểm mô bệnh học khác**

	Có	Không	Tổng
<b>Ly gai</b>	7 (8,5%)	75 (91,5%)	82 (100%)
<b>Tế bào hốc sáng</b>	11 (13,4%)	71 (86,6%)	82 (100%)
<b>Mức độ sừng hóa</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Sừng hóa tốt	44	53,7%	
Kém sừng hóa	24	29,3%	
Không sừng hóa	14	17,1%	
Tổng	82	100,0%	

Nhận xét bảng 3.32: Chỉ có 8,5% số bệnh nhân có hiện tượng ly gai trên mô bệnh học và 13,4% có tế bào hốc sáng. Đa phần các thương tổn của chúng tôi là sừng hóa tốt chiếm 53,7% chỉ có 17,1% là không sừng hóa.

### 3.3. Kết quả điều trị:

#### 3.3.1. Phương pháp phẫu thuật:

**Bảng 3.33: Phương pháp phẫu thuật (n=72)**

Phương pháp phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phẫu thuật cắt rộng	51	70,8
Cắt cụt chi	9	12,5
Phẫu thuật Mohs	12	16,7
Tổng	72	100,0

Nhận xét bảng 3.33: Chủ yếu các bệnh nhân của chúng tôi là phẫu thuật cắt rộng với 70,8%. Chỉ có 16,7% phẫu thuật theo phương pháp Mohs.

**Bảng 3.34. Phương pháp phẫu thuật theo vị trí**

Xử trí	Vị trí	Đầu mặt cổ (n=35)		Tứ chi (n=26)		Thân mình (n=24)	
		n	%	n	%	n	%
Cắt rộng	<0,5cm	2	5,7	1	3,8	0	0
	0,5-<1cm	9	25,7	5	19,2	7	29,2
	1-2 cm	12	34,3	11	42,3	17	70,8
Cắt cụt		0	0	9	34,7	0	0
Mohs		12	34,3	0	0	0	0
Tổng		35	100	26	100	24	100

**Nhận xét bảng 3.34:** Phẫu thuật Mohs được thực hiện cho các ung thư vùng mặt. Ung thư ở chi và thân mình được cắt bỏ rộng thương tổn trên 0,5 cm.

**Bảng 3.35. Phương pháp phẫu thuật theo kích thước thương tổn (n=72)**

Phương pháp phẫu thuật	Kích thước thương tổn		Tổng
	≤2 cm	>2 cm	
Phẫu thuật cắt rộng	10 (19,6%)	41 (80,4%)	51 (100%)
Cắt cụt	2 (22,2%)	7 (77,8%)	9 (100%)
Phẫu thuật Mohs	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (100%)
Tổng	20	52	72

<b>Bờ diện cắt</b>			
<0,5cm	0 (0%)	2 (3,9%)	2 (3,9%)
0,5-<1cm	6 (11,8%)	11 (21,6%)	17 (33,4%)
1-2 cm	4 (7,8%)	28 (54,9%)	32 (62,7%)
Tổng	10 (19,6%)	41 (80,4%)	51 (100%)

Nhận xét bảng 3.35: Phẫu thuật Mohs phần lớn thực hiện cho các thương tổn có kích thước nhỏ ≤ 2cm với 66,7%. Phẫu thuật cắt rộng được thực hiện chủ yếu trên thương tổn lớn trên 2 cm đường kính với 80,4%. Có 2 bệnh nhân có thương tổn ở móng tay với kích thước nhỏ hơn 2 cm phải cắt cụt ngón. Có 2 bệnh nhân có kích thước lớn hơn 2 cm nhưng đều có kết quả mô bệnh học là bệnh Bowen và ung thư biệt hóa cao nên chỉ thực hiện cắt rộng cách bờ thương tổn 3 và 4 mm.

### 3.3.2. Phương pháp che phủ ổ khuyết da:

**Bảng 3.36. Phương pháp che phủ ổ khuyết**

Phương pháp che ổ khuyết	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Vạt độn đầy tại chỗ	42	58,3
Ghép da dày toàn bộ	13	18,1
Ghép da mỏng xẻ đôi	5	6,9
Khác	12	16,7
Tổng	72	100,0

Nhận xét 3.36: Trong số các bệnh nhân phẫu thuật thì phương pháp chủ

yếu che phủ ổ khuyết da là vạt dòn đẩy tại chỗ chiếm 58,3%, ghép da chiếm 25% trong đó 18,1% là ghép da dày toàn bộ và 6,9% là ghép da mỏng xẻ đôi, 16,7% là các vạt da khác bao gồm vạt quạt cho thương tổn môi, vạt đảo hoặc vạt xoay.

**Bảng 3.37. Phương pháp che phủ ổ khuyết theo vị trí**

Phương pháp che khuyết da	Tứ chi (n=26)		Đầu mặt cổ (n=35)		Thân mình (n=24)	
	n	%	n	%	n	%
Vạt dòn đẩy tại chỗ	16	61,54	19	54,29	16	66,67
Ghép da dày toàn bộ	5	19,23	6	17,14	3	12,5
Ghép da mỏng xẻ đôi	4	15,38	1	2,86	2	8,33
Khác (vạt đảo, liền sẹo tự nhiên...)	1	3,85	9	25,71	3	12,5
<b>Tổng</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

Nhận xét bảng 3.37: Trong phương pháp che phủ ổ khuyết bằng ghép da thì ghép da dày chiếm ưu thế hơn ở những thương tổn đầu mặt cổ với 6/7 ca. Ở thân mình và chi thì ghép da dày và mỏng tương đương nhau.

**Bảng 3.38. Phương pháp che phủ khuyết da theo kích thước (n=72)**

Phương pháp che khuyết da	Kích thước thương tổn		Tổng
	≤ 2cm	> 2cm	
Vạt dòn đẩy tại chỗ	13 (18,1%)	29 (40,2%)	42 (58,3%)
Ghép da dày toàn bộ	2 (2,8%)	11 (15,3%)	13 (18,1%)
Ghép da mỏng xẻ đôi	0 (0%)	5 (6,9%)	5 (6,9%)
Khác	5 (6,9%)	7 (9,7%)	12 (16,7%)
<b>Tổng</b>	<b>20 (27,8%)</b>	<b>52 (72,2%)</b>	<b>72 (100%)</b>

Nhận xét bảng 3.38: Ghép da chủ yếu được dùng cho những trường hợp có kích thước trên hơn 2 cm, thương tổn dưới 2 cm chủ yếu là vạt tại chỗ. Ghép da mỏng xẻ đôi được dùng cho những thương tổn lớn trên 2 cm và thường ở

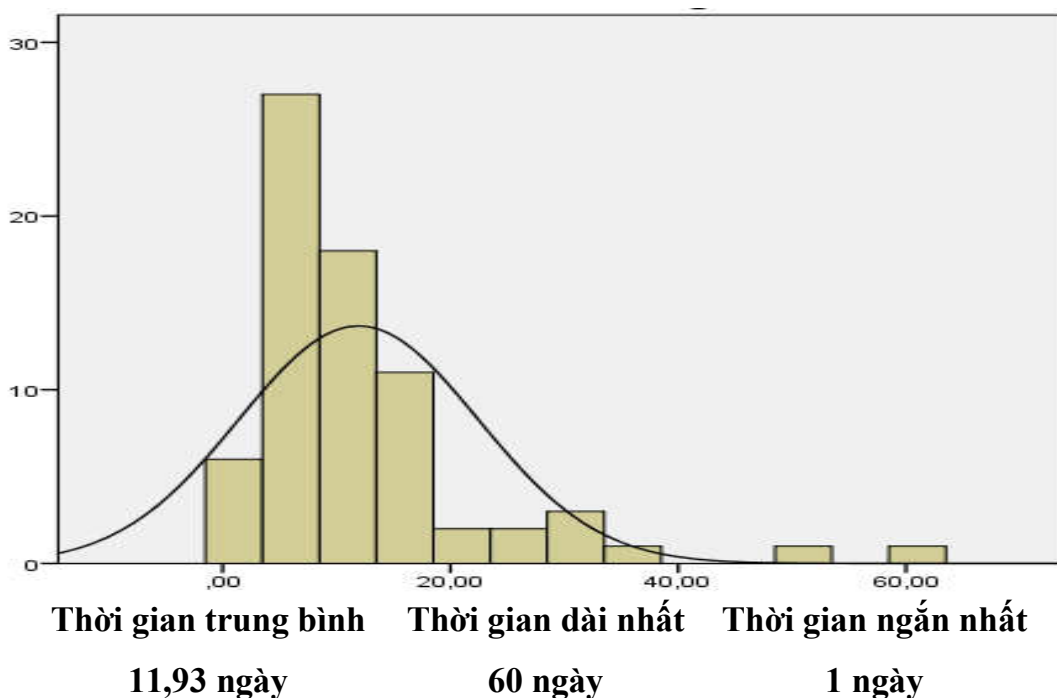
vùng chân, không có trường hợp nào ghép da mỏng xẻ đôi cho thương tổn dưới 2 cm.

**Bảng 3.39. Nạo vét hạch trong phẫu thuật (n=72)**

Phẫu thuật nạo vét hạch	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có	16	22,2
Không	56	77,8
Tổng	72	100,0

Nhận xét bảng 3.39: Trong số 72 bệnh nhân được phẫu thuật thì chỉ có 22,2% bệnh nhân phải phẫu thuật hạch toàn bộ.

### 3.3.3. Thời gian hậu phẫu:



**Biểu đồ 3.9. Thời gian hậu phẫu (n=72)**

Nhận xét biểu đồ 3.9: Thời gian nằm viện sau phẫu thuật trung bình là 11,93 ngày, ngắn nhất là 1 ngày ở bệnh nhân có thương tổn nhỏ và dài nhất là 60 ngày ở bệnh nhân có thương tổn rộng để lành sẹo tự nhiên. Chủ yếu các bệnh nhân nằm viện trong khoảng 1-2 tuần.

### 3.3.4. Tình trạng sẹo sau phẫu thuật:

**Bảng 3.40. Tình trạng sẹo sau phẫu thuật (n=72)**

Kích thước tổn thương/ phương pháp phẫu thuật		Sẹo sau phẫu thuật			Tổng
		Mềm mại	Co kéo/lồi	Tử vong/mất theo dõi	
≤2 cm	Cắt rộng	9 (12,5%)	2 (2,8%)	5 (6,9%)	16 (22,2%)
	Mohs	4 (5,5%)	2 (2,8%)	4 (5,5%)	10 (13,8%)
>2 cm	Cắt rộng	29 (40,3%)	8 (11,1%)	7 (9,7%)	44 (61,1%)
	Mohs	2 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,8%)
Tổng	Cắt rộng	38 (52,8%)	10 (13,8%)	12 (16,7%)	60 (83,3%)
	Mohs	6 (8,3%)	2 (2,8%)	4 (5,5%)	12 (16,7%)
Tổng		44 (61,1%)	12 (16,7%)	16 (22,2%)	72 (100%)

Nhận xét bảng 3.40: Trong số bệnh nhân phẫu thuật chúng tôi bị mất theo dõi và tử vong 16 bệnh nhân nên không đánh giá sẹo sau phẫu thuật. Chúng tôi có 61,1% bệnh nhân có sẹo mềm mại không hoặc ít ảnh hưởng chức năng và thẩm mỹ, mức độ lành sẹo không phụ thuộc vào phương pháp phẫu thuật và kích thước thương tổn. Tuy vậy cũng có đến 16,7% sẹo co kéo biến dạng hoặc sẹo lồi ảnh hưởng đến thẩm mỹ và chức năng, những bệnh nhân này chủ yếu gặp ở nhóm thương tổn có kích thước trên 2 cm với 8/12 bệnh nhân.

### 3.3.5. Biến chứng sau phẫu thuật:

**Bảng 3.41. Biến chứng sau phẫu thuật**

Biến chứng	Số bệnh nhân		Tỷ lệ %
	Cắt rộng	Mohs	
Không có biến chứng	50 (69,4%)	11 (15,3%)	61 (84,7%)
Hoại tử đầu xa vạt	1(1,4%)	0(0%)	1(1,4%)
Nhiễm trùng vết mổ	9 (12,5%)	1 (1,4%)	10 (13,9%)
Tổng	60 (83,3%)	12 (16,7%)	72(100,0%)

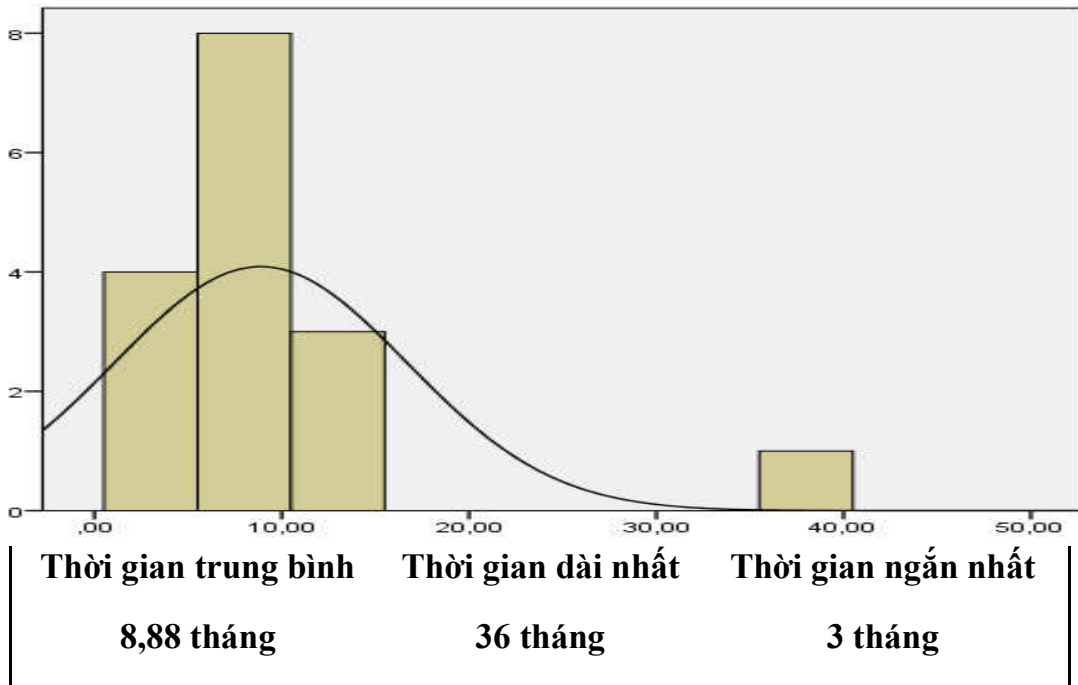
Nhận xét bảng 3.41: trong số 72 bệnh nhân phẫu thuật có 11 bệnh nhân có biến chứng sau mổ chiếm 15,3% trong đó chủ yếu là nhiễm trùng vết mổ chiếm 13,9% còn lại là hai biến chứng khác hoại tử mép vết mổ, hoại tử đầu vạt đều có 1 bệnh nhân bị chiếm 1,4%. Các biến chứng thường gặp ở thương tổn cắt rộng với 16,7% biến chứng trong số các bệnh nhân được mổ bằng phương pháp này.

### 3.3.6. Di căn và tái phát sau phẫu thuật:

**Bảng 3.42. Tỷ lệ di căn và tái phát (n=72)**

	Phẫu thuật					Tổng
	<0.5	0.5 - <1	1-2	Cắt cụt	Mohs	
Không tái phát	2 (100%)	13 (76,5%)	26 (81,2%)	8 (88,9%)	11 (91,7%)	60 (83,3%)
Tái phát tại chỗ	0 (0%)	3 (17,6%)	3 (9,4%)	1 (11,1%)	1 (8,3%)	8 (11,1%)
Xuất hiện mới	0 (0%)	1 (5,9%)	3 (9,4%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (5,6%)
Không di căn	1 (50%)	15 (88,2%)	28 (87,5%)	9 (100%)	12(100%)	65 (90,3%)
Di căn hạch	0 (0%)	1 (5,9%)	4(12,5%)	0(0%)	0(0%)	5 (6,9%)
Di căn nội tạng	1 (50%)	1 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2(2,8%)
Tổng	2 (100%)	17 (100%)	32 (100%)	9 (100%)	12(100%)	72 (100%)

Nhận xét bảng 3.42: Sau phẫu thuật 83,3% bệnh nhân không tái phát, 90,3% không di căn, 11,1% tái phát tại chỗ, 5,6% xuất hiện thương tổn mới đều trên các bệnh nhân có dấu hiệu dày sừng do nhiễm độc asenic mạn tính và 6,9% di căn hạch và 2,8% di căn nội tạng.



**Biểu đồ 3.10. Thời gian tái phát**

Nhận xét biểu đồ 3.10: Trong số 72 bệnh nhân được phẫu thuật thấy có 16 bệnh nhân tái phát và di căn với thời gian trung bình là 8,88 tháng, chủ yếu các bệnh nhân tái phát và di căn trong khoảng năm đầu sau phẫu thuật. Thời gian tái phát dài nhất là 36 tháng.

### 3.3.7. Tỷ lệ bệnh nhân theo dõi qua từng giai đoạn

**Bảng 3.43. Thời gian theo dõi**

Số bệnh nhân	Thời gian ngắn nhất	Thời gian dài nhất	Thời gian theo dõi trung bình
82	3	58	24,31

Nhận xét bảng 3.45: Thời gian theo dõi từ 3 - 58 tháng và trung bình là 24,31 tháng.

**Bảng 3.44. Nguyên nhân tử vong**

n	Do bệnh	Do già yếu	Do nguyên nhân khác
14	10 (71,4%)	1 (7,1%)	3 (21,4%)

Nhận xét bảng 3.44: ngoài những bệnh nhân tử vong do bệnh chiếm 71,4%. Thì có 1 bệnh nhân do già yếu, 3 bệnh nhân tử vong do bệnh khác bao gồm 1 do bệnh tim mạch, 1 do bệnh máu, 1 do ung thư đại tràng



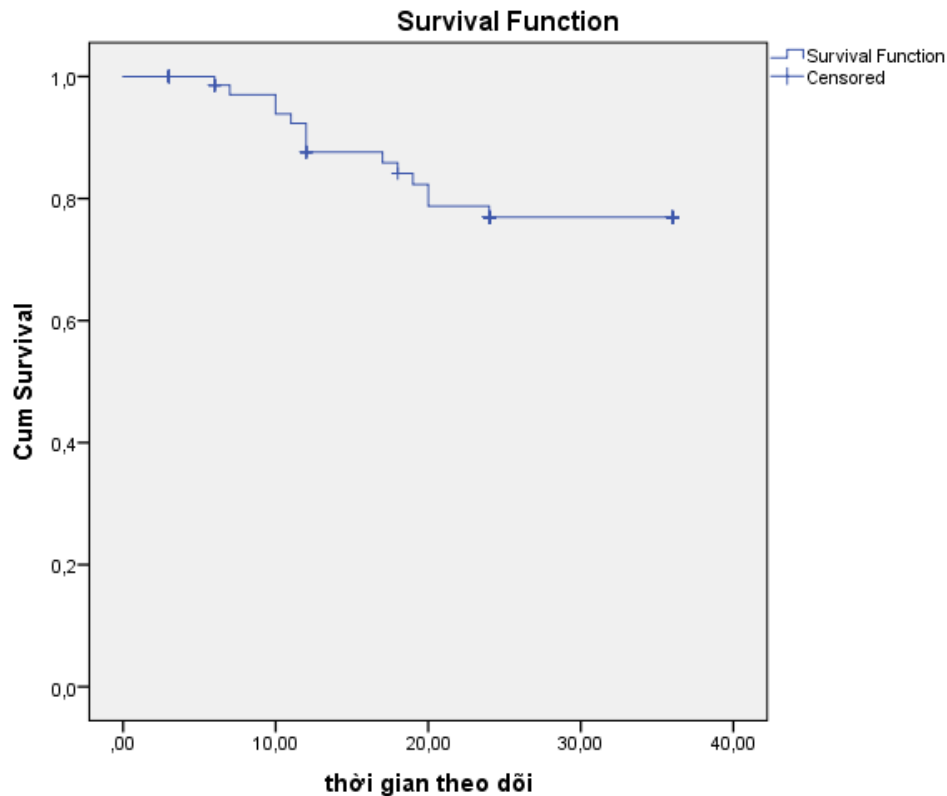
**Bảng 3.45. Tử vong và mất theo dõi giữa các phương pháp điều trị**

	Thời điểm (tháng)	Mẫu tại thời điểm	Số lượng mất đối tượng theo dõi	Đối tượng có nguy cơ	Số lượng tử vong	Tỷ lệ sống	Tỷ lệ sống tích lũy	Tỷ lệ tử vong
Phẫu thuật	0	60	0	60.000	0	1.00	1.00	0.00
	3	60	4	58.000	0	1.00	1.00	0.00
	6	56	5	53.500	1	.98	.98	.01
	9	50	0	50.000	3	.94	.92	.02
	12	47	4	45.000	2	.96	.88	.02
	15	41	0	41.000	1	.98	.86	.01
	18	40	1	39.500	2	.95	.82	.02
	21	37	0	37.000	0	1.00	.82	0.00
	24	37	6	34.000	0	1.00	.82	0.00
	27	31	2	30.000	0	1.00	.82	0.00
	30	29	7	25.500	1	.96	.78	.01
	33	21	1	20.500	0	1.00	.78	0.00
	36	20	2	19.000	0	1.00	.78	0.00
	39	18	2	17.000	0	1.00	.78	0.00
	42	16	3	14.500	0	1.00	.78	0.00
	45	13	1	12.500	0	1.00	.78	0.00
	48	12	4	10.000	0	1.00	.78	0.00
	51	8	5	5.500	0	1.00	.78	0.00
	54	3	2	2.000	0	1.00	.78	0.00
	57	1	1	.500	0	1.00	.78	0.00
Mohs	0	12	0	12.000	0	1.00	1.00	0.00
	3	12	1	11.500	0	1.00	1.00	0.00
	6	11	1	10.500	0	1.00	1.00	0.00
	9	10	0	10.000	0	1.00	1.00	0.00
	12	10	2	9.000	1	.89	.89	.04
	15	7	0	7.000	0	1.00	.89	0.00
	18	7	0	7.000	1	.86	.76	.05
	21	6	0	6.000	0	1.00	.76	0.00
	24	6	1	5.500	0	1.00	.76	0.00
	27	5	1	4.500	0	1.00	.76	0.00
	30	4	2	3.000	0	1.00	.76	0.00
	33	2	1	1.500	0	1.00	.76	0.00
	36	1	0	1.000	0	1.00	.76	0.00
	39	1	0	1.000	0	1.00	.76	0.00
	42	1	0	1.000	0	1.00	.76	0.00
45	1	1	.500	0	1.00	.76	0.00	
	Thời điểm	Mẫu tại thời điểm	Số lượng mất đối tượng theo dõi	Đối tượng có nguy cơ	Số lượng tử vong	Tỷ lệ sống	Tỷ lệ sống tích lũy	Tỷ lệ tử vong
Không điều trị	0	10	0	10.000	0	1.00	1.00	0.00
	3	10	7	6.500	0	1.00	1.00	0.00
	6	3	0	3.000	1	.67	.67	.13

9	2	0	2.000	0	1.00	.67	0.00
12	2	0	2.000	0	1.00	.67	0.00
15	2	0	2.000	0	1.00	.67	0.00
18	2	0	2.000	1	.50	.33	.22
21	1	0	1.000	0	1.00	.33	0.00
24	1	0	1.000	0	1.00	.33	0.00
27	1	0	1.000	0	1.00	.33	0.00
30	1	0	1.000	0	1.00	.33	0.00
33	1	1	.500	0	1.00	.33	0.00

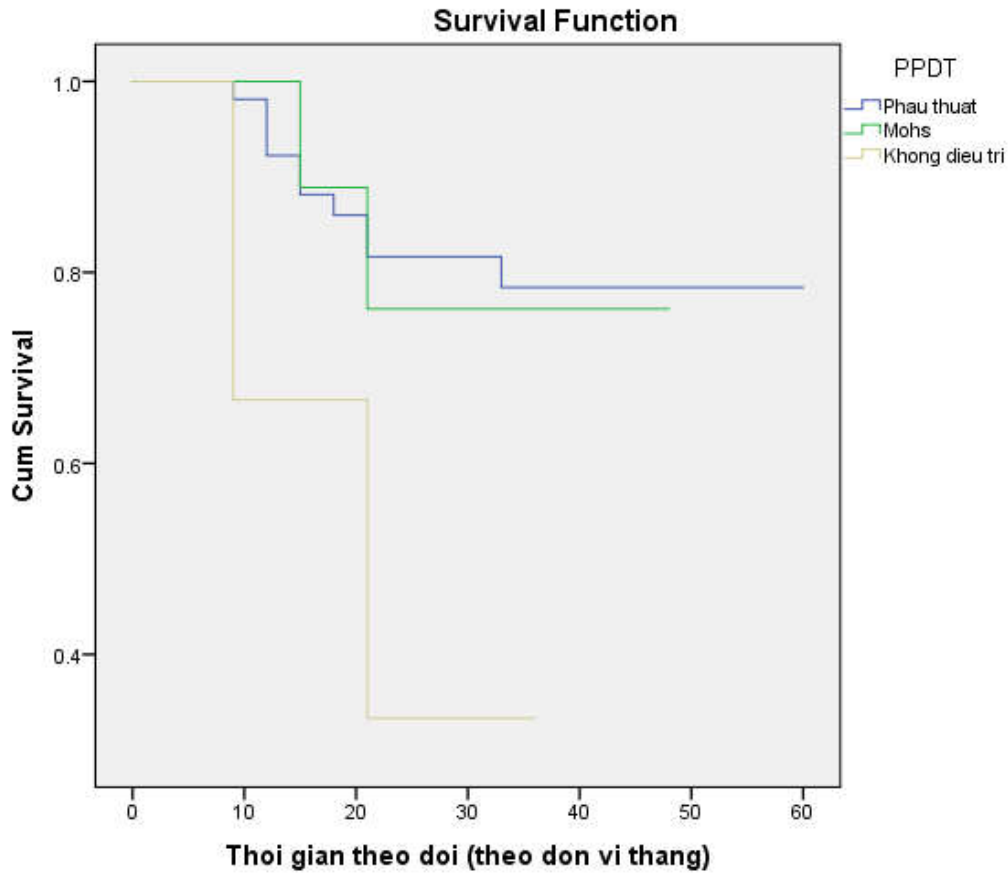
Nhận xét bảng 3.45: Bảng 3.46 thể hiện số lượng tử vong và mất đối tượng theo dõi trong thời gian nghiên cứu ở 3 nhóm nghiên cứu. Tại thời điểm 1 năm theo dõi, tỷ lệ sống trong nhóm phẫu thuật là 96% và trong nhóm Mohs là 89%. Sau 3 năm theo dõi, tỷ lệ sống là 78% trong nhóm phẫu thuật, 76% trong nhóm Mohs và dưới 33% trong nhóm không can thiệp gì.

### 3.3.8. Tỷ lệ sống sau điều trị



### Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ sống sót chung

Nhận xét biểu đồ 3.11: Tỷ lệ sống sót sau điều trị chủ yếu biến động trong 2 năm đầu. Với tỷ lệ tử vong của mỗi năm khoảng 10%.



**Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ sống sót theo từng phương pháp**

Nhận xét biểu đồ 3.12: thể hiện đường sống của 3 nhóm trong thời gian theo dõi. Có thể thấy nhóm phẫu thuật (phẫu thuật cắt rộng và cắt cụt) là nhóm có tỷ lệ sống tại thời điểm kết thúc nghiên cứu cao nhất. Tuy nhiên, kiểm định thống kê Wilcoxon cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ sống giữa 3 nhóm là không có ý nghĩa thống kê ( $p=0.46$ ).

## CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN

### 4.1. Một số yếu tố liên quan đến ung thư da tế bào vảy:

Tỷ lệ UTDBMV có xu hướng tăng dần theo khoảng tuổi. Tuổi càng cao, tỷ lệ mắc càng nhiều. 96,3% bệnh nhân UTDBMV đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương trên 40 tuổi, lứa tuổi trên 60 tuổi chiếm đến 78% trong đó nhóm tuổi từ 60 đến 79 tuổi gặp trong 51,2%, sự khác biệt giữa hai giới nam và nữ không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,348 > 0,05$ , tuổi nhỏ nhất là 28 tuổi và lớn nhất là 96 tuổi với độ tuổi trung bình là 68,7 tuổi chung cho cả hai giới và 66,67 cho nam và 71,45 với nữ giới. Như chúng ta đã biết tuổi càng cao thời gian tích lũy tiếp xúc ánh sáng mặt trời (ASMT) càng lớn thêm vào đó khả năng sửa chữa các biến đổi DNA do ánh sáng mặt trời cũng như các tác nhân gây ung thư khác kém đi. Có hai vấn đề liên quan giữa tuổi và nguy cơ ung thư da bao gồm : Thứ nhất tăng tích lũy tiếp xúc với các chất gây ung thư, thứ hai là giảm khả năng sửa chữa DNA (DNA repair capacity/DRC). Những người có ung thư da sớm đều thấy có giảm DRC, do đó làm tăng đột biến DNA. Sự giảm DRC ước tính khoảng 0.63% năm và đến tuổi ngoài 40 sự suy giảm tích lũy lên đến 25% [92]. Phần lớn cơ chế sửa chữa là cắt đoạn các nucleotid (nucleotide excision repair -NER) bị thương tổn bởi các tác nhân tia cực tím hoặc chất gây ung thư, sau đó sẽ tổng hợp chuỗi mới không bị thương tổn, giúp các tế bào phát triển bình thường. Một điều nữa giải đáp được liên quan giữa tuổi và tăng nguy cơ ung thư nói chung và ung thư da nói riêng đó là đáp ứng tức thì ngay sau khi dấu hiệu thương tổn DNA ban đầu được chuyển đến với sự góp phần của gen ức chế khối u p53 và yếu tố phiên mã trong chu trình tế bào góp phần ngăn chặn ung thư phát triển. Tuy nhiên, đáp ứng này sẽ giảm 17% từ tuổi 30 đến tuổi 80 có thể là tiền đề của lão hóa da và ung thư [93].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng không có sự khác biệt về tỷ lệ giai đoạn bệnh ở hai lứa tuổi dưới 60 và từ 60 trở lên với  $p > 0,05$  ( $p = 0,4$ ). Có

lẽ với mẫu nghiên cứu nhỏ chúng tôi chưa thấy mối liên quan thực sự vì trong số các bệnh nhân ở giai đoạn 3,4 của chúng tôi đa phần là ở bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên (9/10 bệnh nhân). Chúng tôi cần nghiên cứu với các số mẫu lớn hơn và sâu hơn vào vấn đề nguy cơ ung thư di căn và mức độ xâm nhập của thương tổn của tuổi bệnh nhân để có những kết luận chính xác hơn. Nhiều nghiên cứu lâm sàng cũng đã cho thấy kết quả tương đồng với chúng tôi. Nghiên cứu Trịnh Quang Diện năm 1999 thấy 89,8% bệnh nhân UTDBMV trên 40 tuổi [94] và nghiên cứu của Nguyễn Thị Thái Hòa năm 2002 [10] là 83,7% các trường hợp UTDBMV ở lứa tuổi trên 40. Theo nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương (2001) trong 3 năm, nhóm tuổi gặp nhiều nhất trong ung UTDBMV là 61-70 tuổi [95]. Lứa tuổi trên 80 chỉ có 24.34% giảm hơn so với các lứa tuổi khác không có nghĩa là UTDBMV ở độ tuổi này giảm mà là vì dân số những người trên 80 tuổi trong cộng đồng thấp hơn so với dân số ở các khoảng tuổi khác.

Trong tổng số bệnh nhân bị UTDBMV thì tỷ lệ bệnh nhân nam là 59,8% cao hơn so với số bệnh nhân nữ đến điều trị là 40,2%. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu của Trịnh Quang Diện [94]. Trong nghiên cứu của Miller năm 1994 tại Mỹ, cho thấy tỷ lệ mắc UTDBMV ở nam là 81-136/100.000 dân cao hơn ở nữ là 26-59/100.000 dân [96]. Theo nghiên cứu của English năm 1998 trên 145 bệnh nhân bị UTDBMV thì có tới 66% bệnh nhân nam giới và chỉ có 34% bệnh nhân nữ giới [97]. Để lý giải điều này các tác giả đều cho rằng có thể do đàn ông ít có thói quen kiểm tra da và dùng kem chống nắng, phụ nữ thường có thói quen đến khám da liễu sớm ngay khi có những thương tổn da ban đầu do đó thường có cơ hội phát hiện sớm các thương tổn nguy cơ và những thương tổn ung thư. Đồng thời phụ nữ thường có ý thức tránh nắng và bôi kem chống nắng hơn nam giới do vậy cũng làm giảm tác hại của tia cực tím đối với da. Cũng chính vì vậy, thương tổn ở nam giới thường có kích thước to hơn 2 cm đường kính với tỷ lệ 42/49 bệnh nhân nam giới trong khi chỉ có 19/33 bệnh nhân nữ có đường kính trên 2 cm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p=0,004$ . Vì các thương tổn lớn nên chủ yếu bệnh nhân nam

giới ở giai đoạn 2 trở lên (81,6%) trong khi bệnh nhân nữ giới có đến 54,3% bệnh nhân ở giai đoạn 0,1, sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với  $p=0,007$ . Như vậy, điều này giúp chúng ta thấy cần phải đi khám sớm và tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời cũng như các tác nhân gây nguy cơ ung thư sẽ giúp phát hiện bệnh sớm và ở giai đoạn sớm nhằm điều trị và quản lý ung thư hiệu quả hơn.

Ánh sáng mặt trời lại khẳng định ưu thế của nó trong nguy cơ gây ung thư khi mà các nghề nghiệp làm việc tiếp xúc ánh sáng mặt trời nhiều đều có tỷ lệ ung thư cao. Theo nghiên cứu của chúng tôi có 29,3% số bệnh nhân làm nghề nông, 9,8% bệnh nhân làm công nhân, 15,9% làm nghề tự do, đây là những người thường xuyên phải làm việc ngoài trời, tiếp xúc ánh sáng mặt trời nhiều. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của Adele Green [98], khi nghiên cứu ở những người dân ở Úc cho thấy, nguy cơ mắc bệnh với những người làm việc ngoài trời cao hơn 5,5 lần so với những người làm việc trong nhà. Thậm chí chỉ tính trên người da sáng màu thì nguy cơ đó tăng lên đến 10,5 lần [98]. Theo nghiên cứu của Bruce K. Armstrong thì thấy UTDBMV liên quan nhiều đến nghề nghiệp tiếp xúc ánh sáng mặt trời với RR là 1,64 [99]. Thêm vào đó, những bệnh nhân làm việc ngoài trời có tỷ lệ thương tổn lớn hơn 2 cm cao hơn nhiều so với những bệnh nhân làm việc trong nhà nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Như vậy, chúng ta thấy ánh sáng mặt trời đặc biệt là bức xạ cực tím là một trong những yếu tố bệnh sinh lớn nhất của UTDBMV.

Thời gian và thời điểm tiếp xúc ánh sáng càng khẳng định vai trò của ánh sáng mặt trời trong ung thư da nói chung và UTDBMV nói riêng. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì thấy thời gian tiếp xúc ánh sáng mặt trời ít quan trọng hơn là thời điểm tiếp xúc. Nguy cơ ung thư tăng 2,609 lần ở những bệnh nhân tiếp xúc trên 6 giờ ngày nhưng không có ý nghĩa thống kê có lẽ do mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn, còn những người tiếp xúc ánh sáng ở thời điểm 11-14 giờ có nguy cơ cao hơn khung giờ khác là 1,697 lần có ý nghĩa thống kê.

Nhiều nghiên cứu trực tiếp tia cực tím cho thấy vai trò của các tia cực tím UVA, UVB gây tổn hại DNA của các tế bào da, đồng thời UVB còn gây suy giảm hệ miễn dịch của da và xác định tia cực tím là nguyên nhân chủ yếu gây ung thư da [55],[56]. Kết quả nghiên cứu của Gallagher và cộng sự cho thấy những người làm việc ngoài trời có tỉ lệ mắc ung thư da rất cao và 80% thương tổn ung thư da ở vùng da hở [100]. Phần lớn những người làm việc trong nhà sẽ chịu một cường độ ánh sáng mặt trời tùy thuộc vào từng vùng như ở châu Âu là 10–20 kJ.m<sup>2</sup>/năm, ở Mỹ là 20–30 kJ.m<sup>2</sup>/năm và ở Úc là 20–50 kJ.m<sup>2</sup>/năm, ở những kỳ nghỉ tăng khoảng 30% hoặc hơn. Những người làm việc ngoài trời có nguy cơ ung thư da tăng khoảng 2,5-5 lần [101]. Một nghiên cứu khác ở Châu Âu cho thấy ở những người phơi nắng trên 200.000 giờ có nguy cơ bị ung thư tế bào vảy cao gấp 8-9 lần so với nhóm chứng [102]. Ở châu Úc và Nam phi có số người mắc ung thư da cao nhất thế giới do tầng Ozone ở cực nam bán cầu bị phá hủy.

Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy UTDBMV hay gặp ở vùng da hở và trên người có loại da sáng [5],[103], ít gặp hơn ở người da sẫm màu [104]. Tỷ lệ UTDBMV ở người có tuổi tăng lên do việc tiếp xúc mạn tính với ánh sáng mặt trời[4]. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ UTDBMV gấp đôi khi cách nhau từ 8-10 độ vĩ độ, và tỷ lệ cao nhất ở xích đạo. Những cựu chiến binh của thế chiến thứ 2 chiến đấu ở thái bình dương có tỷ lệ cao hơn những người chiến đấu ở châu Âu. Giống như vậy tỷ lệ UTDBMV ở những người Nhật bản di cư đến Hawaii cao hơn những Nhật ở Nhật. Thêm vào đó những bệnh nhân bị vẩy nến mà chiếu PUVA nhiều tăng hơn 30 lần bị ung thư da không sắc tố, nhất là UTDBMV [2].

Tránh ánh nắng mặt trời sẽ làm giảm các thương tổn DNA. Các phương pháp gồm tránh nắng vào thời điểm cường độ mạnh nhất 10 giờ sáng đến 4 giờ chiều đặc biệt thời gian từ 11 giờ đến 1 giờ chiều, mặc quần áo, đeo kính chống nắng, đặc biệt là dùng kem chống nắng [105]. Tuy nhiên, người ta cũng nhận thấy việc sử dụng kem chống nắng ngày càng tăng nhưng ung thư da thì lại

không giảm mà cũng ngày càng tăng. Do vậy, vai trò của kem chống nắng trong phòng chống ung thư da còn đang tranh cãi. Số liệu của chúng tôi bước đầu cho thấy bệnh nhân của chúng tôi không có thói quen dùng kem chống nắng mà chỉ sử dụng quần áo để che nắng chiếm đến 85,4%. Mặc dù các bệnh nhân có sử dụng biện pháp che chắn bằng quần áo cao nhưng chúng tôi không thấy sự khác biệt về nguy cơ ung thư giữa những bệnh nhân sử dụng biện pháp tránh nắng và không sử dụng biện pháp tránh nắng với  $p > 0,05$ . Kết quả này có thể giải thích được là số mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn, cũng như chỉ có quần áo chống nắng thì không đủ ngăn cản tác hại của tia cực tím. Hơn nữa, người ta cũng nhận thấy để có quần áo chống nắng hiệu quả cần chú ý đến chất liệu, độ dày, màu sắc và đặc biệt là các chất hấp thụ tia cực tím [106]. Điều này cũng giải thích một phần kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, khi mà các quần áo bảo vệ không được chú trọng vào các đặc tính như nghiên cứu của Gambichler và cộng sự [106].

Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 17% thương tổn ung thư xuất phát từ các thương tổn liên quan đến ánh sáng mặt trời có trước đó bao gồm 14,6% thương tổn dày sừng ánh sáng và 2,4% thương tổn viêm môi ánh sáng. Dày sừng ánh sáng là một trong những thương tổn thường gặp trước khi xuất hiện ung thư biểu mô vảy với 60% UTDBMV xuất hiện trên dày sừng ánh sáng trước đó [107]. Tỷ lệ chuyển đổi thành ác tính của các thương tổn dày sừng ánh sáng khoảng 5 -20% trong vòng từ 5 đến 20 năm [107]. Trong những năm gần đây nhiều nhà lâm sàng coi dày sừng ánh sáng như một UTDBMV tại chỗ và cần phải theo dõi thường xuyên. Chính vì vậy đối với thương tổn dày sừng ánh sáng thì chúng ta cần phải theo dõi chặt chẽ để điều trị và xử trí kịp thời khi xuất hiện ung thư [108].

Trong một số nghiên cứu, người ta cũng nhận thấy rằng có vẻ như UVA/UVB chỉ gây ra những đột biến gen trong các thương tổn dày sừng ánh sáng, còn việc gây ra các đột biến liên quan đến chuyển từ dạng lành tính (dày sừng ánh sáng) sang ác tính (ung thư biểu mô vảy) là do gốc oxy phản ứng



(ROS) [109]. Khi có quá nhiều các gốc tự do dẫn đến thương tổn cấu trúc và chức năng tế bào và dẫn đến biệt hóa của mô ung thư. ROS/RNS gây ra tổn thương DNA, kể cả DNA ở nhân và DNA ở ty lạp thể. Khi DNA bị tổn thương thì quá trình sửa chữa của cơ thể sẽ diễn ra làm bình thường hóa sự phát triển của tế bào. Nếu quá trình sửa chữa kém hoặc không hoạt động thì các đột biến sẽ được tích tụ dần và hình thành giai đoạn đầu của sinh ung thư [57]. Bình thường ROS được tạo ra sẽ bị loại bỏ nhanh bởi các thành phần không phải enzym như ascorbic acid, tocopherol, ubiquinol, và glutathione (GSH) và các enzym chống oxy hóa (catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), thioredoxin reductase, glutathione peroxidase (GPx), và glutathione reductase để tạo nên sự cân bằng giữa các chất oxy hóa và chất chống oxy hóa làm ổn định mô và tế bào. Tuy nhiên, ROS được hình thành quá nhiều do phản ứng của các chất nhạy cảm ánh sáng nội sinh trong da với tia UV có thể làm mất cân bằng này [110]. Vai trò phòng chống ung thư của các chất chống oxy hóa, chống các ROS giúp loại bỏ các nguyên tử oxy phản ứng cũng sẽ góp phần giúp làm giảm tỷ lệ ung thư da do ánh sáng mặt trời và cần có những nghiên cứu cụ thể hơn cho vấn đề này.

Kết quả của chúng tôi chỉ ra có đến 42,7% bệnh nhân UTDBMV có hút thuốc lá/thuốc lào hay ăn trầu và không thấy mối liên quan với nguy cơ ung thư. Nhưng với vùng tiếp xúc nhiều là khoang miệng và đặc biệt là môi thì thấy có nguy cơ ở những người chỉ hút thuốc lá tăng 1,67 lần với môi trên và 1,74 lần với môi dưới nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Khi tính chung cho tất cả các bệnh nhân có hút thuốc lá/thuốc lào/ăn trầu cũng thấy nguy cơ ung thư tăng với môi trên là 1,35 lần, với môi dưới là 4,65 lần nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nhưng khi chúng ta tính riêng trên những bệnh nhân hút thuốc lào hoặc ăn trầu thì thấy ăn trầu làm tăng nguy cơ 19 lần cho UTDBMV ở môi trên và 21 lần cho môi dưới với  $p < 0,05$  và hút thuốc lào không thấy mối liên quan với ung thư môi trên nhưng tăng gấp 4,95 lần với  $p < 0,05$  cho nguy cơ UTDBMV môi dưới. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng

với nghiên cứu của A. Odenbro khi nghiên cứu về mối liên quan giữa hút thuốc, các sản phẩm thuốc lá và UTDBMV ở da [111]. Kết quả nghiên cứu của Penelope McBride tại Úc cũng đưa ra kết luận tương đồng với chúng tôi là hút thuốc lá không làm tăng nguy cơ UTDBMV ở da. Nhưng với các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn như các nghiên cứu bệnh chứng hay quần tập thì đều cho thấy có sự tăng nguy cơ UTDBMV ở da ở nhóm hút thuốc so với nhóm không hút thuốc [112],[113]. Với nghiên cứu quần tập của Grodstein F. trên những y tá thì thấy có một sự gia tăng nhẹ nguy cơ UTDBMV trong số người hút thuốc lá hiện tại 1,4 lần và đã từng hút 1,2 lần so với người không bao giờ hút, nhưng không thấy sự liên quan với số lượng điếu thuốc hút trong ngày [112]. Kết quả của Aubry F và cộng sự cũng cho thấy không có sự liên quan giữa số lượng thuốc hút và nguy cơ UTDBMV ở da, nhưng nguy cơ tăng hơn 2 lần ở những người hút thuốc so với những người không hút thuốc [113]. Nhai trầu và hút thuốc cũng gây lên các đột biến gen, đặc biệt là đột biến gen p53 liên quan nhiều đến ung thư biểu mô vảy vùng miệng [114]. Nghiên cứu của Stefano Petti cho thấy nguy cơ ung thư biểu mô vảy ở những người ăn trầu là gần 8 lần, ở những người hút thuốc là gần 4 lần và tăng lên hàng chục lần ở những người ăn trầu kết hợp với hút thuốc hoặc uống rượu hoặc cả hai [115]. Như vậy, nguy cơ của thuốc lá và sản phẩm thuốc lá trong sự hình thành UTDBMV ở da cũng đã được xác định và có thể giải thích hút thuốc làm suy giảm miễn dịch, đột biến gen và do đó tăng nguy cơ ung thư.

Các bệnh nhân của chúng tôi cũng có đến 18,2% tiếp xúc với các hóa chất khác trong đó nhiều nhất là tiếp xúc với asen 8,5% trường hợp. Nguyên nhân nhiễm asenic đều không xác định rõ nhưng cả 5 bệnh nhân có đặc điểm chung đều có tiền sử hen phế quản và dùng thuốc đông y để điều trị hen nhiều năm trước khi xuất hiện thương tổn dày sừng và ung thư. Phải chăng trong các thuốc đông y có chứa hàm lượng asenic nhất định để điều trị bệnh hen vì trong y văn trước kia thuốc chứa asenic là một trong các thuốc điều trị bệnh hen (dung dịch Fowler) cũng có các bằng chứng gây ung thư biểu mô vảy ở da

[116],[117],[118],[119]. Tuy biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc asenic mạn tính có ở các bệnh nhân của chúng tôi, nhưng khi định lượng asenic ở 5 bệnh nhân thì có 2 bệnh nhân có lượng asenic ở tóc và nước tiểu bình thường, 1 bệnh nhân có asenic tóc cao, asen niệu bình thường, 2 bệnh nhân asenic tóc bình thường và asenic niệu cao. Với sự không tương đồng trong lâm sàng và xét nghiệm chúng tôi cũng cần có những nghiên cứu sâu và với cỡ mẫu lớn mới có thể lý giải được điều này. Tất cả các bệnh nhân này đều bị ung thư biểu mô vảy tại chỗ (Bệnh Bowen) ở nhiều vị trí và trong quá trình theo dõi thì vẫn xuất hiện thương tổn mới, được kiểm soát tốt bằng Imiquimod 5% bôi 2 ngày 1 lần. Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu Guo X và cộng sự cho thấy phần lớn những thương tổn trên những bệnh nhân nhiễm asenic đều có số lượng nhiều chủ yếu là Bowen ở những vùng không tiếp xúc ánh sáng mặt trời [120]. Trong một số nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy những vùng có nước sinh hoạt nhiễm asenic thấy tỷ lệ UTDBMV tăng cao [121], những người có nồng độ asenic trong móng cao có nguy cơ mắc UTDBMV gấp hai lần bình thường [65]. Trong khi đó, cơ chế sinh ung thư của nhiễm độc asenic vẫn chưa rõ. Một giả thuyết đưa ra là có thể do ái tính cao của asenic với nhóm sulfuhydryl trong các tế bào giàu keratin như tế bào sừng, dẫn đến gây độc các tế bào này, ngoài ra asenic còn gây tăng quá mức các yếu tố tăng trưởng, kích thích gây tăng sinh tế bào sừng thượng bì ở người và tác động vào chu trình tế bào thông qua quá trình methyl hóa gen trong con đường p53 và p16, làm tăng các oxy phản ứng gây rối loạn chức năng của nhiễm sắc thể, giảm sửa chữa cắt đoạn nucleotid của pyrimidine dimers làm tăng đột biến gây ra do ánh sáng mặt trời từ đó hình thành nên ung thư [122]. Như vậy, bệnh nhân có tiền sử hen phế quản đến khám vì thương tổn da chúng ta phải tìm dấu hiệu nhiễm asenic và định lượng asenic trong nước tiểu, tóc và móng, đồng thời tầm soát ung thư định kỳ trên toàn bộ cơ thể.

Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan nào giữa tiếp xúc với các hóa chất khác như thuốc trừ sâu, diệt cỏ..., với UTDBMV có lẽ với số lượng bệnh

nhân tiếp xúc ít, không đủ số liệu phân tích. Theo một số nghiên cứu thì cũng chỉ ra sự liên quan của UTDBMV với các hóa chất như nghiên cứu của Richard P. Gallagher và cộng sự cho thấy nguy cơ bị UTDBMV tăng gấp 2,8 lần ở những người tiếp xúc với thuốc trừ sâu, 3,9 lần ở những người tiếp xúc với chất diệt cỏ [66]. Trong nghiên cứu của Richard [66] cũng chỉ cho thấy chất giặt tẩy khô, sợi amiang, sợi thủy tinh... có làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô đáy mà không nhắc đến nguy cơ cho UTDBMV. Như vậy, chúng ta cũng có thể thấy các hóa chất thuốc trừ sâu, diệt cỏ và asenic có liên quan đến UTDBMV, trong khi các hóa chất khác không ảnh hưởng mặc dù có thể làm tăng nguy cơ ung thư da khác như ung thư biểu mô đáy.

Trên phương diện lý thuyết, các ung thư biểu mô vảy thường xuất hiện trên thương tổn da có sẵn từ trước. Các nghiên cứu đều cho thấy những bệnh nhân có các thương tổn da mạn tính có sẵn từ trước đều có nguy cơ UTDBMV ở da cao hơn hẳn. Kết quả của chúng tôi cho thấy có tới 61% ung thư xuất hiện trên các thương tổn da trước đó. Thương tổn da trước đó không đưa ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về UTDBMV về thể lâm sàng và thể mô bệnh học nhưng chúng tôi thấy ở những bệnh nhân có thương tổn trước đó thì phần lớn là các ung thư thể xâm nhập, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  và nguy cơ mắc bệnh cao gấp 44, 95 lần ở những bệnh nhân có thương tổn da trước đó. Các thương tổn da do ánh sáng làm tăng nguy cơ ung thư da đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. Trong một nghiên cứu bệnh chứng của W Tulvatana và cộng sự cho thấy nguy cơ ung thư biểu mô vảy ở kết mạc tăng lên 16 lần ở những bệnh nhân có thương tổn sợi chun do ánh nắng (Solar elastosis) so với nhóm chứng [123]. Môi trường viêm mạn tính sẽ làm giảm khả năng miễn dịch tự nhiên chống lại khối u do vậy sẽ làm tăng nguy cơ phát triển khối u da, giảm đáp ứng trong liệu pháp miễn dịch trong điều trị khối u [124]. Người ta cũng chứng minh được phản ứng viêm có vai trò quan trọng trong sinh ung thư cũng như sự di căn của khối u. Trong đó, các yếu tố TNF  $\alpha$ , IL 12, IL23 có vai trò quan trọng trong sự hình thành và phát triển khối u [124]. Trong nghiên

cứu, chúng tôi thấy có 12,2% bệnh nhân xuất hiện trên loét mạn tính và 4,8% xuất hiện trên sẹo bỏng nhưng không tính được yếu tố nguy cơ. Mặc dù, các nghiên cứu trong y văn về nguy cơ của các sẹo bỏng của UTDBMV rất ít, nhưng đều không thấy tăng nguy cơ ở những người bị sẹo bỏng so với nhóm chứng khi theo dõi trung bình từ 16 đến 25 năm [125],[126]. Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ UTDBMV trên nền sẹo bỏng thấp hơn nghiên cứu của Lê Thế Trung [91] và nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương [96], ung thư tế bào vảy phát triển chủ yếu trên sẹo bỏng. Sẹo bỏng ở tình trạng lồi hoặc quá phát, tiến triển lâu ngày có thể gây loét hoặc viêm áp xe rất lâu lành, chính tình trạng viêm mạn tính này có thể gây hư biến thành ung thư. Thời gian trung bình từ lúc bị loét đến khi hình thành UTDBMV theo báo cáo của Timothy M. Johnson và cộng sự là 8 năm [107]. Theo nghiên cứu của Edwards MJ năm 1989 trên 66 bệnh nhân UTDBMV xuất hiện trên nền sẹo thì thấy có khoảng 70% là do sẹo bỏng với thời gian từ lúc bị sẹo đến lúc thành ung thư trung bình là  $43,7 \pm 20,4$  năm [127]. Phần lớn (71%) trong số các thương tổn sẹo biến chứng thành UTDBMV trong nghiên cứu này bị tái phát nhiều lần hoặc có thời gian lành vết thương kéo dài. Do vậy, cần điều trị tích cực và theo dõi thường xuyên những vết sẹo bỏng quá phát hoặc lồi. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có thương tổn ung thư nào xuất hiện trên sẹo do tia xạ nhưng trong nghiên cứu của Edwards MJ cho thấy khoảng 30% những bệnh nhân bị UTDBMV trên thương tổn sẹo là những sẹo do tia xạ với thời gian hình thành ung thư ngắn hơn ở những ung thư xuất hiện trên nền sẹo bỏng với thời gian  $24,8 \pm 15,7$  năm [127]. Các sang chấn liên tục vào vùng sẹo cũng góp phần là tăng nguy cơ ung thư được thể hiện ở các vị trí hay gặp ung thư trên nền sẹo là ở mặt duỗi các khớp chiếm 34% [127]. Các thương tổn da viêm mạn tính thường là các thương tổn của lupus kinh, vẩy nến. Các thương tổn UTDBMV xuất hiện ở các bệnh nhân này có thể gặp ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể và thường lan tỏa với số lượng trên 2 thương tổn ung thư như lupus, bệnh da do gen thường xuất hiện nhiều hơn 1 thương tổn ung thư, 100% các bệnh nhân này có từ 2 thương tổn ung thư trở

lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân vẩy nến có xuất hiện thương tổn ung thư trong đó 1 bệnh nhân có 2 thương tổn ở chân và thân mình các bệnh nhân này đều đã từng điều trị vẩy nến bằng liệu pháp ánh sáng PUVA và thuốc chống phân bào methotrexat. PUVA và thuốc toàn thân trong vẩy nến đều có nguy cơ gây xuất hiện UTDBMV cao hơn. Theo Maryam M. Asgari nghiên cứu trên 5889 bệnh nhân vẩy nến được điều trị bằng thuốc toàn thân, tính cả thuốc sinh học từ năm 1998 đến 2011 cho thấy nguy cơ tăng cao mắc UTDBMV với những bệnh nhân sử dụng thuốc điều trị vẩy nến lên đến 80% đặc biệt với các thuốc chống TNF- $\alpha$  [128]. Tuy nhiên, với vẩy nến điều trị bằng cetuximab, là một yếu tố chống lại thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì (epidermal growth factor receptor (EGFR)) đã đồng thời làm mất UTDBMV [129].

Chúng tôi không gặp bệnh nhân suy giảm miễn dịch nào bị UTDBMV. Mặc dù, chúng ta đã biết suy giảm miễn dịch sẽ làm giảm khả năng tự nhiên của cơ thể chống lại ung thư. Phần lớn những nghiên cứu sự liên quan của tình trạng suy giảm miễn dịch đến ung thư nói chung hay UTDBMV nói riêng gặp trên những người ghép tạng. Theo Jensen P và cộng sự cho thấy nguy cơ UTDBMV môi tăng 20 lần và UTDBMV da tăng 65 lần ở nhóm bệnh nhân ghép tạng so với nhóm chúng [130]. Việt Nam mới bước vào lĩnh vực ghép tạng một thời gian ngắn, số lượng bệnh nhân chưa nhiều nên chúng tôi không có điều kiện nghiên cứu nguy cơ ung thư trên các bệnh nhân này. Hy vọng trong tương lai, có những nghiên cứu về nguy cơ ung thư da trong đó có UTDBMV tại Việt Nam và sẽ có phương án dự phòng ung thư xuất hiện trên các bệnh nhân ghép tạng cũng như có nguy cơ suy giảm miễn dịch. Với những bệnh nhân có thương tổn da do gen trước đó như khô da sắc tố thì nguy cơ ung thư da có thể tăng lên đến 1000 lần [131]. Bình thường các thương tổn DNA do tia cực tím gây nên đều được cơ chế bảo vệ tự nhiên của cơ thể sửa chữa hoặc loại bỏ. Các cơ chế này bao gồm : cắt bỏ đoạn DNA bị hư tổn, chết theo chương trình... Gen p53 đóng vai trò quan trọng cơ chế bảo vệ tự nhiên này bằng cách sửa chữa các tổn hại

DNA ở giai đoạn nghỉ trong chu trình tế bào, hoặc gây chết tế bào theo chương trình khi sự sửa chữa không thực hiện được [132]. Trong quá trình nghiên cứu của chúng tôi đã khám cho 3 bệnh nhân (trong đó chỉ có 1 bệnh nhân có đủ dữ liệu phân tích để đưa vào đề tài) bị khô da sắc tố, một trong các bệnh có thương tổn gen p53, thì cả 3 bệnh nhân đều xuất hiện ung thư từ lứa tuổi trẻ dưới 30 tuổi với nhiều thương tổn ung thư và dễ tái phát. Như vậy, khi khả năng bảo vệ tự nhiên của cơ thể mất đi thì dễ dẫn đến xuất hiện các tế bào bất thường và ung thư hình thành, để thấy rằng những bất thường về DNA diễn ra từ rất sớm và liên tục. Khi trẻ thì khả năng sửa chữa rất tốt không làm xuất hiện các đột biến DNA, càng về già thì khả năng sửa chữa kém đi và nguy cơ xuất hiện ung thư tăng lên. Do vậy, mà trong gần 80% bệnh nhân chúng tôi gặp đều trên 60 tuổi. Điều đó càng minh chứng cho vai trò của tia cực tím trong hình thành ung thư da nói chung và ung thư biểu mô vảy nói riêng.

Một yếu tố có thể được coi song hành với tia cực tím trong hình thành ung thư da và niêm mạc là HPV. Tuy nhiên, vai trò của HPV gây ung thư ở da chưa rõ ràng, cho dù có những nghiên cứu cho thấy tỷ lệ HPV dương tính trong các thương tổn ung thư biểu mô vảy ở da là 69% [59]. Trong số 38/82 bệnh nhân của chúng tôi được làm xét nghiệm HPV bằng phương pháp PCR thì có 24/38 chiếm 63,2% bệnh nhân dương tính với HPV tương đương với kết quả của S. Tuttleton Arron và cộng sự. Tỷ lệ dương tính cao nhất trên các bệnh nhân có ung thư thể sùi với 17/21 chiếm 81%, tiếp đến là thể quanh miệng chiếm 50%. Thương tổn sinh dục ở những bệnh nhân của chúng tôi có 1/3 bệnh nhân có HPV dương tính thấp hơn so với trong nghiên cứu của Eliezri YD và cộng sự với tỷ lệ 27/40 bệnh nhân UTDBMV ở sinh dục có dương tính với HPV [133]. Có 1 bệnh nhân có thương tổn dưới móng được làm HPV cho kết quả âm tính. Kết quả của chúng tôi với số lượng bệnh nhân ít nên chưa phản ánh hết tình trạng có mặt của HPV tại các thương tổn da. Nhiều nghiên cứu cho thấy thương tổn nhiễm HPV ở sinh dục thường đi kèm với nhiễm HPV ở tay biểu hiện sự lây nhiễm của HPV [133],[134]. Trong tất cả các nghiên cứu thì

đều thấy có sự hiện diện của các loại (type) HPV khác nhau trong một số thương tổn UTDBMV ở da nhưng vai trò của HPV trong UTDBMV ở da cũng chưa được khẳng định chính xác mà chúng ta cũng chỉ biết đến vai trò là phối hợp với các yếu tố nguy cơ khác nhất là tia cực tím. Chúng ta cũng biết vai trò của các protein E6, E7 của HPV ức chế hoạt động của các gen ức chế khối u như p53, RB và làm phát triển khối ung thư. Protein E6 ức chế gen p53 và E7 ức chế gen RB làm cho các tế bào sừng trở lên bất tử [59][60][61]. Protein E6 cũng có tác dụng ức chế chết theo chương trình do vậy cùng với sự tác động của UV các DNA sẽ bị tổn hại và vẫn được nhân lên trong chu trình tế bào làm tích lũy các tế bào bất thường và hình thành ung thư. Khả năng gắn kết của protein E7 với gen RB của các type virus nguy cơ ung thư cao, cao hơn rất nhiều đến 100% ở HPV16 so với các type khác chỉ có 34% ở HPV8 [61]. Tuy vậy, các protein sớm E6 lại không liên quan đến mức độ ác tính vì sự xuất hiện của nó trong nghiên cứu của Linda Struijk trên 21% nhóm chứng, 11% AK và chỉ có 2% ở UTDBMV, nhưng các protein muộn L1 lại tăng theo mức độ ác tính với 37% ở bệnh nhân UTDBMV và 13% ở nhóm chứng [135]. Do vậy, cần có một nghiên cứu bệnh chứng trên qui mô mẫu lớn hơn để khẳng định vai trò của HPV cũng như các protein sớm và muộn của HPV trong UTDBMV ở da.

## **4.2. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư da biểu mô vảy**

### **4.2.1. Loại da, thời gian bị bệnh và lý do vào viện:**

Các bệnh nhân của chúng tôi đều là người Việt Nam, do vậy 97,6% thuộc loại da 4 chỉ có 2,4% là loại da 3 phù hợp với loại da của người châu Á nói chung. 62,2% bệnh nhân đến viện với thời gian xuất hiện bệnh trong khoảng từ 1-5 năm, 9,8% bệnh nhân có thời gian xuất hiện trên 5 năm, thậm chí có những bệnh nhân sống chung với thương tổn ung thư trên 20 năm. Điều này nói lên rằng, vấn đề chăm sóc sức khỏe không được chú trọng, hiểu biết về ung thư da nói chung hay ung thư biểu mô vảy nói riêng còn hạn chế. Chỉ khi bệnh nhân có các thương tổn da ảnh hưởng nhiều đến cuộc sống thì mới đi khám, hoặc ở một số cơ sở y tế còn ít bác sĩ chuyên khoa đã có những thái độ xử trí và chẩn



đoán sai. Điều đó thể hiện qua việc hơn 70% bệnh nhân đến viện khám vì lý do loét và sùi là giai đoạn ung thư xâm lấn, còn khi là những thương tổn dát đỏ hoặc sẩn thì chỉ có trên 20% đến viện khám. Thời gian phát hiện trung bình của chúng tôi tương đương với thời gian phát hiện trung bình của ung thư biểu mô vảy và đáy phối hợp và dài hơn thời gian phát hiện của ung thư biểu mô vảy trong nghiên cứu của Bùi Xuân Trường [9]. Trong nghiên cứu của Phạm Hùng Cường trước đó thì thời gian bệnh nhân phát hiện bệnh đến khi điều trị thường là dưới 5 năm cũng tương đồng với kết quả của chúng tôi [11]. Theo nghiên cứu của Phạm Hùng Cường thì thời gian phát hiện không ảnh hưởng đến tỷ lệ di căn hạch [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân di căn hạch và nội tạng ít do đó khó xác định liên quan giữa thời điểm xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến lúc phát hiện với cả tỷ lệ di căn. Trong 5 bệnh nhân di căn hạch của chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân phát hiện di căn khi đến viện với thời gian là 60 tháng, nhưng trong 4 bệnh nhân còn lại xuất hiện di căn hạch sau phẫu thuật thì có 1 bệnh nhân chỉ sau 4 tháng đã xuất hiện di căn và 3 bệnh nhân còn lại là 12 tháng, 36 tháng và 84 tháng. Trong số các bệnh nhân tử vong thì đa phần có thương tổn tồn tại trên 1 năm trước khi đến khám.

#### **4.2.2. Đặc điểm khối u.**

Hơn một nửa số bệnh nhân đến với chúng tôi là ở giai đoạn 2, cũng tương ứng với việc bệnh nhân đến điều trị muộn sau 1 năm xuất hiện thương tổn nghi ngờ ung thư. Tuy vậy, vẫn có đến 17,1% bệnh nhân ở giai đoạn 0 là giai đoạn ung thư tại chỗ. Vị trí thương tổn chủ yếu tập chung ở vùng da hở với gần 50% có ở vùng đầu mặt cổ trong đó những vị trí có nguy cơ di căn cao như môi và tai cũng chiếm tới 17,2%. Tỷ lệ này cũng tương ứng với các nghiên cứu của Trịnh Quang Diện năm 1999 [94] và Nguyễn Thị Thái Hòa năm 2002 [10]. Trong các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy rõ vùng da hở luôn là vùng ưu thế trong ung thư da biểu mô vảy [1],[2],[4][7],[97]. Theo nghiên cứu của Wassberg C năm 2001 thì trong các thương tổn ở mặt thì phần lớn gặp thương tổn ở tai là vùng chịu tác động của ánh sáng mặt trời nhiều nhất.

Ở chi có 32,9% thương tổn ung thư biểu mô vảy trong nghiên cứu của chúng tôi trong đó ở vùng mu bàn tay chiếm 7,3%. Đây cũng là thương tổn ở vùng da hở và có nguy cơ di căn cao. Điều này cũng cho thấy ánh sáng mặt trời có vai trò quan trọng trong hình thành ung thư biểu mô vảy. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy có 35,4% thương tổn ở vùng kín cao hơn ở những nghiên cứu của tác giả trên, những thương tổn này tập trung nhiều ở những bệnh nhân có tiền sử hen phế quản có dùng thuốc điều trị hen mà có nghi ngờ có asenic, hoặc vẩy nến và loạn sản thượng bì dạng hạt cơm với nhiều thương tổn một lúc trên cơ thể. Mặt khác có lẽ do đời sống và sự nhận thức tăng lên do vậy ngay cả những thương tổn kín đáo cũng khiến người bệnh đi khám. Trong một số nghiên cứu cho thấy rằng những người có tiền sử các bệnh dị ứng như viêm da cơ địa, hen phế quản có sự gia tăng khởi phát sớm ung thư biểu mô vảy ở da [136] và điều đó có thể liên quan đến tăng IgE [137].

Kích thước các thương tổn trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần trên 2cm với tỷ lệ 74,4%, kích thước trung bình của đường kính lớn nhất là 3,8207 cm. Trong đó khối u trên 2 cm thường gặp hơn ở chi và thân mình. Ở vị trí đầu mặt cổ các khối u có đường kính dưới 2 cm chiếm tới 37,5%. Tính trong các khối u có kích thước dưới 2cm thì 60% tập trung ở vùng đầu mặt cổ. Điều này giúp thuận lợi cho tạo hình các khuyết da sau phẫu thuật và giúp điều trị thương tổn ung thư triệt để hơn vì vùng đầu mặt cổ thường cần phải tiết kiệm diện tích tối đa phục vụ việc phục hồi về chức năng và đặc biệt là thẩm mỹ. Và chính đây là những vùng da ảnh hưởng thẩm mỹ nhiều và lộ nhiều nhất làm cho bệnh nhân đi khám sớm hơn. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu thì thấy tỷ lệ thương tổn dưới 2 cm thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [10] trong khi tỷ lệ thương tổn ở đầu mặt cổ trên 50% [10],[95]. Điều này có thể giải thích vì những bệnh nhân đến da liễu thường sớm hơn những bệnh nhân đến với trung tâm ung thư hoặc một lý giải thuyết phục hơn là khi cuộc sống phát triển thì sự chú trọng đến vấn đề thẩm mỹ và bệnh tật nhiều hơn, sớm hơn. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu ở Brasil cho những bệnh nhân có thương

tổn UTDBMV ở môi từ năm 1993 đến năm 2000 cho thấy thương tổn trên 2cm cũng chiếm tới 42,1% [36] và nghiên cứu ở Úc với tỷ lệ thương tổn dưới 2 cm là gần 70% [138]. Như vậy, chúng ta thấy khi điều kiện sống tăng, sự hiểu biết và dân trí tăng thì việc đi khám sớm khi thương tổn còn nhỏ thường thấy hơn, giúp cho việc cắt bỏ thương tổn và tạo hình thuận lợi hơn rất nhiều.

Hơn 50% bệnh nhân của chúng tôi là UTDBMV thể thông thường, tiếp đến thể quanh miệng chiếm 14,6% có vị trí chủ yếu là ở môi dưới với 8/10 bệnh nhân có thương tổn ở môi và thường liên quan đến tiền sử hút thuốc lá, thuốc Lào hoặc ăn trầu nhiều năm trước khi thấy xuất hiện thương tổn ung thư. Theo nghiên cứu của Marilda năm 2004 thì thấy ung thư biểu mô vảy ở môi chiếm khoảng trên 90% trong tổng số ung thư ở môi và phần lớn là ung thư ở môi dưới với số lượng là 51/57 bệnh nhân [36]. Trong nghiên cứu này, thì các thương tổn có kích thước lớn trên 2 cm có nguy cơ di căn cao với 11/13 bệnh nhân [36]. Cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi thường thương tổn UTDBMV ở môi thường xảy ra ở những thương tổn tiền ung thư trước đó như viêm môi mạn tính, khô da sắc tố, viêm môi tia xạ [139]. Phần lớn các bệnh nhân này đều hút thuốc lá hoặc hút tẩu [35], cũng giống như các bệnh nhân của chúng tôi đều là các bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá, thuốc Lào hoặc ăn trầu gây ra tình trạng viêm môi mạn tính. Như vậy, ở những người có thương tổn môi mạn tính thì cần đi khám định kỳ điều trị thương tổn viêm môi mạn tính và kiểm soát sự xuất hiện ung thư sớm, hơn nữa cũng cần loại bỏ các nguyên nhân gây viêm môi mạn tính nhất là các thương tổn do nhiệt mạn tính và liên tục.

Ung thư tại chỗ của chúng tôi bao gồm bệnh Bowen và Keratoacanthoma cũng có tới 17,1%. Những thương tổn keratoacanthoma thường đơn độc và có thời gian tiến triển rất nhanh, trong 3 bệnh nhân có thương tổn keratoacanthoma thì 2 bệnh nhân tiến triển trong 1 tháng và 1 bệnh nhân xuất hiện nhanh trong 1 tháng nhưng đến 5 năm sau bệnh nhân mới đến khám. Tỷ lệ chuyển đổi từ Keratoacanthoma sang UTDBMV xâm nhập là 5,7%. Trong đó ở lứa tuổi dưới

70 tuổi là 3,6%, trên 80 tuổi là 9,3% và trên 90 là 13,9% [140]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trường hợp 70 tuổi còn 2 trường hợp là trên 80 tuổi, nhưng với thời gian ngắn bệnh nhân đã đến viện khám và điều trị nên chưa có nguy chuyển thành UTDBMV xâm nhập. Với thương tổn Bowen, trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn xảy ra trên những bệnh nhân có tiền sử hen hoặc loạn sản thượng bì dạng hạt com với số lượng thương tổn thường trên 1 và đều có thương tổn ở thân mình. Trong những bệnh nhân này, chúng tôi có 1 bệnh nhân Bowen chuyển thành UTDBMV xâm nhập. Kết quả trong nghiên cứu của Cox NH cũng thấy có 79-96% thương tổn Bowen ở thân mình [141] và 10 – 20% có nhiều thương tổn trên một bệnh nhân [142]. Tuy nhiên, trong đa phần các nghiên cứu, như trong nghiên cứu của Igal Leibovitch có đến 93,4% thương tổn Bowen ở vùng đầu cổ [143]. Có lẽ sự khác nhau này được giải thích do bệnh nhân trong nghiên cứu Igal Leibovitch đều là những bệnh nhân được lựa chọn phẫu thuật Mohs. Đây là phương pháp phẫu thuật nhằm loại bỏ hết thương tổn ung thư nhưng lại tiết kiệm tối đa da lành, nên được ưu tiên chủ yếu cho vùng đầu cổ. Đồng thời những bệnh nhân bị Bowen trong nghiên cứu của chúng tôi đều là những bệnh nhân có biểu hiện của các thương tổn da mạn tính không liên quan đến ánh sáng mặt trời như nhiễm độc asenic hoặc bị loạn sản thượng bì dạng hạt com nên thương tổn có nhiều ở vùng kín không tiếp xúc ánh sáng mặt trời.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân (2,4%) có UTDBMV quanh móng tương ứng trong y văn cũng như các nghiên cứu khác là ung thư quanh móng rất hiếm gặp [2],[7]. Về lâm sàng thường dễ nhầm với các thương tổn lành tính khác nhất là hạt com dưới móng do vậy dễ bỏ qua hoặc được chẩn đoán muộn hơn [144],[145]. Trong báo cáo của Ana Batalla và cộng sự trên 4 bệnh nhân bị UTDBMV ở móng, đều chẩn đoán nhầm trong thời gian dài và có những bệnh nhân lên đến 7 năm. Theo Ana Batalla thì có 3/4 bệnh nhân chẩn đoán nhầm là hạt com nhưng chỉ có 1 bệnh nhân có xét nghiệm HPV dương tính và cả 4 bệnh nhân đều bị thương tổn ở ngón tay cái và phải cắt cụt

ngón [145] tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy, trước một thương tổn móng dưới móng tồn tại lâu, khó điều trị cần sinh thiết để phát hiện sớm các UTDBMV dưới móng, đặc biệt là đối với các thương tổn ở ngón tay cái.

Một đặc điểm được chú ý trên các thương tổn của ung thư biểu mô da không phải hắc tố là giãn mạch, nhưng ở UTDBMV là dẫn mạch tại thương tổn để phân biệt với các thương tổn dẫn mạch xung quanh thương tổn của ung thư biểu mô đáy. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 15,9% thương tổn ung thư tế bào vảy có dẫn mạch tại thương tổn trên lâm sàng, trong đó 3/4 bệnh Keratoacanthoma và 9/42 bệnh nhân UTDBMV xâm nhập đều có dẫn mạch tại bờ thương tổn. Khi nhìn trên Dermatoscope thì thấy tỷ lệ có dẫn mạch thành đường không đều ở KA là 70,8% và UTDBMV xâm nhập là 17,4% còn ở các thương tổn dày sừng ánh sáng dưới 6% [146]. Như vậy, cũng có thể coi dấu hiệu dẫn mạch tại thương tổn là một trong các dấu hiệu có ý nghĩa để hướng tới thương tổn KA.

Trong số bệnh nhân của chúng tôi thì có 47,6% bệnh nhân có thương tổn loét. Trong đó thì thương tổn loét có tỷ lệ thâm nhiễm cao hơn với hơn 80%, trong khi thương tổn không loét có tỷ lệ thâm nhiễm và không thâm nhiễm ngang nhau. Thương tổn loét cũng là một yếu tố làm tăng nguy cơ di căn và tái phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân có di căn hạch vùng và 2 trường hợp di căn nội tạng, 1 trường hợp di căn phổi ngay khi phát hiện ung thư, và 1 trường hợp sau mổ 3 tháng tái phát và xâm lấn xương. Tất cả các bệnh nhân này đều có thương tổn loét. Điều này cũng được khẳng định ở các nghiên cứu của Vinicius de Lima Vazquez trên các thương tổn ở thân mình và chi, ở nghiên cứu của Luiza Vasconcelos trên các thương tổn đầu mặt cổ [147],[148].

#### **4.2.3. Đặc điểm mô bệnh học của khối u:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi về mặt mô bệnh học ta thấy các tế bào viêm xâm nhập phần lớn là các tế bào lympho, tế bào đơn nhân chiếm 46,4% và 26,8%, với mức độ thâm nhiễm chủ yếu là vừa với 51,2%. Tế bào ái toan

xâm nhập chiếm 26,8% các trường hợp trong đó chủ yếu là các bạch cầu ái toan chiếm 7,3%, xâm nhập cả bạch cầu ái toan và bạch cầu lympho hoặc đơn nhân là 11% và 8,5%. Theo một nghiên cứu của P J F Quaedvlieg năm 2006 thì thấy rằng sự xâm nhập viêm của bạch cầu lympho chỉ có 15% di căn, ngược lại với sự không có xâm nhập viêm của bạch cầu lympho lên tới 53% di căn. Trong khi đó sự thâm nhiễm của bạch cầu ái toan và tương bào làm tăng nguy cơ di căn với 69% di căn ở nhóm có bạch cầu ái toan, 70% di căn ở nhóm có tương bào, đối lập với 42% ở nhóm không có bạch cầu ái toan và 39% ở nhóm không có tương bào [51]. Nhiều nghiên cứu cho thấy vai trò của các tế bào miễn dịch trong sự loại bỏ và chống lại khối u cũng như sự xuất hiện của bạch cầu lympho ở khối u làm tăng tỷ lệ sống 5 năm và 10 năm của các ung thư da [52]. Trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần bệnh nhân di căn hạch đều liên quan xâm nhập bạch cầu ái toan. Trong khi, không có bệnh nhân nào có xâm nhập tế bào lympho đơn thuần có di căn. Nhưng cũng có nghiên cứu cho thấy việc đáp ứng của bạch cầu lympho không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số bệnh nhân sống và bệnh nhân tử vong vì bệnh sau 5 năm [53]. Như vậy, cũng cần có những nghiên cứu với số mẫu lớn hơn để làm rõ mối liên quan giữa sự có mặt của tế bào ái toan và bạch cầu lympho trong nguy cơ di căn, tái phát cũng như tỷ lệ sống thêm sau 5 năm, 10 năm của UTDBMV. Một nghiên cứu khác cho thấy sự xâm nhập của bạch cầu ái toan thường liên quan đến thương tổn ánh sáng mặt trời hoặc thương tổn da mạn tính có từ trước như loét mạn tính hoặc sẹo bỏng [149].

Về độ biệt hóa thì biệt hóa độ 1 chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,34%, cũng tương ứng với mức độ sùng hóa tốt của khối u là 53,7% và thể sùi là 58,5%. Thương tổn có độ biệt hóa độ 3, độ 4 là 25,61% tương ứng với hai thể tế bào hình thoi 23,2 % và thể ly gai 8,5%. Tỷ lệ thương tổn kém sùng hóa là 29,3% và không sùng hóa là 17,1%. Kết quả của chúng tôi có khác so với nghiên cứu của Trịnh Quang Diện năm 1999, tỷ lệ gặp chủ yếu là độ 2 và độ 3 [94] trong khi kết quả của chúng tôi lại tập trung chủ yếu ở độ 1 và 2. Sự khác biệt này

khó lý giải và chỉ có thể lý giải được là các quần thể nghiên cứu khác nhau mà thôi. Trong y văn chúng tôi cũng không tìm thấy tài liệu nào nói về các yếu tố liên quan đến mức độ biệt hóa của khối u. Thể lý gai và thể tế bào hình thoi đều là những thể biệt hóa kém hoặc không biệt hóa và có nguy cơ cao tái phát và di căn [2],[7],[51],[150]. Theo nghiên cứu của P J F Quaedvlieg và cộng sự thì ở mức độ biệt hóa kém tỷ lệ di căn là 86% trong khi thương tổn biệt hóa tốt chỉ có tỷ lệ di căn là 30%. Số lượng bệnh nhân di căn và tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi ở những bệnh nhân có độ biệt hóa kém (độ 3-4) đều cao hơn những bệnh nhân có độ biệt hóa tốt (độ 1-2), nhưng số mẫu nhỏ nên chúng tôi không so sánh được. Kết quả này cũng tương ứng với kết quả trong nghiên cứu của Trịnh Quang Diện khi thấy tỷ lệ di căn cao hơn hẳn trong các thương tổn có độ biệt hóa ở độ 3 và 4 [94]. Mức độ xâm lấn càng sâu càng có nguy cơ cao di căn và tái phát, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 3/15 bệnh nhân di căn hạch vùng có xâm nhập xuống hạ bì trong đó chỉ có 1/30 bệnh nhân di căn hạch vùng có xâm nhập ở trung bì nông và không có bệnh nhân nào di căn với những khối u tại chỗ. Basil S. Cherpelis cho thấy ở những bệnh nhân di căn có độ Clark cao nhiều hơn hẳn so với những bệnh nhân không di căn với tỷ lệ cụ thể tương ứng là 17/25 và 39/175 [150]. P J F Quaedvlieg cũng cho thấy ở Clark độ 5 có 86% di căn và độ 4 là 70% trong khi đó độ 2 là 9% và độ 1 không có di căn [51]. Mức độ xâm lấn thần kinh và mạch máu cũng làm tăng nguy cơ di căn lên nhiều [51],[150]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 trường hợp xâm lấn mạch máu và không có trường hợp nào xâm lấn thần kinh. Vì số lượng ít nên chúng tôi không đánh giá được nguy cơ cho bệnh nhân.

### **4.3. Kết quả điều trị:**

#### **4.3.1. Kết quả chung:**

Trong số 82 bệnh nhân của chúng tôi có 10 bệnh nhân không được điều trị tại bệnh viện Da liễu do bệnh nhân xin chuyển viện hoặc xin về không điều trị. 72 bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật và toàn bộ các bệnh nhân này đều được phẫu thuật loại bỏ khối u. Trong số đó chúng tôi thực hiện phẫu thuật

Mohs ở 12 bệnh nhân chiếm 16,7% và tất cả các bệnh nhân này đều có thương tổn vùng mặt. Đa phần các bệnh nhân được cắt bỏ thương tổn cách bờ trên 0,5 cm với trên 95% trong tổng số 60 bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng thương tổn. Theo Brodland D.G. và cộng sự khi nghiên cứu trên 141 thương tổn UTDBMV ở 111 bệnh nhân cho thấy những khối u dưới 2cm phẫu thuật cách bờ thương tổn 4mm có thể kiểm soát được 95% trường hợp, với thương tổn trên 2 cm thì phẫu thuật cách bờ 6 mm kiểm soát được 95%, cách bờ 9mm kiểm soát được 100% [151]. Đa phần các khối u của chúng tôi đều có kích thước trên 2 cm nên ngay cả ở vùng đầu mặt bờ diện cắt 1-2cm cũng chiếm tới 12/35 thương tổn và số bệnh nhân được phẫu thuật Mohs cũng tương đương. Trong các thương tổn có kích thước nhỏ hơn 2 cm thì chúng tôi phẫu thuật Mohs 8/15 và phẫu thuật cắt bờ diện cắt dưới 1 cm là 5/15. Các thương tổn ở thân mình và chi đều có trên 3/4 thương tổn có kích thước trên 2 cm và mức độ cắt rộng của chúng tôi phần lớn là 1-2 cm. Mặc dù vậy tỷ lệ tái phát của chúng tôi lên đến 8/72 (11,1%) trong số bệnh nhân được phẫu thuật, trong đó có 7/8 bệnh nhân có kích thước khối u từ 2 cm đường kính trở lên. Những bệnh nhân tái phát được đánh giá tại thương tổn và kiểm tra di căn hạch và nội tạng với 2 bệnh nhân thương tổn loét rộng, 1 bệnh nhân xin về và 1 bệnh nhân điều trị giảm nhẹ, 1 bệnh nhân cắt bỏ thương tổn bằng phẫu thuật Mohs và không tái phát, 4 bệnh nhân phẫu thuật cắt rộng với 2 bệnh nhân được xạ trị, 2 bệnh nhân không xạ trị, nhưng 3 bệnh nhân tử vong sau đó, 1 bệnh nhân được xạ trị vẫn sống. Sự khác biệt về tỷ lệ tái phát với bờ diện cắt so với nghiên cứu của Brodland D.G. cho chúng ta thấy rằng với những thương tổn lớn trên 2 cm thì cần phải cắt rộng và nên kiểm soát bờ diện cắt. Mặt khác, trong nghiên cứu này của Kay D.B. và cộng sự cho thấy mức độ xâm nhập sâu của thương tổn cũng là yếu tố nguy cơ cùng với kích thước thương tổn cho tái phát và di căn [152]. Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của Trịnh Quang Diện cao hơn của chúng tôi với 18,35% có thể do gần một nửa số bệnh nhân ở giai đoạn 3 và 4 [94]. Trong khi riêng với nguy cơ tái phát thì thấy UTDBMV thể desmoplastic có nguy cơ tái phát cao hơn hẳn



mặc dù mức độ xâm nhập dưới 2mm [152]. Kích thước khối u lớn và độ biệt hóa cũng có nguy cơ tăng di căn trên 3 lần. Trong nghiên cứu của chúng tôi với số lượng tái phát quá ít với 8 bệnh nhân nên không phân tích được yếu tố nguy cơ. Trong số này có 2/7 bệnh nhân có hiện tượng ly gai tái phát, và 6/42 bệnh nhân ở thể sùi tái phát. Một nửa số bệnh nhân tái phát nằm ở vùng đầu mặt cổ và có những thương tổn trên 2 cm và bờ diện cắt dưới 1 cm. Tuy nhiên, cũng có 1 bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật Mohs và 1 bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật cắt rộng với bờ diện cắt trên 1 cm. Thời gian trung bình của tái phát là 8,88 tháng và chủ yếu diễn ra trong năm đầu tiên. Kết quả này cũng tương ứng với các nghiên cứu của Phạm Hùng Cường với thời gian tái phát ở đầu mặt là 6-12 tháng và chi là 1-23 tháng [153]. Thời gian này ngắn hơn trong nghiên cứu của Bùi Xuân Trường [9] với thời gian trung bình trên 10 tháng. Thời gian tái phát không giống nhau có thể do chúng tôi chỉ tính trên các bệnh nhân UTDBMV còn các tác giả tính chung cho các loại ung thư da gồm cả ung thư tế bào đáy, UTDBMV và ung thư tuyến bã. Như vậy, những yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự chỉ định phương pháp cắt bỏ thương tổn bao gồm thể mô bệnh học, mức độ xâm lấn sâu của thương tổn, kích thước thương tổn và vị trí thương tổn.

Che ở khuyết da cũng là vấn đề cần giải quyết sau phẫu thuật cắt bỏ thương tổn. Trong số 72 bệnh nhân được điều trị thì chủ yếu chúng tôi sử dụng vật da để che ở khuyết với 54 bệnh nhân chiếm 75% trong đó vật dòn dầy tại chỗ chiếm phần lớn 58,3%, còn lại là các vật quạt, vật đảo, vật xoay chiếm 16,7%. Ghép da được dùng cho những khuyết da lớn không thể chuyển vật hoặc làm vật phức tạp như các thương tổn lớn ở chân. Các thương tổn vùng xa tim chúng tôi thường dùng ghép da mỏng với 6,9% và các vùng dinh dưỡng tốt hay cần thẩm mỹ chúng tôi ghép da dày toàn bộ với 18,1%. Những vùng cần thẩm mỹ tránh co kéo làm mất chức năng và thẩm mỹ như vùng mặt phần lớn sẽ được thực hiện che phủ bởi các vật với 28/35 (80%), trong đó vật tại chỗ là 19/35 (54,3%). Tương tự kết quả của Lê Tuấn Hùng khi nghiên cứu trên 109

bệnh nhân ung thư da cả ung thư biểu mô đáy và ung thư biểu mô vảy với gần 80% khuyết da được dùng vạt da [154] và nghiên cứu của Bùi Xuân Trường khi có tới 447/545 (82%) bệnh nhân được chuyển vạt [9]. Nhưng thấp hơn một chút so với kết quả trong một nghiên cứu khác của Bùi Xuân Trường trên 330 bệnh nhân tạo hình thì có 291 dùng vạt da (88,2%) [155]. Sự khác nhau này có thể do kích thước thương tổn khác nhau, như với những thương tổn dưới hoặc bằng 2 cm đến 90% bệnh nhân của chúng tôi được chuyển vạt trong khi chỉ có gần 70% thương tổn trên 2 cm được chuyển vạt. Như vậy, trong kế hoạch tạo hình chúng ta cần phải biết được vị trí của thương tổn, mức độ mất tổ chức, kích thước thương tổn để có thể đưa ra phương pháp tạo hình phù hợp nhất cho bệnh nhân.

Đa số bệnh nhân sau phẫu thuật có lành sẹo tốt với sẹo mềm mại, không co kéo với 61,1% trong tổng số 72 bệnh nhân được phẫu thuật và 78,6% trong tổng số 56 bệnh nhân được đánh giá sau phẫu thuật. Sẹo lồi, co kéo ảnh hưởng đến thẩm mỹ và chức năng có 21,4% trong số 56 bệnh nhân đánh giá được sau phẫu thuật, trong đó 66,7% là những thương tổn có kích thước trên 2 cm. Tỷ lệ này thấp hơn so với trong nghiên cứu của Lê Tuấn Hùng với 84,4% kết quả tốt. Điều này có thể giải thích được do các thương tổn có kích thước dưới 2 cm ở nghiên cứu này cao hơn của chúng tôi với 41,9% [156]. Trong một nghiên cứu của Bùi Quang Tuyền và cộng sự cũng cho thấy đến 88% bệnh nhân đạt kết quả thẩm mỹ và chức năng tốt sau phẫu thuật 1 năm [157], cũng như trong nghiên cứu của Bùi Xuân Trường tỷ lệ đạt về thẩm mỹ và chức năng còn lên đến 94,5% [155]. Điều này có thể cho thấy vùng đầu mặt cổ là vùng có khả năng lành sẹo tốt và ít có nguy cơ sẹo xấu hơn các vùng khác. Trong phẫu thuật ung thư bao giờ cũng đặt ưu tiên loại bỏ hết hoàn toàn thương tổn ung thư rồi đến đảm bảo chức năng và cuối cùng mới là thẩm mỹ. Trong số các bệnh nhân của chúng tôi chỉ có hai trường hợp ung thư ở vùng miệng ảnh hưởng đến ăn uống làm rơi thức ăn khi ăn, trong đó một trường hợp miệng nhỏ hơn, một trường hợp không khép kín miệng được. Kết quả này tương đương kết quả của

Bùi Xuân Trường và cộng sự nghiên cứu trên 763 bệnh nhân ung thư đầu cổ với 94% đạt chức năng [9].

Thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 11,93 ngày, có trường hợp ngắn nhất là 1 ngày ở thương tổn nhỏ và bệnh nhân là bác sĩ có thể chăm sóc vết mổ tại nhà, trường hợp dài nhất là 60 ngày với thương tổn lớn ở lưng trên bệnh nhân vảy nến do đó chúng tôi không thể chuyển vạt da cũng như không còn vùng da lành để ghép da nên phải để lành sẹo tự nhiên. Phần lớn (11/16) những bệnh nhân phẫu thuật nạo vét hạch đều có thời gian nằm viện từ 2 tuần trở lên, trong khi với những bệnh nhân không phẫu thuật nạo vét hạch thời gian nằm viện thường trong vòng 10 ngày với 42/56 bệnh nhân. Thời gian nằm viện dài dẫn đến chi phí điều trị cho bệnh nhân tăng lên. Do vậy, với những thương tổn chuyển vạt đơn giản hay ghép da chúng ta có thể để bệnh nhân xuất viện sớm, đặc biệt với những bệnh viện quá tải giường bệnh hoặc có số bệnh nhân chờ mổ lớn. Tuy nhiên để làm được điều này cũng rất cần sự phối hợp và hiểu biết của bệnh nhân cũng như chăm sóc y tế cơ sở. Do đó, phần lớn bệnh nhân của chúng tôi nằm viện đến khi cắt chỉ mới được xuất viện. Và cũng nhờ đó mà 84,7% bệnh nhân của chúng tôi không có biến chứng, chỉ có 1 bệnh nhân có biến chứng hoại tử đầu xa vạt do tỷ lệ giữa chiều dài vạt và độ rộng chân vạt lớn. Thương tổn của bệnh nhân này lại nằm tại vùng cổ nên cũng dễ bị chèn ép cuống do tư thế của bệnh nhân. Một bệnh nhân hoại tử da mồm cụt do da vùng bàn chân nuôi dưỡng kém, xa tim, trên bệnh nhân cao tuổi khó chăm sóc do vậy thời gian nằm viện của bệnh nhân cũng gần 2 tháng sau phẫu thuật. Vùng đầu mặt cổ ít có biến chứng hơn với 3/41 bệnh nhân. Kết quả này tương ứng với kết quả của Trần Văn Thiệp và cộng sự khi phẫu thuật cho 59 bệnh nhân ung thư đầu cổ có 17% bệnh nhân có biến chứng [158]. Vùng đầu mặt cổ là vùng dinh dưỡng tốt, vết mổ sau phẫu thuật thường tĩn nên thường ít có biến chứng hơn, và vì là vùng nhiều mạch máu nuôi dưỡng nên chú ý biến chứng chảy máu sau mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào chảy máu sau mổ, nhưng trong nghiên cứu

của Bùi Xuân Trường thì có đến 6 bệnh nhân chảy máu sau phẫu thuật trên 16 bệnh nhân có biến chứng [9]. Tỷ lệ biến chứng trong nghiên cứu này thấp hơn của chúng tôi cũng như của Trần Văn Thiệp có lẽ do số mẫu trong nghiên cứu của Bùi Xuân Trường lớn gấp trên 5 lần. Như vậy, biến chứng trong phẫu thuật thường gặp nằm ở ba nhóm chính là hoại tử vật da hoặc mảnh da ghép, nhiễm trùng và chậm liền vết mổ, chảy máu. Điều này cho chúng ta thấy, trong các phẫu thuật vật da chú ý sự chèn ép vật, tỷ lệ cuống vật với chiều dài vật da, dinh dưỡng tại vùng vật da nhất là các vật xa tim, với các thương tổn vùng hàm mắt cần chú ý cầm máu kỹ trong mổ.

#### **4.3.2. Đặc điểm di căn hạch và di căn xa.**

Ung thư tế bào vảy không những có khả năng xâm lấn tại chỗ mà còn có khả năng di căn hạch và di căn xa. Theo y văn thế giới thì tỷ lệ di căn hạch ở ung thư tế bào vảy không cao, nên chỉ phẫu thuật nạo vét hạch khi có nghi ngờ trên lâm sàng và trong các hướng dẫn cũng không khuyến cáo phẫu thuật nạo vét hạch dự phòng. Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong 72 bệnh nhân được phẫu thuật thì chỉ có 16 bệnh nhân (22,2%) được phẫu thuật nạo vét hạch. Những bệnh nhân này đều sờ thấy hạch trên lâm sàng và/hoặc siêu âm hạch có hạch, tuy nhiên chúng tôi không có điều kiện để thực hiện chọc hút hạch trước khi phẫu thuật nạo vét hạch. Chúng tôi có 4 trường hợp phẫu thuật nạo vét hạch cổ, 1 trường hợp nạo vét hạch nách, các trường hợp còn lại là ở chi dưới nạo vét hạch bẹn. Toàn bộ hạch được làm giải phẫu bệnh chỉ có 1 bệnh nhân di căn hạch, còn lại các hạch viêm. Bệnh nhân có di căn hạch trên lâm sàng tử vong do nhồi máu cơ tim, không có dấu hiệu tái phát, hay di căn nội tạng. Trong khi 4 trường hợp di căn hạch còn lại đều không phát hiện hạch trên lâm sàng tại thời điểm khám và điều trị ban đầu. Tuy nhiên, thương tổn đều lớn trên 2 cm đường kính, và quan trọng đều xâm nhập sâu đến hạ bì và cơ, thời gian tái phát sau phẫu thuật 3 tháng có 2 bệnh nhân, 4 tháng 1 bệnh nhân và 22 tháng 1 bệnh nhân và đều tử vong do di căn sau đó. Trong số này, 3 bệnh nhân khi thấy hạch sưng to đến khám đã được giải thích nhưng bệnh nhân xin về và để thương tổn

hạch di căn phá vỡ bao hạch và tử vong, một bệnh nhân được phẫu thuật nạo vét hạch và làm xét nghiệm mô bệnh học xác định di căn chuyển viện K xạ trị 3 đợt nhưng thương tổn loét và sau khi về nhà 20 ngày bệnh nhân tử vong do chảy máu. Thời gian tái phát và di căn trung bình của chúng tôi là 8,8 tháng, chủ yếu xảy ra ở những năm đầu sau phẫu thuật. Thời gian tái phát cũng tương ứng với Vinicius de Lima Vazquez và cộng sự là 11,5 tháng với thời gian ngắn nhất tái phát là 1,6 tháng [147] và của M. G. Joseph thời gian di căn trung bình là 11 tháng [159]. Kích thước khối u di căn cũng tương đồng với các nghiên cứu khác là các khối u trên 2 cm đường kính đều có nguy cơ di căn hơn nhiều so với các khối u dưới 2 cm [150]. Tổng các trường hợp di căn hạch của chúng tôi chiếm 6,9%, tương ứng với tỷ lệ di căn trong y văn [2][152], nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu của Phạm Hùng Cường [158] với 12,2% di căn hạch trong các ung thư biểu mô vảy, và của Trịnh Quang Diện với 13,76% [94]. Vị trí thương tổn cũng liên quan rất nhiều đến di căn hạch [2],[51],[152]. Trong nghiên cứu của chúng tôi vì số lượng ít nên không đánh giá được nguy cơ này, nhưng trong 5 ca di căn hạch thì có 3 ca vùng đầu mặt cổ với 7,5% và 2 ca ở chi với 6,9%. Trong các nghiên cứu trong nước cho thấy tỷ lệ thay đổi theo từng nghiên cứu. Theo Phạm Hùng Cường [153] thì di căn hạch ở đầu cổ chỉ có 1,8% và tứ chi là 16% và có thể lên đến 60% khi thương tổn ở mu tay [10],[11]. Với tác giả Trần Văn Thiệp ở ung thư da đầu thì tỷ lệ di căn hạch lại lên đến 15,15% [158]. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến di căn hạch như tuổi, thể bệnh, mức độ xâm lấn và vị trí thương tổn, kích thước thương tổn, mức độ biệt hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì 2 thương tổn di căn vùng hạch dưới đòn đều là những thương tổn tại vị trí vùng cổ và tồn tại trên thương tổn cũ từ lâu, 1 thương tổn vùng môi dưới di căn hạch dưới hàm và hạch cổ, 1 bệnh nhân thương tổn ở chi với thương tổn trên 10 cm đường kính, 1 bệnh nhân ở chi trên thương tổn vảy nên di căn hạch bẹn. Theo Phạm Hùng Cường [11] những yếu tố làm tăng nguy cơ di căn hạch bao gồm tuổi trẻ dưới 40, thương tổn ở chi trên nhất là mu tay, thương tổn tái phát. Độ biệt hóa mô học, mức độ xâm lấn và

kích thước, thương tổn có trước đều không có sự khác biệt về nguy cơ di căn [11]. Ngược lại, trong nhiều nghiên cứu với số mẫu lớn trên thế giới thì thấy độ biệt hóa, mức độ xâm lấn, thương tổn da có từ trước và thể mô học là những yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ di căn [147],[150],[152],[160]. Chúng tôi không thấy có thương tổn xâm lấn thần kinh cũng giống các nghiên cứu trong nước, tuy nhiên theo các nghiên cứu nước ngoài thì xâm nhập thần kinh làm nguy cơ di căn hạch tăng lên đến 35% [161].

Như vậy, có nhiều yếu tố nguy cơ tăng tỷ lệ di căn trong đó chúng ta cần chú ý cho những khối u trên 2 cm ở mu tay, những khối u ở tai và môi đồng thời độ biệt hóa của khối u kém, mức độ xâm lấn cao và xâm lấn thần kinh thì phải tầm soát hạch tốt. Tuy vậy, phẫu thuật nạo vét hạch dự phòng không được khuyến cáo trong điều trị dự phòng, ngay cả phẫu thuật hạch gác cũng không được khuyến cáo. Nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy có những tỷ lệ di căn hạch nhất định khi làm phẫu thuật hạch gác như những khối u T1 sẽ không thấy hạch di căn, nhưng khối u T2 di căn là 11% và khối u T4 lên đến 60% hạch dương tính [160]. Một nghiên cứu khác của Ross AS và cộng sự [162] cho thấy có 21% hạch dương tính và 5% hạch dương tính khi phẫu thuật nạo vét hạch toàn bộ nhưng âm tính khi làm hạch gác. Trong nghiên cứu của chúng tôi với 16 bệnh nhân phát hiện hạch trên lâm sàng hoặc bằng siêu âm đều được phẫu thuật hạch toàn bộ mà không làm chọc hút hạch trước phẫu thuật, chỉ dương tính 1 bệnh nhân với 4/8 hạch di căn được làm giải phẫu bệnh, 4 bệnh nhân di căn hạch sau phẫu thuật. Như vậy, cần phải có nghiên cứu sâu hơn về chỉ định phẫu thuật hạch gác nhằm kiểm soát được hạch di căn cao nhất, giúp bệnh nhân có tiên lượng tốt nhất, nhất là các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao.

Tỷ lệ di căn xa ở bệnh nhân UTDBMV không cao và thường gặp ở hai cơ quan phổi và xương. Di căn xa của chúng tôi có 2 bệnh nhân chiếm 2,8%, với một bệnh nhân có di căn xương và một di căn phổi được xác định trên phim chụp cộng hưởng từ và sau đó đều tử vong. Theo nghiên cứu của Vinicius de Lima Vazquez và cộng sự trên 57 bệnh nhân UTDBMV chỉ có 4 trường hợp di

căn xa với 1 trường hợp di căn phổi, 2 trường hợp di căn xương và 1 di căn lan tỏa cả xương và phổi [148]. Những năm trước có lẽ nhận thức của người dân còn kém nên trong nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương ở cuối những năm 90 và đầu năm 2000 trong 86 bệnh nhân thì có đến 11,7% di căn xa gồm hai cơ quan chủ yếu là 8,2% bệnh nhân di căn phổi và 3,5% di căn xương [95]. Nghiên cứu của Phạm Hùng Cường [153] thì tỷ lệ di căn của ung thư da là 1,7% trong tổng số cả ung thư đáy và ung thư vảy, nếu tính riêng UTDBMV thì tỷ lệ di căn là 4,1%, gần với tỷ lệ di căn của chúng tôi. Ít hơn một chút với 0,9% di căn trong ung thư da chung ở đầu mặt cổ ở 758 bệnh nhân ở nghiên cứu của Bùi Xuân Trường và cộng sự [9]. Trong khi với 33 bệnh nhân UTDBMV của mình, Trần Văn Thiệp không phát hiện trường hợp di căn xa nào [158]. Thời gian di căn trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp trong năm đầu đặc biệt là 6 tháng đầu sau phẫu thuật, trong số các bệnh nhân của chúng tôi chỉ có 1 ca sau 1 năm và 1 ca sau 2 năm. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Basil [151] và cộng sự với trên một nửa di căn trong năm đầu tiên. Như vậy, tùy vào từng nghiên cứu thì tỷ lệ di căn cũng khác nhau, nhưng đa phần các nghiên cứu đều thấy rằng tỷ lệ di căn hạch cao liên quan đến những vị trí mu tay, môi, và tai, độ sâu của xâm lấn, cũng như mức độ xâm lấn thần kinh, mức độ biệt hóa kém. Các yếu tố khác như kích thước thương tổn, các thương tổn da có trước chưa được khẳng định rõ ràng. Di căn nội tạng thường thấp dưới 5%, cũng không tìm rõ được các yếu tố liên quan, tuy rằng một số gợi ý cho thấy về sự có mặt của các tế bào viêm lympho làm giảm nguy cơ di căn hay sự có mặt dưỡng bào làm tăng nguy cơ di căn [2].

#### **4.3.3. Tỷ lệ sống sót:**

Tổng thời gian theo dõi của chúng tôi là 58 tháng trong đó thời gian theo dõi trung bình là 24,31 tháng. Trong số 82 bệnh nhân có 25 bệnh nhân mất theo dõi, có 14 bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi của 57 bệnh nhân trong đó chủ yếu bệnh nhân tử vong trong năm đầu tiên với tử vong do bệnh chiếm đa số 10/14 bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong của chúng tôi là 17,1% nếu tính các bệnh

nhân được điều trị lên đến 19,4%, tính riêng những bệnh nhân tử vong do bệnh cũng là 13,9%. Tỷ lệ này thấp hơn của Kay D Brantsch với 30% bệnh nhân tử vong với 19% là tử vong do bệnh và 11% tử vong không liên quan đến bệnh [152]. Tỷ lệ bệnh nhân sống sót không bệnh trên tổng bệnh nhân theo dõi được 75,4%. Tương ứng với nghiên cứu của Gary L. Clayman và cộng sự cho thấy với 75,2% bệnh nhân sống. Tỷ lệ tử vong do bệnh của chúng tôi là 17,5%, cao hơn trong nghiên cứu Gary L. Clayman và cộng sự, nhưng tỷ lệ tử vong không do bệnh của chúng tôi là 4/14 lại thấp hơn với nghiên cứu này. Sự khác biệt này có thể giải thích do bệnh nhân của Gary L. Clayman nhận thức tốt về bệnh đến khám sớm hơn nên tử vong do những nguyên nhân của tuổi già thường cao hơn tỷ lệ do bệnh ngược với nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân thường đến muộn hơn thậm chí là bỏ theo dõi [163]. Tỷ lệ sống không bệnh sau 3 năm là 77% với sự biến động diễn ra chủ yếu trong 2 năm đầu và tỷ lệ biến động khoảng 10%/năm gần tương ứng với nghiên cứu của Gary L. Clayman [163] và Kay D Brantsch [153]. Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân tử vong do bệnh đều có kích thước tổn thương lớn hơn 2 cm đường kính lớn nhất. Các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong cũng khác nhau ở các nghiên cứu như kích thước khối u trên 4 cm [163], xâm nhập sâu xuống hạ bì và xâm nhập vào thần kinh [153],[163], tuổi trên 70 [153] hay vị trí khối u [164]. Như vậy, những yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ di căn và tái phát cũng liên quan đến tỷ lệ tử vong nên với những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao cho di căn và tái phát thì cũng phải tầm soát kỹ để làm giảm tỷ lệ tử vong và cũng cần có những nghiên cứu rộng hơn để đánh giá các yếu tố này cũng như các giải pháp giảm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân.

Khi đánh giá hiệu quả của từng phương pháp điều trị thì thấy tỷ lệ sống không bệnh của những bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng là 78% và của những bệnh nhân được phẫu thuật Mohs là 76% và ở nhóm không can thiệp gì là dưới 33%, song song như vậy thì tỷ lệ sống tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ở nhóm phẫu thuật cắt rộng là cao nhất. Tuy nhiên, kiểm định thống kê



Wilcoxon cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ sống giữa 3 nhóm nhất là giữa nhóm phẫu thuật cắt rộng và phẫu thuật Mohs là không có ý nghĩa thống kê ( $p=0.46$ ). Còn với giữa nhóm phẫu thuật cắt rộng, phẫu thuật Mohs với nhóm không can thiệp thì có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Kristina A. Holmkvist và cộng sự [165] không có bệnh nhân nào tử vong vì khối u, có 82% bệnh nhân sống không bệnh sau 5 năm theo dõi. Nghiên cứu của Melissa Pugliano Mauro và cộng sự cũng chỉ có 1 bệnh nhân tử vong vì bệnh sau phẫu thuật Mohs ở những bệnh nhân bị UTDBMV nguy cơ cao [166]. Một nghiên cứu cho tất cả các UTDBMV của R. W. Griffiths và cộng sự thì thấy tỷ lệ chết do nguyên nhân khác lên đến 41% trong số 157 bệnh nhân nghiên cứu, và có 85 bệnh nhân sống không bệnh sau 5 năm và 8 bệnh nhân tử vong do bệnh [53]. Như vậy, chúng ta đều thấy không có sự khác nhau về tỷ lệ sống và tỷ lệ tử vong giữa phẫu thuật cắt rộng và phẫu thuật Mohs và phần lớn bệnh nhân tử vong do các nguyên nhân khác không liên quan đến bệnh.

## CHƯƠNG V: KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 82 bệnh nhân UTDBMV điều trị tại bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 1/2011 đến 12/2013, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### **Các yếu tố nguy cơ:**

- Tiền sử có bệnh da trước đó làm tăng nguy cơ mắc UTDBMV đến 44,95 lần.
- Hút thuốc lá và ăn trầu làm tăng nguy cơ mắc UTDBMV mỗi dưới tương ứng là 4,95 và 21 lần, ăn trầu làm tăng nguy cơ mắc bệnh lên 19 lần.
- Chưa thấy mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ khác như ánh sáng mặt trời, thuốc lá, hay hóa chất với nguy cơ mắc UTDBMV.

### **Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học**

- Tỷ lệ bệnh nhân nam (59,8%) nhiều hơn nữ (40,2%) với độ tuổi trung bình chung hai giới là  $68,6 \pm 13,67$  tuổi, tuổi trung bình nữ giới ( $71,45 \pm 14,00$ ) cao hơn nam giới ( $66,67 \pm 13,25$ ). Độ tuổi hay gặp nhất là nhóm tuổi 60-79, nhỏ nhất là 28 tuổi và lớn nhất là 96 tuổi.
- 57,3% thương tổn xuất hiện trên những thương tổn da trước đó.
- 73,2% là thương tổn sùi hoặc loét, 74,4% kích thước thương tổn trên 2 cm nhưng đa phần ở giai đoạn 2 với 54,9%.
- Trên 80% (81,7%) thương tổn nằm ở vùng da hở gồm đầu mặt cổ và tứ chi. Có 6% các bệnh nhân có trên 2 thương tổn thường gặp ở những người có triệu chứng nhiễm arsenic mạn tính.
- Thể bệnh UTDBMV thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất (51,2%) tiếp theo thể tại chỗ (17,1%). Đặc điểm dẫn mạch tại gặp trên 3/4 bệnh nhân KA.
- Các bệnh nhân di căn hạch (5/5) và tử vong (8/10) do bệnh đều có thương tổn loét.
- Thể mô bệnh học gặp nhiều nhất là thể sùi (52,4%) và thể tế bào hình thoi (22%), không tìm thấy liên quan giữa các thể với di căn và tử vong. Sự có mặt của tế bào ái toan có trong 8/10 trường hợp tử vong do bệnh. Mức độ

biệt hóa tốt cao chiếm 43,34%, mức độ xâm lấn sâu 53,6%, 2,4% xâm lấn mạch máu, không thấy trường hợp nào xâm lấn thần kinh.

### **Điều trị**

- Phẫu thuật cắt rộng chiếm 70,8% với bờ diện cắt phần lớn là trên 1 cm cho những thương tổn lớn trên 2 cm đường kính. Phẫu thuật Mohs chiếm 16,7% đều thực hiện ở vùng mặt với đa phần thương tổn dưới 2 cm.
- Trong che ô khuyết da phần lớn được dùng vạt da tại chỗ, phần lớn các trường hợp ghép da đều ở chi.
- 22,2% bệnh nhân được phẫu thuật hạch toàn bộ với 1/16 bệnh nhân có hạch di căn, 4 bệnh nhân di căn hạch còn lại đều xuất hiện sau phẫu thuật. Biến chứng sau mổ gặp ở 15,3% trong đó chủ yếu là nhiễm trùng vết mổ 10/11 bệnh nhân
- Tỷ lệ tái phát gặp trong 11,1%, 4,2 % xuất hiện thương tổn mới, di căn nội tạng 2,8%. Tỷ lệ tử vong là 11,7% chủ yếu là do bệnh 10/14 bệnh nhân. Tỷ lệ di căn và tử vong gặp chủ yếu ở những năm đầu. Các bệnh nhân tử vong đều có đường kính thương tổn trên 2 cm.
- Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, tỷ lệ sống không bệnh giữa phẫu thuật cắt rộng và phẫu thuật Mohs.

**KIẾN NGHỊ**

1. UTDBMV thường xảy ra trên những tổn thương da sẵn có. Vậy người dân có tổn thương da sẵn có, đặc biệt là các thương tổn do ánh sáng mặt trời và thương tổn viêm, loét mạn tính nên được kiểm soát bằng khám da liễu định kỳ và phát hiện sớm, điều trị kịp thời tránh di căn, giảm tỷ lệ tử vong.
2. Cần có tầm soát hạch kỹ càng và có những nghiên cứu sâu hơn về kiểm soát hạch di căn để giảm tỷ lệ tử vong.