ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư da biểu mô vảy (UTDBMV) chiếm khoảng 20% các ung thư da và đứng thứ 2 sau ung thư biểu mô tế bào đáy, nhưng lại có nhiều nguy cơ tái phát và di căn hạch, di căn nội tạng. UTDBMV là loại ung thư da thâm nhiễm tiên phát, xuất phát từ tế bào sừng của da hay niêm mạc và thường trên một thương tổn tiền ung thư (dầy sừng ánh sáng, bạch sản hay sẹo bỏng)[1],[2],[3].

Các yếu tố nguy cơ của UTDBMV cũng được nhiều nghiên cứu đề cập tới như ánh sáng mặt trời, các tia cực tím (ultraviolet-UV), các thương tổn da có từ trước, HPV, asenic [4],[5],[6],[7].

Điều trị chủ yếu hiện nay là phẫu thuật cắt bỏ khối u theo phương pháp Mohs hoặc cắt bỏ rộng. Việt Nam cũng đã có một số nghiên cứu về ung thư 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 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 UTDBMV*
3) *Đánh giá kết quả của các phương pháp điều trị UTDBMV bằng phẫu thuật,*

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN:

Các bệnh da viêm mạn tính có trước đó làm tăng nguy cơ mắc ung thư da biểu mô vảy lên đến 44,95 lần. Hút thuốc lào và ăn trầu làm tăng nguy cơ mắc UTDTBV lên tương ứng là 21 và 4,95 lần. Không thấy mối liên quan với ánh sáng mặt trời, HPV và hóa chất. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh hen được điều trị bằng thuốc đông y đều thấy dấu hiện của nhiễm asenic mạn tính và xuất hiện nhiều thương tổn ung thư da cùng một lúc và liên tục có thương tổn ung thư mới. UTDBMV quanh móng khó chẩn đoán, cần làm sinh thiết nhiều lần và đều xuất hiện ở ngón tay cái. 8/10 bệnh nhân tử vong do bệnh đều thấy sự có mặt của bạch cầu ái toan và vắng mặt bạch cầu lympho. Điều này gợi ý sự có mặt của bạch cầu ái toan và không có mặt bạch cầu lympho trên mô bệnh học có lẽ làm tăng nguy cơ tử vong. Phẫu thuật Mohs kiểm soát tốt các thương tổn ung thư vùng mặt với 1/12 bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật, không có bệnh nhân tử vong hoặc di căn sau phẫu thuật. Những thương tổn lớn trên 2 cm đường kính mặc dù đã cắt rộng cách bờ trên 0,5cm vẫn có 6/49 bệnh nhân tái phát.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN:

Luận án dày 117 trang không kể phụ lục và tài liệu tham khảo, gồm 4 chương, 45 bảng, 12 biểu đồ, 5 hình vẽ và 14 hình ảnh minh họa, 166 tài liệu tham khảo (tiếng Việt 13, tiếng Anh 153) và phụ lục. Bố cục luận án gồm: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 33 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 12 trang, kết quả 36 trang, bàn luận 31 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang, 4 bài báo có nội dung liên quan với luận án đã được công bố.

Chương I: TỔNG QUAN ĐỀ TÀI

1.1.Cấu trúc của da: Da là cơ quan lớn nhất trong cơ thể gồm 3 lớp thượng bì, trung bì, hạ bì. Plakoglobin ở thượng bì có vai trò trong hình thành khối u, di căn khối u, có thể là đích điều trị trong tương

lai. Các tế bào lympho, ái toan và đại thực bảo ở trung bì cũng tham gia vào quá trình diệt khối u [2],[13] [21].

1.2. Ung thư biểu mô vảy:

1.2.1.Biểu hiện lâm sàng: TTCB là các sẩn, mảng chắc, màu hồng đến màu đỏ, có thể loét ở vùng da hở, thường trên nền một thương tổn tiền ung thư trước đó. Có thể di căn hạch hay nội tạng. Có 2 dạng chính là UTDBMV tại chỗ và UTDBMV xâm nhập[7],[26].

1.2.1.1.UTDBMV thông thường: Đây là thể bệnh hay gặp nhất chiếm trên 60% các trường hợp[38],[39].

1.2.1.2.Thể sùi (Verrucous squamous cell carcinoma): độ ác tính thấp, phát triển chậm, di căn ít[28],[41].

1.2.1.3.UTDBMV xâm nhập thể Bowen: hiếm gặp, phát triển nhanh trên nền một thương tổn Bowen. Vị trí ở đầu mặt cổ và chi [7],[29].

1.2.1.4.Keratoacanthoma (KA): TTCB là sẩn, nốt màu hồng, đỏ lõm giữa, phát triển nhanh trong 1-2 tháng. Có thể giảm tự nhiên[29],[41].

1.2.1.5.Bệnh Bowen là một UTDBMV tại chỗ với TTCB là dát đỏ, trên có vẩy, ranh giới rõ, thường ở vùng da hở như đầu, cổ [2],[41].

1.2.2.Di căn: Di căn hạch ở UTDBMV khoảng 0.5-6% [2], có thể đến 60% ở mu tay [10],[11]. Di căn nội tạng hiếm gặp, thường ở phổi và xương. Khi di căn có khoảng 56% sống sau 1 năm [48].

1.2.3.Phân loại TNM của AJCC: [50] Có ý nghĩa trong điều trị và tiên lượng. Bao gồm có 5 giai đoạn: 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/T bất kỳ, N1, M0), giai đoạn IV (T bất kỳ, N bất kỳ, M1).

1.2.4.*Mô bệnh học*: các tế bào sừng ác tính, nhân chia, nhân quái, mất phân cực, có dầy sừng và á sừng, nút sừng. Có thể xâm nhập xuống trung bì, xâm nhập thần kinh, mạch máu. Có thể có sự xâm nhập các tế bào viêm. Ngoài thể thông thường, theo WHO còn có các

thể hiếm gặp như thể ly gai (Acantholytic squamous cell carcinoma), 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-basosquamouscell carcinoma), thể sùi (verrucous carcinoma), thể keratoacanthoma [41],[54].

1.2.5.Các xét nghiệm khác: Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh xác định di căn gồm siêu âm, Xquang, CT scanner, MRI, PETscans

1.2.6. Yếu tố liên quan:

1.2.6.1.Tia cực tím (UV): là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây UTDBMV. UVB liên quan đến UTDBMV. UVA liên quan đến ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư hắc tố[55].

1.2.6.2.Nhiễm Human Papiloma Virus (HPV): HPV có trên 200 type trong đó có các type nguy cơ cao gây ung thư (16, 18…). Vai trò của HPV trong UTDBMV ở da chưa rõ ràng[59],[60],[61].

1.2.6.3.Biến đổi gen: Có hai nhóm gen liên quan đến ung thư là nhóm gây ung thư (XP, MMR, CS…) và nhóm ức chế khối u (Rb, APC, p53)[62],[63].

1.2.6.4.Các yếu tố khác: hóa chất gây ung thư (arsenic, thuốc lá...), các thương tổn da mạn tính (sẹo bỏng, loét mạn tính...), tiền sử ung thư da, suy giảm miễn dịch[1],[7],[67].

1.2.7.Điều trị: Điều trị bệnh sớm và đúng phương pháp là rất quan trọng. Phẫu thuật là lựa chọn đầu tiên bao gồm phẫu thuật cắt rộng và phẫu thuật Mohs.

1.2.7.1.Phẫu thuật: đảm bảo ba nguyên tắc theo thứ tự ưu tiên gồm loại bỏ hoàn toàn thương tổn ung thư, đảm bảo chức năng, đảm bảo thẩm mỹ.

Phẫu thuật cắt bỏ rộng thương tổn: được lựa chọn đầu tiên, hiệu quả điều trị cao, tỷ lệ khỏi bệnh gần 92% [68]. Phẫu thuật này thường tạo những ổ khuyết lớn làm khó khăn cho công tác tạo hình.

Phẫu thuật Mohs: là một phẫu thuật cắt bỏ thương tổn từng lớp có kiểm soát mô bệnh học tức thì nhằm tiết kiệm da lành, lấy hết thương tổn. Chỉ định cho UT nguy cơ tái phát cao và cần bảo tồn tổ chức.

1.2.7.2.Điều trị phá hủy thương tổn bằng các yếu tố vật lý: laser, PDT, phẫu thuật lạnh,… Chỉ định: thể tại chỗ, theo dõi được.

1.2.7.3.Điều trị bằng hóa chất: Điều trị tại chỗ (5FU, Imiquimod, …), toàn thân (cispaltin, 5FU, cetuximab, zalutumumab…) ít được dùng, và có giá trị hạn chế [77],[76],[81].

1.2.7.4.Tia xạ trị liệu: điều trị hỗ trợ kết hợp với phẫu thuật và hóa chất. Xạ trị có thể làm tăng nguy cơ UTDBMV [89],[90].

1.2.7.5.Phẫu thuật hạch: trong trường hợp hạch sờ thấy hoặc siêu âm thấy hạch. Phẫu thuật hạch toàn bộ và phẫu thuật hạch cửa [1],[7].

1.2.8.Theo dõi sau điều trị và dự phòng: theo dõi tái phát và di căn 6 tháng/lần trong ít nhất 5 năm sau phẫu thuật. Dự phòng tránh nắng.

1.3.Các nghiên cứu ung thư biểu mô vảy trong nước và trên thế giới: Các tác giả trong nước nghiên cứu chủ yếu là về khía cạnh đặc điểm lâm sàng và di căn hạch (Lê Thế Trung (1989), Phạm Hùng Cường, Nguyễn Thị Thái Hòa). Các nghiên cứu 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 tễ của Wassberg C, nghiên cứu ung thư ở môi của Luiz R. M. S. [35], Marilda A. M. M. A.[36]…

CHƯƠNG II: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Đối với mục tiêu 1, 2: 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,và 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: 72 bệnh nhân được phẫu thuật và có 57 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.
- ***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, tiến cứu.
- Mục tiêu 3: Can thiệp tự so sánh trước sau.

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: Khi bệnh nhân có thương tổn nghi ngờ là UTDBMV sẽ được sinh thiết để làm xét nghiệm mô bệnh học, nhuộm Hematoxyline-Eosine. Nếu kết quả mô bệnh học khẳng định là UTDBMV, bệnh nhân được khám và làm các xét nghiệm, thu thập thông tin theo mẫu (chụp ảnh, làm bệnh án, theo dõi)**.**

2.3.1. **Điều trị cho bệnh nhân**

Phẫu thuật Mohs: cho 12 bệnh nhân, được thực hiện cắt lớp Mohs và tạo hình tại phòng phẫu thuật Bệnh viện Da liễu Trung ương, xử lý bệnh phẩm, cắt lạnh bệnh phẩm, nhuộm và đọc kết quả tại phòng giải phẫu bệnh của Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Phẫu thuật cắt bỏ thông thường: 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 tại phòng phẫu thuật Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Che phủ khuyết da: Che phủ khuyết da bằng vạt da, ghép da dầy, ghép da mỏng…

Phẫu thuật hạch cắt bỏ khối hạch vùng tại phòng phẫu thuật của Bệnh viện Da liễu Trung Ương khi sờ thấy hạch trên lâm sàng hoặc siêu âm thấy hạch. Khối hạch được làm giải phẫu bệnh.

***2.3.2.*Theo dõi đối tượng nghiên cứu:** các biến chứng nhiễm trùng, tụ máu, chảy máu, thời gian nằm viện, biến dạng sau phẫu thuật. Theo dõi 3-6 tháng/lần về biến chứng xa, tái phát, di căn sau điều trị bằng khám lâm sàng, siêu âm ổ bụng, Xquang phổi.

2.3.3.Nghiên cứu mô bệnh học và xét nghiệm PCR với HPV: Lấy mẫu bệnh phẩm sinh thiết tại phòng phẫu thuật Bệnh viện da liễu trung ương, nhuộm HE và đọc kết quả tại phòng giải bệnh bệnh viện Da liễu Trung ương. Chọn ngẫu nhiên 38 mẫu làm PCR-HPV tại phòng sinh học phân tử của Bệnh viện Da liễu Trung ương với bộ Kit của công ty Việt Á.

2.3.4.Xét nghiệm khác: Chụp Xquang phổi và siêu âm ổ bụng được thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Da liễu Trung ương. Chụp CTsanner và cộng hưởng IMR được thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai. Xét nghiệm asenic làm tại Khoa nghề nghiệp – Viện Y học và Vệ sinh môi trường.

***2.3.5.* 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 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: về giới, tuổi, nghề nghiệp, loại da, thương tổn da tiền ung thư, thời gian phát hiện bệnh và lý do đến khám.

b)Đặc điểm lâm sàng: Giai đoạn bệnh theo phân loại TNM của AJCC (American Joint Commitee on cancer) năm 2002. Kích thước thương tổn (trung bình, lớn nhất, nhỏ nhất). Đặc điểm thương tổn theo vị trí, số lượng thương tổn, 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 và 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: ASMT (mức độ tiếp xúc, thời điểm tiếp xúc, biện pháp bảo vệ. Hút thuốc lá, thuốc lào và nhai trầu (Mức độ, tần suất), tiếp xúc với hóa chất (asen, thuốc trừ sâu, hắc ín và các chất hóa học khác...). Thương tổn da tiền ung thư.

2.4.3.Kết quả phẫu thuật: So sánh kết quả điều trị của hai phương pháp phẫu thuật Mohs, phẫu thuật cổ điển (Tỷ lệ tái phát, tỷ lệ di căn, các biến chứng, sẹo sau mổ, ảnh hưởng chức năng, ảnh hưởng thẩm mỹ). Thời gian sống sau điều trị.

2.5.Xử lý số liệu: 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, cận lâm sàng, đặc điểm mô bệnh học, mức độ thâm nhiễm các tế bào viêm trong thương tổn. 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, dùng phân tích OR để tính yếu tố liên quan về mức độ tiếp xúc và thời điểm tiếp xúc ASMT, biện pháp bảo vệ, mức độ hút thuốc lá, hút thuốc lào và nhai trầu và các hóa chất khác, liên quan khi có thương tổn da tiền ung thư. 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 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, thời gian sống sau điều trị.

2.6.Tính đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại các cở 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.

2.7.Hạn chế của đề tài: Số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn để đánh giá vai trò của HPV và các yếu tố nguy cơ trong UTDBMV. 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 .

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. Liên quan nhóm tuổi và giới với giai đoạn bệnh

Tuổi	Giai đoạn					Tổng
	0	1	2	3	4	p=0,4
<60	1 (1,2%)	3 (3,7%)	13 (15,9%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	18 (22,0%)
≥60	13 (15,9%)	10 (12,2%)	32 (39,0%)	7 (8,5%)	2 (2,4%)	64 (78,0%)
Giới						p=0,007
Nam	6 (12,2%)	3 (6,1%)	32 (65,3%)	7 (14,3%)	1 (2,1%)	49 (100%)
Nữ	8 (24,2%)	10 (30,3%)	13 (39,4%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	33 (100%)
Tổng	14 (17,1%)	13 (15,9%)	45 (54,9%)	8 (9,8%)	2 (2,4%)	82 (100%)

	nam	nữ	Tổng	
≤2 cm	7 (8,5%)	14 (17,1%)	21 (25,6%)	p = 0,004
>2 cm	42 (51,2%)	19 (23,2%)	61 (74,4%)	

Nhận xét bảng 3.1: Giới ảnh hưởng đến giai đoạn bệnh và kích thước thương tổn ($p<0,05$).

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

Bảng 3.3. Liên quan nghề với tính chất thương tổn

Tính chất thương tổn	Nghề nghiệp		Tổng	p
	Ngoài trời	Trong nhà		
Kích thước				
≤2 cm	15 (18,3%)	15 (18,3%)	30 (36,6%)	0,171
> 2cm	34 (41,5%)	18 (22,0%)	52 (63,4%)	
Giai đoạn				
0	8 (9,8%)	6 (7,3%)	14 (17,1%)	0,386
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%)	
Tổng	49 (59,8%)	33 (40,2%)	82 (100%)	

Nhận xét bảng 3.3: Không có sự khác biệt của nghề nghiệp trong sự phân bố vị trí thương tổn, và giai đoạn của thương tổn.

3.1.3. Liên quan ánh nắng mặt trời

Bảng 3.4. Liên qua đến ánh nắng mặt trời (n = 82)

Kích thước và mức độ tiếp xúc ánh sáng					
	11-14h	ngoài11-14h	≤6h	>6h	Tổng
≤2cm	23 (39,0%)	7 (30,4%)	21 (37,5%)	9 (34,6%)	30 (36,6%)
>2cm	36 (61,0%)	16 (69,6%)	35 (62,5%)	17 (65,4%)	52 (63,4%)
Tổng	59 (100%)	23 (100%)	56 (100%)	26 (100%)	82 (100%)
	p= 0,521		p=0,82		
Giai đoạn và mức độ tiếp xúc ánh sáng					
0	12 (20,3%)	2 (8,7%)	11 (19,6%)	3 (11,5%)	14 (17,1%)
1	7 (11,9%)	6 (26,1%)	10 (17,9%)	3 (11,5%)	13 (15,9%)
2	35 (59,3%)	10 (43,5%)	28 (50%)	17 (65,4%)	45 (54,9%)
3	5 (62,5%)	3 (13,0%)	5 (8,9%)	3 (11,5%)	8 (9,7%)
4	0 (0%)	2 (8,7%)	2 (3,6%)	0 (0%)	2 (2,4%)
Tổng	59 (100%)	23 (100%)	56 (100%)	26 (100%)	82 (100%)
	p= 0,046		p=0,566		

Nhận xét bảng 3.4: Thời điểm tiếp xúc ánh sáng liên quan đến giai đoạn bệnh (p<0,05), không liên quan đến kích thước (p>0,05).

3.1.4. Một số yếu tố liên quan khác

Bảng 3.5 : Liên quan hút thuốc/ăn trầu ung thư vùng môi (n=82)

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

Nhận xét bảng 3.5: Thuốc lào, ăn trầu liên quan đến thương tổn ung thư môi dưới (p<0,05).

Bảng 3.6. Liên quan thương tổn da trước đó và giai đoạn bệnh

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

Nhận xét bảng 3.6: Sẹo bỏng, loét mạn tính liên quan ung thư giai đoạn 2,3, dày sừng sáng liên quan đến ung thư giai đoạn 0,1,2.

Bảng 3.7. Liên quan thương tổn da trước đó với thể bệnh

Thương tổn da	Tại chỗ	Xâm nhập	Tổng	p
Lành	9 (11%)	23 (28%)	32 (39%)	
Tiền ung thư	5 (6,1%)	45 (54,9%)	50 (61%)	0,033
Tổng	14 (17,1%)	68 (82,9%)	82 (100%)	

Nhận xét bảng 3.7: Thương tổn da tiền ung thư làm tăng tỷ lệ UTDBMV xâm nhập (p = 0,033)

Bảng 3.9. Liên quan của HPV với thể bệnh

HPV	Thể bệnh UTDBMV (n=38)							Tổng
	Bowen	KA	Marjolin	Sùi	Quanh miệng	Sinh dục hậu môn	Quanh móng	
Dương tính	1	1	0	17	4	1	0	24
	2,6%	2,6%	0%	44,7%	10,5%	2,6%	0%	63,2%
Âm tính	2	0	1	4	4	2	1	14
	5,3%	0%	2,6%	10,5%	10,5%	5,3%	2,6%	46,8%
Tổng	3	1	1	21	8	3	1	38
	7,9%	2,6%	2,6%	55,3%	21%	7,9%	2,6%	100%

Nhận xét bảng 3.9: 63,2% UTDBMV dương tính với HPV. Thể sùi có tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ với UTDBMV (phân tích hồi qui đa biến)

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
Tuổi (≥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 ảnh nắng mặt trời (có/ không)	0,47	0,14-1,59	0,225
Tiếp xúc hóa chất (Có/ không)	**0,12**	**0,50-0,31**	**<0,001**
Tiền sử bệnh lý về da (Có/không)	**44,95**	**5,16-391,78**	**0,001**

Nhận xét bảng 3.10: Tiền sử bệnh lý về da làm tăng nguy cơ mắc ung thư gấp 44,95 lần (p = 0,001).

3.2. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của UTDBMV:

3.2.1. Kích thước tổn thương

Bảng 3.15. Kích thước thương tổn theo vị trí

	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn	>2 cm	≤2 cm
Đầu mặt cổ (n=40)					25	15
Kích thước (cm)	0,50	10,00	2,8025	1,92160	(62,5%)	(37,5%)
Thân mình (n=29)					25	4
Kích thước (cm)	0,50	23,00	5,0586	4,75466	(86,2%)	(13,8%)
Chi (n=27)					21	6
Kích thước (cm)	1,00	10,00	4,0217	2,29366	(77,8%)	(22,2%)
Tổng (n=82)					61	21
Kích thước (cm)	0,50	23,00	3,8207	3,40656	(74,4%)	(25,6%)

Nhận xét bảng 3.15: 74,4% thương tổn có kích thước >2 cm. Thương tổn đầu, mặt, cổ là nhỏ nhất gần 3cm, thân mình lớn nhất hơn 5 cm.

3.2.2. Thể bệnh:

Bảng 3.16. Thể bệnh

Xâm nhập	**68 (82,9%)**	**Tại chỗ**	**14 (17,1%)**
Thể thông thường	42 (51,2%)	Bowen	10 (12,2%)
Thể sinh dục/hậu môn	6 (7,3%)	Keratoacanthoma	4 (4,9%)
Loét Marjolin	6 (7,3%)		
Thể quanh móng	2 (2,4%)		
Thể quanh miệng	12 (14,6%)		
Tổng		**82 (100%)**	

Nhận xét bảng 3.16: UTDBMV xâm nhập chiếm đa số với 82,9%. Ung thư tại chỗ cũng gặp đến 17,1%.

3.2.3. Đặc điểm mô bệnh học của thương tổn:

Bảng 3.19. Xâm nhập tế bào viêm trong thương tổn

Tế bào viêm		n	Tỷ lệ %	Mức độ xâm nhập tế bào viêm		
Có ái toan	ái toan	6	7,3	Nặng	21	25,6%
(26,8%)	đơn nhân,ái toan	7	8,5			
	lympho,ái toan	9	11,0	Vừa	42	51,2%
Không có ái	đơn nhân	22	26,8			
toan (73,2%)	lympho	38	46,4	Nhẹ	19	23,2%
	Tổng	82	100,0		82	100,0

Nhận xét bảng 3.19: 51,2% tế bào viêm xâm nhập ở mức độ vừa. 7,3% xâm nhập bạch cầu ái toàn, 46,4% tế bào lympho đơn thuần.

Bảng 3.20. Thể mô bệnh học và độ biệt hóa

Thể mô bệnh học	n	Tỷ lệ	Độ biệt hóa		
Thể sùi	43	52,4%	Độ 1	38	46,34%
Thể ly gai	7	8,5%	Độ 2	23	28,05%
Thể tế bào hình thoi	18	22,0%	Độ 3	9	10,98%
Thể tại chỗ (bowen, KA)	14	17,1%	Độ 4	12	14,63%
Tổng	82	100%	Tổng	82	100%

Mức độ	Tốt	Kém	Không sừng hóa	**Tổng**

sừng hóa	44 (53,7%)	24 (29,3%)	14 (17,1%)	82 (100%)

Nhận xét bảng 3.20: Chủ yếu gặp thể sùi và biệt hóa tốt.

Bảng 3.21: Mức độ xâm lấn của thương tổn

Xâm lấn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Xâm lấn mạch máu	Xâm lấn thần kinh
Thượng bì	14	17,1%		
Trung bì nông	24	29,3%	2 (2,4%)	0 (0%)
Trung bì sâu	29	35,3%		
Hạ bì	15	18,3%		
Tổng	82	100,0%		

Nhận xét bảng 3.21: Trên 50% thương tổn xâm nhập qua trung bì sâu, 2,4% xâm nhập vào mạch máu

Bảng 3.22. Đặc điểm mô bệnh bệnh học khác

Đặc điểm	Có	Không	Tổng
Ly gai	7 (8,5%)	75 (91,5%)	82 (100%)
Tế bào hốc sáng	11 (13,4%)	71 (86,6%)	82 (100%)

Nhận xét bảng 3.22: 8,5% số bệnh nhân có hiện tượng ly gai trên mô bệnh học. 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 3.23. Phương pháp phẫu thuật theo vị trí

Vị trí	**Đầu mặt cổ (n=35)**		**Tứ chi (n=26)**		**Thân mình (n=24)**	
Xử trí	n	%	n	%	n	%
Cắt <0,5cm	2	5,7	1	3,8	0	0
rộng 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
PP che phủ						
Vạt dồn tại chỗ	19	54,29	16	61,54	16	66,67
Ghép da dầy	6	17,14	5	19,23	3	12,5
Ghép da mỏng	1	2,86	4	15,38	2	8,33

Khác	9	25,71	1	3,85	3	12,5
Tổng	35	100	26	100	24	100

Nhận xét bảng 3.23: Phẫu thuật Mohs ưu tiên vùng mặt. Vạt da được dùng chủ yếu trong che khuyết da.

3.3.2. Tình trạng sẹo sau phẫu thuật

Bảng 3.28. Tình trạng seo sau phẫu thuật (n=72)

		Sẹo sau phẫu thuật			
		Mềm mại	Co kéo/lồi	Tử vong/mất theo dõi	Tổng
≤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 3.28: Không có sự khác biệt về tình trạng sẹo giữa các phương pháp phẫu phẫu thuật, kích thước thương tổn.

3.3.3. Biến chứng sau phẫu thuật

Bảng 3.29. Theo dõi sau phẫu thuật

	Số bệnh nhân		Tỷ lệ %
Biến chứng	Cắt rộng	Mohs	
Không có biến chứng	50 (83,3%)	11 (91,7%)	61 (84,7%)
Hoại tử đầu xa vạt	1(1,7%)	0(0%)	1(1,4%)
Nhiễm trùng vết mổ	9 (15%)	1 (8,3%)	10 (13,9%)
Tái phát			
Không tái phát	49 (81,7%)	11 (91,7%)	60 (83,3%)
Tái phát tại chỗ	7 (11,7%)	1 (8,3%)	8 (11,1%)
Xuất hiện mới	4 (6,6%)	0 (0%)	4 (5,6%)
Di căn			
Không di căn	53 (88,4%)	12(100%)	65 (90,3%)
Di căn hạch	5 (8,3%)	0(0%)	5 (6,9%)
Di căn nội tạng	2 (3,3%	0 (0%)	2(2,8%)
Tổng	60 (100%)	12(100%)	72(100,0%)

Nhận xét bảng 3.29: 15,3% bệnh nhân có biến chứng sau mổ chủ yếu là nhiễm trùng sau mổ. Có 8,3% tái phát khi phẫu thuật Mohs.

3.3.4. Tỷ lệ bệnh nhân theo dõi qua từng giai đoạn

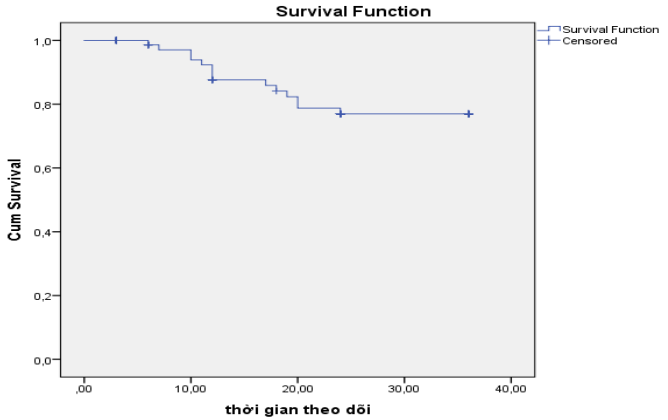
Bảng 3.32. Tử vong và mất theo dõi

	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
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
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

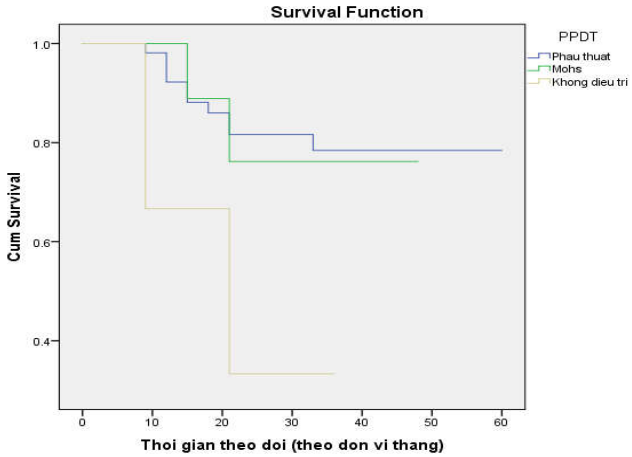
Nhận xét bảng 3.32: Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ tử vong của hai phương pháp phẫu thuật tại thời điểm 1 năm và 3 năm.

3.3.5. Tỷ lệ sống sau điều trị



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ sống sót chung

Nhận xét biểu đồ 3.2: 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 3.3. Tỷ lệ sống sót theo từng phương pháp

Nhận xét biểu đồ 3.3: Nhóm phẫu thuật là nhóm có tỷ lệ sống tại thời điểm kết thúc nghiên cứu cao nhất. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0.46) với kiểm định Wilcoxon.

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 của chúng tôi trên 40 tuổi. Sự liên quan giữa tuổi và nguy cơ ung thư da do tăng tích lũy tiếp xúc với các chất gây ung thư, giảm khả năng sửa chữa DNA (DNA repair capacity/DRC), giảm đáp ứng tức thì của cơ thể ngay sau khi có dấu hiệu thương tổn DNA để ngăn chặn ung thư phát triển. Sự giảm DRC ước tính khoảng 0.63% năm và lên đến 25% khi 40 tuổi[92]. Đáp ứng tức thì sẽ giảm 17% từ tuổi 30 đến tuổi 80[93].

Tương đồng với nghiên cứu của Trịnh Quang Diện (1999), Nguyễn Thị Thái Hòa (2002), Phạm Cẩm Phương (2001).

Thói quen dùng kem chống nắng và kiểm tra da của phụ nữ tốt hơn nam giới có thể lý giải được tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ, kích thước thương tổn ở nam lớn hơn ở nữ có ý nghĩa thống kê (p=0,004) và giai đoạn 0,1 ở nữ cao hơn nam giới có ý nghĩa (p=0,007). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu của Trịnh Quang Diện (1999), Miller (1994), English (1998) [94],[96],[97].

Nghiên cứu của chúng tôi có 55% bệnh nhân làm việc ngoài trời. Những bệnh nhân tiếp xúc ASMT trên 6 giờ 1 ngày có nguy cơ ung thư tăng 2,609 lần (p>0,05), và ở thời điểm 11-14 giờ có nguy cơ UTDBMV cao hơn khung giờ khác là 1,697 lần (p<0,05). Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu của Adele Green (1990), Bruce K. Armstrong (2001), Gallagher (1995), Godar DE. (2005), Rogers HW(2010)[98],[99],[100],[101],[102].

42,7% bệnh nhân UTDBMV có hút thuốc lá/thuốc lào hay ăn trầu nhưng không thấy mối liên quan với nguy cơ ung thư. Nhưng nhai trầu làm tăng nguy cơ UTDBMV ở môi trên 19 lần và 21 lần cho môi dưới (p<0,05), hút thuốc lào làm tăng nguy cơ UTDBMV môi dưới gấp 4,95 lần (p<0,05). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Grodstein F(1995), Penelope McBride (2011), Odenbro A(2005), Ling-Ling Hsieh(2001), Stefano Petti (2013) [37], [111], [112], [114], [115].

8,5% trường hợp có biểu hiện nhiễm asenic mạn tính đều có tiền sử hen phế quản được điều trị bằng thuốc đông y. Các nghiên cứu Sai Siong Wong (1988), Linda Lee (2005), Joon Seok (2015) cũng cho kết quả tương tự.[116], [117], [118],[119].

Thương tổn da tiền ung thư làm tăng nguy cơ 44, 95 lần (p<0,05). W Tulvatana (2003) cho thấy có tăng nguy cơ UTDBMV ở những thương tổn sợi chun do ánh nắng (Solar elastosis) lên đến 16 lần [123]. Loét mạn tính, dày sừng ánh sáng cũng làm tăng nguy cơ UTDBMV trong khoảng thời gian trên 5 năm [107],[108].

Trong số 38/82 bệnh nhân của chúng tôi được làm xét nghiệm PCR-HPV 63,2% dương tính. Kết quả này tương ứng với nghiên cứu của S. Tuttleton Arron (2011) [59].

4.2. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của UTDBMV

4.2.1. Đặc điểm khối u.

Hơn một nửa UTDBMV trong nghiên cứu ở giai đoạn 2. Vị trí thương tổn ở môi và tai chiếm 17,2%. Tỷ lệ này tương ứng với Trịnh Quang Diện (1999), Nguyễn Thị Thái Hòa (2002), Wassberg C (2001) [4],[94],[10].

74,4% thương tổn có kích thước lớn hơn 2 cm. 60% thương tổn dưới 2cm nằm ở vị trí đầu mặt cổ. Tỷ lệ này cao hơn của Nguyễn Thị Thái Hòa (2002), Phạm Cẩm Phương (2001), thấp hơn của Igal Leibovitch (2005) [10],[95],[138].

Ung thư tại chỗ của chúng tôi bao gồm bệnh Bowen và Keratoacanthoma cũng có tới 17,1%. Điều này cũng giống như trong nghiên cứu của Cox NH (1994) [141], khác với nghiên cứu Igal Leibovitch (2005) [143].

2 bệnh nhân (2,4%) có UTDBMV quanh móng và đều bị ở ngón tay cái. Theo nghiên cứu của Carolina Barbosa (2016), Ana Batalla (2014) UTDBMV quanh móng rất hiếm gặp và dễ nhầm với hạt cơm dưới móng nên thường chẩn đoán muộn [144],[145].

47,6% bệnh nhân có thương tổn loét. Tất cả các bệnh nhân di căn hạch và nội tạng của chúng tôi đều có thương tổn loét. Nghiên

cứu của Vinicius de Lima Vazquez (2008), Luiza Vasconcelos (2014) cho thấy tăng nguy cơ di căn và tử vong ở những bệnh nhân có thương tổn loét[147],[148].

4.2.2. Đặc điểm mô bệnh học của khối u:

Trong nghiên cứu của chúng tôi thâm nhiễm tế bào lympho 46,4%, tế bào ái toan 26,8% (7,3% chỉ có bạch cầu ái toan, 19,5% kết hợp với tế bào viêm khác). Các bệnh nhân di căn, tử vong trong luận văn đều có bạch cầu ái toan và không có lympho bào. Kết quả tương ứng với P J F Quaedvlieg (2006) và P J F Quaedvlieg (2006) [51].

Biệt hóa độ 1 chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,34%, thương tổn có độ biệt hóa độ 3, độ 4 là 25,61%. Tỷ lệ này khác với nghiên cứu của Trịnh Quang Diện(1999). Thể sùi là 58,5%, thể tế bào hình thoi 23,2 % và thể ly gai 8,5%.

4.3. Kết quả điều trị:

4.3.1. Kết quả chung:

16,7% bệnh nhân được phẫu thuật Mohs đều có vị trí ở vùng mặt. Trong số đó có 1 bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật, không có bệnh nhân di căn hay tử vong. 83,3% bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng. 7 tái phát, 5 di căn hạch và 2 di căn nội tạng trong số 60 bệnh nhân được phẫu thuật. Tỷ lệ này cao hơn của Brodland D.G. (1992), thấp hơn của Trịnh Quang Diện (1999) [94],[151]. 75% ổ khuyết được che phủ bằng vạt da tại chỗ. Tương tự kết quả của Lê Tuấn Hùng (1999), Bùi Xuân Trường (2005), thấp hơn của Bùi Xuân Trường (1999), [9],[154], [155].

15,3% bệnh nhân có biến chứng, 16,6% có sẹo co kéo. Tỷ lệ này tương ứng với Trần Văn Thiệp (2005), cao hơn của Lê Tuấn Hùng (1999), Bùi Quang Tuyến (2009), Bùi Xuân Trường (1999)[156],[157],[155],[158].

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

Chúng tôi có 5 bệnh nhân di căn hạch chiếm 6,9% với thời gian trung bình là 8,8 tháng. Ít hơn của Vinicius de Lima Vazquez (2008), của M . G. Joseph (1992), Phạm Hùng Cường (2005) ,Trịnh Quang Diện(1999) [147],[159]. Di căn xa của chúng tôi có 2 bệnh nhân chiếm 2,8%. Kết quả này thấp hơn của Vinicius de Lima Vazquez (2008), Phạm Cẩm Phương(2001) và tương ứng với Phạm Hùng Cường (2005) và cao hơn của Bùi Xuân Trường (2005), Trần Văn Thiệp(2005) [9],[153],[95],[147],[158].

4.3.3. Tỷ lệ sống sót:

Tỷ lệ tử vong của chúng tôi là 17,1%, tử vong do bệnh là 13,9%. Tỷ lệ này thấp hơn của Kay D Brantsch (2008), Gary L. Clayman (2003) [152], [163]. 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 (2003). 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].

Tỷ lệ sống không bệnh không khác nhau giữa hai phương pháp phẫu thuật (p=0.46). Kết quả này tương đồng Kristina A. Holmkvist (1998), Melissa Pugliano Mauro (2010), R. W. Griffiths (2002) [53],[165],[166].

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:

- Thương tổn tiền ung thư làm tăng nguy cơ UTDBMV 44,95 lần.

- Hút thuốc lào và ăn trầu làm tăng nguy cơ mắc UTDBMV môi dưới tương ứng là 4,95 và 21 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%). Độ tuổi hay gặp nhất là nhóm tuổi 60-79.
- 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%.
- Nhiễm asenic mạn tính là tăng xuất hiện số lượng thương tổn và tăng nguy cơ xuất hiện thương tổn mới
- Thương tổn loét, sự có mặt của các tế bào ái toan, vắng mặt của tế bào lympho liên quan đến di căn hạch (5/5) và tử vong (8/10)

Điều trị

- Phẫu thuật Mohs chiếm 16,7% đều thực hiện ở vùng mặt. Vạt tại chỗ được sử dụng chủ yếu.
- 1/16 bệnh nhân di căn khi nạo vét hạch, biến chứng thường gặp là nhiễm trùng vết mổ nạo vét hạch.
- 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. Khi có thương tổn do ánh sáng mặt trời và thương tổn viêm, loét mạn tính nên 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.

INTRODUCTION

Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC), which is about 20% of skin cancer, making it the second most common type of skin malignancy after basal cell carcinoma (BCC). SCC has higher risk of recurrence, involve to lymph node and organs metastasis. SCC is a form of primary invasive skin cancer, arising in the epidermis, usually on sites of epidermal precancerous lesions (actinic keratosis, leukoplakia or burn scars) [1],[2],[3].

According to previous researches, factors conferring high risk for developing BCC are sun exposure, ultraviolet – UV light, prior cutaneous injuries at tumor site, HPV infection and arsenic compounds [4],[5],[6],[7].

Currently, the main treatment method is Mohs micrographic surgery or wide local excision. There were some researches about SCC which were conducted in Vietnam, mainly focused on epidemiology, diagnosis, treatment, prognosis, lymph node metastasis, etc… However, the systematic research which is on clinical signs, paraclinical, as well as risk factors and SCC treatment, is still unavailable. Hence, we implement a clinical research of which the title is*: "Clinical and para-clinical manifestations, their related factors and outcomes of surgery as treatment method for patients with squamous cell carcinoma".* Aims of the study:

1. *Survey some related factors to SCC.*
2. *Describe clinical and paraclinical features of SCC.*
3. *Evaluate the results of the SCC treatment by surgery.*

RESEARCH SIGNIFICANCE AND CONTRIBUTION

The previous cutaneous chronic inflammation increased the risk of suffering SCC by 44.59 times. The figure for smoking pipe tobacco and eating piper betel linn leaf were 21 and 4.95 times, respectively. There was no relation between SCC and sun exposure, HPV infection and chemicals. All patient who had historical asthma, were treated by traditional medicines, appeared the symptoms of long-lasting arsenic contaminated. Many cancerous lesions appeared simultaneously and

new lesions continuously emerged. Subungual SCC of the finger which often occurs in the thumb is hard to diagnosis and need to do multiple biopsy specimens. 8/10 fatalities from SCC had the appearance of eosinophilia and the absence of lymphocytes on histopathology. That suggest the high risk of mortality with the appearance of eosinophilia and the absence of lymphocytes. Mohs´s Surgery method helps control the recurrence of cancerous lesions in face, there was only 1 recurrent case after performing the surgery.

STRUCTURE OF THESIS

This 117-page dissertation which does not include appendix and reference contains 4 chapters, 45 tables, 12 charts, 5 figures and 14 illustrations. 153 among 166 references are in English and the rest is in Vietnamese. Composition of the dissertation: 2 pages of introduction, 33 pages of background, 12 pages of the material and methods, 36 pages of results, 31 pages of discussion, 2 pages of conclusion, 1 page of recommendation, and 4 corresponding papers.

CHAPTER I: BACKGROUND

1.1.The skin structure: The human skin is the largest organ in the body. The skin consists of three primary layers – the epidermis, dermis and hypodermis. Plakoglobin is located at the epidermis layer, plays a role in tumorigenesis and metastasis, and may be a therapeutic target in the treatment of cancer in the future. Lymphocytes, eosinophils and macrophages in the dermis also participate in the process of tumor elimination [2],[13] [21].

1.2. Squamous cell carcinoma (SCC)

1.2.1.Clinical characteristics: The skin lesion is a hard plaque or a nodule, the color varies from pink to red, may be ulcer in sun-exposed sites, usually in an existing precancerous lesion. Lymph node and organs metastasis can occur. There are two major types of SCC: SCCs in situ and invasive SCCs[7],[26].

1.2.1.1.SCC typical: This is the most common subtype of SCC with 60% of total cases[38],[39].

1.2.1.2.Verrucous squamous cell carcinoma: low malignant potential, slow-growing tumor, rarely metastasizes [28],[41].

1.2.1.3.Bowen type of invasive SCC: Rare, rapidly growing in a previous Bowen lesion. Locate in head, neck and extremities [7],[29].

1.2.1.4.Keratoacanthoma(KA): The lesion is a nodule or papule, pink color, concave at the center. Rapidly growing within 1 -2 months. Reducing/recovering itself [29],[41].

1.2.1.5.Bowen's disease: is a local SCC of which lesion is an erythematous, scaly, well-demarcated. Often arise on sun-exposed surface of the body such as head and neck[2],[41].

1.2.2.Metastasis: *SCC Lymph node metastasis ranges from 0.5% to 6%* [2], the percentage of that of dorsal hand might be up to 60% [10],[11]. Rarely organ metastasis, if occur usually in lung and bone. The rate of survival after 1 year of diagnosed with SCC metastasis is about 56%[48].

1.2.3.TNM classification (AJCC): [50] Significant in treatment and prognosis. There are 5 stages: stage 0 (Tis, N0, M0), stage I (T1, N0, M0), stage II (T2/T3, N0, M0), stage III (T4, N0, M0/Tx, N1, M0), stage IV (Tx, Nx, M1).

***1.2.4.Histopathological characteristics*:** atypical keratocytes, mitosis, pleomorphic cells, loss of polarity, hyperkeratosis, parakeratosis, keratin pearls. Tumor cells can penetrate into dermis, vascular, nerves. Lymphocytes and eosinophilic cells can to present in tumor. Beside general type, in WHO, it has rare types, including: Acantholytic squamous cell carcinoma, Adenoid squamous cell carcinoma, clear cell carcinoma, Spindle cell SCC, Signet-ring cell SCC, basosquamous-cell carcinoma, verrucous SCC, keratoacanthoma [41],[54].

1.2.5.Other tests*:* SCC metastasis is detected by diagnostic imaging tests including ultra sound, X-ray, CT scanner, MRI and Pet scans.

1.2.6.Related factors:

1.2.6.1.UV light: this is the most important risk factor in SCC development. UVB radiation is related to SCC while UVA is

associated with basal cell carcinoma and melanoma [55].

1.2.6.2.Human Papilloma Virus (HPV) infection: of more than 200 types of HPV, some types are high-risk factors of cancer development (16, 18…). The role of HPV in cutaneous SCC pathogenesis is unclear [59],[60],[61].

1.2.6.3.Gene mutation: there are two groups of cancer-related genes: oncogenes (XP, MMR, CS…) and tumor suppressor genes (Rb, APC, p53))[62],[63].

1.2.6.4.Other factors: chemicals causing cancer (arsenic, tobacco, etc…), chronic cutaneous injuries (thermal burn, long-lasting non-healing ulcer, etc…), historical skin cancers, immunodeficiency [1],[7],[67].

1.2.7.Treatment: early treatment and accurate methods are crucial. The first choice is surgery, including wide local excision and Mohs micrographic surgery.

1.2.7.1.Surgery: Three principles in order of primary goal include remove cancerous lesion completely, stabilize the function and aesthetics.

Wide local excision which is considered the first choice, has high effectiveness with the cure rate is approximately 92% [68]. This method usually create big skin defects to make difficult to reconstruction.

Mohs micrographic surgery is a contiguous extension surgery, which accomplishes in conserving the greatest amount of healthy tissue while also most completely removing cancer cells. The indications for Mohs micrographic surgery are high-risk of recurrent SCC and tissue conservation.

1.2.7.2.Destruction of lesions by physical factors: laser, PDT, cryotherapy, etc… Indication for local SCC which be able to follow-up.

1.2.7.3.Chemotherapy: topical treatments (5FU, Imiquimod,…), systematic therapy (cisplatin, 5FU, cetuximab, zalutumumab…)

1.2.7.4.Radiation therapy is used in combination with surgery and chemotherapy. Radiation might increases the risk of SCC[89],[90].

1.2.7.5.Lymphadenectomy: will be supplied when lymph nodes are detected by physical examination or using ultrasound. All the lymph nodes and sentinel *node* will be removed by surgery method [1],[7]

1.2.8.Follow-up after treatment and prevention: Recurrent and metastatic follow-up every 6 months for at least after 5 years after surgery. Sun protection.

1.3. Review about SCC in Vietnam and international literature: Vietnamese studies were conducted mainly in term of clinical characteristics and lymph node metastasis (Le The Trung (1989), Pham Hung Cuong, Nguyen Thi Thai Hoa). International studies mentioned about varied aspects of SCC, however, mostly focus on epidemiology (Wassberg C) or SCC of the lips (Luiz R. M. S. [35], Marilda A. M. M. A.[36]…)

CHAPTER II: MATERIAL AND METHODS

2.1. Study population

For 1st and 2nd objectives: 82 patients were diagnosed with SCC who had received examination and treatment at National Hospital of Dermatology and Venereology (NHDV).

- ***Inclusion criteria:*** Patients who had diagnosis with SCC and agreed to participate in the research.
- ***Exclusion criteria:*** Patients who refused to participate in the research.

For 3rd objective: Of 72 patients had received surgery, 57 patients were alive up to the research ended

- ***Inclusion criteria:*** patients with SCC, who were selected for two first objectives, were assigned to surgery and agreed to do the surgery.
- ***Exclusion criteria:*** SCC patients who disagree to do the surgery or were not assigned to surgery.

2.2. Methods

Study Design overview:

- For purpose 1 and 2: prospective cross-sectional study.
- For purpose 3: intervention, before-after study

Sample size: convenience sampling was used to recruit eligible SCC patients. There were 82 patients for purpose 1 and 2. For 3rd purpose, 72 surgical patients were selected from the 82 patients.

Location: National Hospital of Dermatology and Venereology.

Duration: From January, 2011 to December, 2013. Follow up the surgical patients: up to December, 2015.

2.3. Research implementation: The patients, who were suspected SCC lesion, would conducted histologic examination and Hematoxyline-Eosine staining. If histopathological confirmation of SCC, the patients would be re-examined, did other tests and be collected information according to research's form (took photo, completed medical document, followed-up).

2.3.1. Treatment modality:

Mohs micrographic surgery: Mohs micrographic and plastic surgery were supplemented in 12 patients at operating room, NHDV. Biopsy specimens were treated, cold-cut, hematoxylin and eosin stained and interpreted at Histopathological department at National Hospital of Dermatology and Venerology.

Standard excision: standard excision with a 0,5-2 cm margin for 51 cases and amputation for 9 cases.

Extensive skin loss coverage: Extensive skin loss was covered by skin flap, full-thickness skin graft, split-thickness skin graft.

Regional lymphadenectomy was performed at Operating room – National Hospital of Dermatology and Venerology when lymph nodes were found by physical examination or using ultrasound. Then, a biopsy of the lymph node would be performed.

2.3.2. Follow-up the participants: Participants were followed-up in terms of infectious complication, hematoma, bleeding, hospitalized duration, postoperative deformities. From 3 to 6 months of further

complication, recurrent, metastatic after the treatment by physical examination, abdominal ultrasound and chest X-ray.

2.3.3. Biopsy and PCR test with HPV: biopsy specimens were collected at Operating Room at NHDV. HE staining and interpreting results at Histopathological Department of NHDV. 38 samples that were selected randomly, were performed PCR-HPV test at Molecular biology department of NHDV, the kit was supplied by Viet A company.

2.3.4. Other tests: Chest X-ray and abnormal ultrasound were conducted at Diagnostic imaging Department of NHDV. CT scanner and MRI were performed at Radiology Department of Bach Mai hospital. Arsenic testing was performed at National Institute of Occupational and Environmental Health.

2.3.5. Materials:

Materials use for performing biopsy. PCR-HPV: Biopsy specimens from lesion, chemicals used for HE staining (Hematoxyline – Eosine), PCR-HPV testing kit tool was supplied by Viet A company, OTC gel (British Sandon) was used when conducting cold-cut in Mohs micrographic surgery.

Equipment: Olympus optical microscopes, consumable materials (non-polar rubber gloves…), cryosection device of Sandon company

2.4. Research endpoints:

2.4.1. Clinical and paraclinical outcomes:

a) Subject features:

Gender, age, occupation, skin type, cutaneous precancerous lesion, time of SCC detection, reason of examination.

b) Clinical features: TNM classification according to AJCC (American Joint Commitee on Cancer) in the year 2002. Lesion size (average, largest, smallest). Lesion characteristics (location, quantity of lesions, subtype).

c) Histopathological characterization: infiltration of inflammatory cell, acantholysis, signet ring cells, degree of differentiation of Border in 1932.

2.4.2. Related factors to skin cancer: Sun light (exposed set level, time interval of exposure, protection methods). Smocking tobacco, pipe tobacco and eating betel lin leaf (level, frequency), chemical exposure (arsenic, pesticides, tar and other chemicals). Cutaneous precancerous lesions.

2.4.3. Surgical outcomes: Comparison of treatment results between Mohs micrographic surgery and classic surgery (recurrent rate, metastatic rate, complications, postoperative scar, functional effect, aesthetic effect). Time of survival after the treatment.

2.5. Data management: Data was imported by Epi-data software and processed by SPSS 23.0 software. Descriptive analysis was implemented to investigate the SCC clinical and paraclinical features, histopathological features, inflammatory cell infiltration of the lesion. For quantitative variables: mean value and Standard Deviation. For qualitative variables: frequency and percentage were used. The ratio of factors related to frequent and percentage which was analyzed by OR method, were level and the time interval of sun exposure, sun protection method, level of smoking, smoking pipe tobacco and eating betel, other chemicals, the relation to previous cutaneous precancerous lesion. The result of the two surgical methods. The comparison between the two surgical treatment outcomes including metastasis, recurrence, scar and functional recovery were measured by: t test for comparing the two median, Chi2 test for comparing two ratios, $p < 0.05$ was considered to having significant statistic. Rate of mortality and survival, time of survival after treatment.

2.6. Ethical considerations: The research was conducted at state facilities, was accept by health staffs at the units and patients. Patients' personal information and their health status would be stored securely.

2.7. Limitation of the research: The number of patients is not large enough to assess the role of HPV and risk factors of SCC.

CHAPTER III: RESEARCH OUTCOME

3.1. Related factors to SCC

3.1.1. Age and gender

Table 3.1. The relation between age groups and stage of SCC

Age	Stage					Total
	0	1	2	3	4	p=0.4
<60	1 (1.2%)	3 (3.7%)	13 (15.9%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	18 (22.0%)
≥60	13 (15.9%)	10 (12.2%)	32 (39.0%)	7 (8.5%)	2 (2.4%)	64 (78.0%)
Gender						p=0.007
Male	6 (12.2%)	3 (6.1%)	32 (65.3%)	7 (14.3%)	1 (2.1%)	49 (100%)
Female	8 (24.2%)	10 (30.3%)	13 (39.4%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	33 (100%)
Total	14 (17.1%)	13 (15.9%)	45 (54.9%)	8 (9.8%)	2 (2.4%)	82 (100%)

	Male	Female	Total	
≤2 cm	7 (8.5%)	14 (17.1%)	21 (25.6%)	p = 0.004
>2 cm	42 (51.2%)	19 (23.2%)	61 (74.4%)	

Remark on table 3.1: The disease stage and lesion's size are affected by gender (p<0,05).

3.1.2. The relation between occupation and SCC

Table 3.2. The relation between occupation and lesion's characterization (n =82)

Lesion's characteristics	Occupation		Total	p
	Out door	In door		
Size				
≤2 cm	15 (18.3%)	15 (18.3%)	30 (36.6%)	0.171
> 2cm	34 (41.5%)	18 (22.0%)	52 (63.4%)	
Stage				
0	8 (9.8%)	6 (7.3%)	14 (17.1%)	0.386
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%)	
Total	49 (59.8%)	33 (40.2%)	82 (100%)	

Remark on table 3.2: There was no different between the effect of occupation on the distribution and stage of lesions.

3.1.3. The association between sun exposure and SCC

Table 3.3. The association between sun exposure and SCC

The relation between size and level of light exposure (n = 82)					
	11-14h	Out of 11-14h interval	≤6h	>6h	Total
≤2cm	23 (39.0%)	7 (30.4%)	21 (37.5%)	9 (34.6%)	30 (36.6%)
>2cm	36 (61.0%)	16 (69.6%)	35 (62.5%)	17 (65.4%)	52 (63.4%)
Total	59 (100%)	23 (100%)	56 (100%)	26 (100%)	82 (100%)
	p= 0.521		p=0.82		
The relation between stage and level of light exposure (n = 82)					
0	12 (20.3%)	2 (8.7%)	11 (19.6%)	3 (11.5%)	14 (17.1%)
1	7 (11.9%)	6 (26.1%)	10 (17.9%)	3 (11.5%)	13 (15.9%)
2	35 (59.3%)	10 (43.5%)	28 (50%)	17 (65.4%)	45 (54.9%)
3	5 (62.5%)	3 (13.0%)	5 (8.9%)	3 (11.5%)	8 (9.7%)
4	0 (0%)	2 (8.7%)	2 (3.6%)	0 (0%)	2 (2.4%)
Total	59 (100%)	23 (100%)	56 (100%)	26 (100%)	82 (100%)
	p= 0.046		p=0.566		

Remark on 3.3: Time interval of light exposure has a relation with stage of disease (p<0.05) and is not related to size (p>0.05).

3.1.4. Other related factors

Table 3.4: Relationship beween smoking/eating piper betel linn leaf and lip cancer (n=82)

		Upper lip			Lower lip			Total
		Yes	No	p	Yes	No	p	
Tobacco	Yes (n/%)	1 (1.2)	30 (36.6)	0.719	4 (4.9)	27 (32.9)	0.454	31 (37.8)
	No (n/%)	1 (1.2)	50 (61.0)		4 (4.9)	47 (57.3)		51 (62.2)
Pipe tobacco	Yes (n/%)	0 (0)	11 (13.4)	0.573	3 (3.7)	8 (9.7)	0.035	11 (13.4)
	No (n/%)	2 (2.4)	69 (84.2)		5 (6.1)	66 (80.5)		71 (86.6)

Eating piper betel linn leaf	Yes (n/%)	1 (1.2)	4 (4.9)	0.009	3 (3.7)	2 (2.4)	0.000	5 (6.1)
	No (n/%)	1 (1.2)	76 (92.7)		5 (6.1)	72 (87.8)		77 (93.9)
Eating piper betel linn leaf/smoking	Yes (n/%)	1 (1.2)	34 (41.5)	0.832	6 (7.3)	29 (35.4)	0.052	35 (42.7)
	No (n/%)	1 (1.2)	46 (56.1)		2 (2.4)	45 (54.9)		47 (57.3)
Total - n (%)		2 (2.4)	80 (97.6)		8 (9.7)	74 (90.3)		82 (100)

Remark on table 3.4: Pipe tobacco and eating betel buts are related to lower lip cancerous lesion (p<0.05).

Table 3.5. Relationship between preexisting lesion and stage of disease

Previous lesion	Stage 0	1	2	3	4	Tổng
Normal	9(11.0%)	5 (6.1%)	16 (19.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	32 (39.0%)
AC	0(0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)
AK	2(2.4%)	4 (4.9%)	6 (7.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (14.6%)
XP	0(0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)
Keratosis	1(1.2%)	2 (2.4%)	3 (3.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	7 (8.5%
Scar burn	0(0.0%)	0 (0.0%)	3 (3.7%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	5 (6.1%)
Chronic ulcer	1(1.2%)	0 (0.0%)	6 (7.3%)	3 (3.7%)	0 (0.0%)	10 (12.2%)
Other	1(1.2%)	1 (1.2%)	10 (12.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	13 (15.8%)
Total	14(17.1%)	13 (15.9%)	45 (54.9%)	8 (9.8%)	2 (2.4%)	82 (100%)

Remark on table 3.5: SCC at stage 2 or 3 is related to burn scar. SCC at stage 0, 1 or 2 is related to acnitic keratosis.

Table 3.6. The correlation between pre-existing cutaneous injuries and subtype of disease

Lesion	Local	Invasive	Total	p
Normal	9 (11%)	23 (28%)	32 (39%)	
Precancerous	5 (6.1%)	45 (54.9%)	50 (61%)	0.033
Total	14 (17.1%)	68 (82.9%)	82 (100%)	

Remarks on table 3.6: The rate of SCC infiltration is increased by precancerous lesions (p = 0.033).

Table 3.7. Relationship between HPV infection and subtype of SCC.

HPV	Type of SCC (n=38)							Total
	Bowen	KA	Marjolin	Verrucous	Oral SCC	Perianal area	Subungual SCC	
Positive	1(2.6%)	1(2.6%)	0(0%)	17(44.7%)	4(10.5%)	1(2.6%)	0(0%)	24(63.2%)
Negative	2(5.3%)	0(0%)	1(2.6%)	4(10.5%)	4(10.5%)	2(5.3%)	1(2.6%)	14(46.8%)
Total	3(7.9%)	1(2.6%)	1(2.6%)	21(55.3%)	8(21%)	3(7.9%)	1(2.6%)	38(100%)

Remark on table 3.7: 63.2% of SCC patients had positive HPV test result. Of these, the rate of HPV infection of verrucous SCC was the highest.

Table 3.8. The relation between some risk factors and SCC (Multiple regression analysis)

Risk factors	**OR**	**95% CI**	**p**
Age (60 and above/under 60)	0.583	0.23-1.49	0.261
Gender (Female/Male)	1.02	0.40-2.62	0.964
Accommodation (City/countryside)	0.77	0.33-1.78	0.536
Tobacco (Yes/No)	0.80	0.27-2.33	0.682
Pipe tobacco (Yes/ No)	2.53	0.64-10.07	0.187
Eating piper betel linn leaf (Yes/ No)	6.58	0.55-78.43	0.136
Time interval of sun exposure (above/ under 6h)	1.14	0.51-2.55	0.751
Sunlight protection methods (Yes/ No)	0.47	0.14-1.59	0.225
Chemical exposure (Yes/ No)	**0.12**	**0.50-0.31**	**0.001**
Historical skin diseases (Yes/No)	**44.95**	**5.16-391.78**	**0.001**

Remark on table 3.8: Historical skin diseases increased the risk of SCC by 44.95 times (p = 0.001).

3.2. Clinical and histopathological features of SCC:

3.2.1. Size of lesions

Table 3.9. Size of lesions by anatomic sites

	Smallest	Largest	Average	SD	>2 cm	≤2 cm

Head and neck (n=40)					25 (62.5%)	15 (37.5%)
Size (cm)	0.50	10.00	2.8025	1.92160		
Trunk (n=29)					25 (86.2%)	4 (13.8%)
Size (cm)	0.50	23.00	5.0586	4.75466		
Extremities (n=27)					21 (77.8%)	6 (22.2%)
Size (cm)	1.00	10.00	4.0217	2.29366		
Total (n=82					61 (74.4%)	21 (25.6%)
Size (cm)	0.50	23.00	3.8207	3.40656		

Remark on table 3.9: 74.4% of total lesions was larger than 2 cm. The lesion at head and neck area was smallest, appropriate 3cm while that of trunk was largest, above 5cm.

3.2.2. Subtypes:

Table 3.10. Subtypes of SCC

Invasive	**68 (82.9%)**	**Local**	**14 (17.1%)**
SCC typical	42 (51.2%)	Bowen	10 (12.2%)
Perianal	6 (7.3%)	Keratoacanthoma	4 (4.9%)
Marjolin ulcer	6 (7.3%)		
Subungual	2 (2.4%)		
Perioral	12 (14.6%)		
Total			**82 (100%)**

Remark on table 3.10: Invasive SCC acounted for the larger part, 82.9% while the figure for local SCC was 17.1%.

3.2.3. Histopathological features:

Table 3.11. Inflammatory cells infiltration

Inflammatory cells		n	Tỷ lệ %	Infiltration	n	%
eosionophil	eosionophil	6	7.3	Severe	21	25.6%
(26.8%)	mononuclear	7	8.5			
	Lympho	9	11.0	Moderate	42	51.2%
Other	mononuclear	22	26.8			
(73.2%)	Lympho	38	46.4	Low	19	23.2%
	Total	82	100.0		82	100.0

Remark on table 3.11: 51.2% of inflammatory cells penetrated moderately. 7.3% of inflammatory cells was eosionophil and 46.4% of them was only lymphocytes.

Table 3.12. Histopathological subtype and differentiation

Histopathological subtype	n	Rate	Differentiation		
Verrucous carcinoma	43	52.4%	Grade 1	38	46.34%
Acantholytic SCC	7	8.5%	Grade 2	23	28.05%
Spindle cell SCC	18	22.0%	Grade 3	9	10.98%
Local SCC (Bowen. KA)	14	17.1%	Grade 4	12	14.63%
Total	82	100%	Total	82	100%

	Good	Poor	Non-cornification	**Total**
Cornification	44 (53.7%)	24 (29.3%)	14 (17.1%)	82 (100%)

Remark on table 3.12: Verrucous carcinoma and good differentiation counted for the major part of SCC.

Table 3.13: Invasive level of lesion

Invasion	n	%	Vascular invasion	Neural invasion
Epidermis	14	17.1%		
Papilary dermis	24	29.3%	2 (2.4%)	0 (0%)
Reticular dermis	29	35.3%		
Hypodermis	15	18.3%		
Total	82	100.0%		

Remark on table 3.13: Invasive lesion through reticular dermis was above 50%. 2.4% was the figure for vascular invasion.

Table 3.14. Other histopathological features

Features	Yes	No	Total
Acantholytic	7 (8.5%)	75 (91.5%)	82 (100%)
Clear cell	11 (13.4%)	71 (86.6%)	82 (100%)

Remark on table 3.14: 8.5% of patients appear acantholytic in histopathology.

3.3. Treatment outcomes:

3.3.1. Surgery method:

Table 3.15. Surgery by location

Location		Head and neck (n=35)		Extremities (n=26)		Trunk (n=24)	
		n	%	n	%	n	%
Wide local excision	<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
Amputation		0	0	9	34.7	0	0
Mohs		12	34.3	0	0	0	0
Coverage							
Local flap		19	54.29	16	61.54	16	66.67
Full-thickness skin graft		6	17.14	5	19.23	3	12.5
Split-thickness graft		1	2.86	4	15.38	2	8.33
Others		9	25.71	1	3.85	3	12.5
Total		35	100	26	100	24	100

Remark on table 3.15: Mohs micrographic surgery was prioritized on face. Skin flap was often used for coveraging the areas of extensive skin loss.

3.3.2. Scar after surgery

Table 3.16. Postoperative scar status (n=72)

		Soft	Bad Scar Keloid	Morality/lost to follow-up	Total
≤2 cm	excision	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	excision	29 (40.3%)	8 (11.1%)	7 (9.7%)	44 (61.1%)
	Mohs	2 (2.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.8%)
Total	excision	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%)
Total		44 (61.1%)	12 (16.7%)	16 (22.2%)	72 (100%)

Remark on table 3.16: There was no difference in postoperative scar status between the surgical methods and lesion size.

3.3.3. Complication after surgery

Table 3.17. Following up after surgery

Complication	Wide excision	Mohs	Total
Non-complication	50 (83.3%)	11 (91.7%)	61 (84.7%)
Skin flap necrosis	1(1.7%)	0(0%)	1(1.4%)
Subsequent infection	9 (15%)	1 (8.3%)	10 (13.9%)
Recurrence			
Non recurrence	49 (81.7%)	11 (91.7%)	60 (83.3%)
Local recurrence	7 (11.7%)	1 (8.3%)	8 (11.1%)
New lesion	4 (6.6%)	0 (0%)	4 (5.6%)
Metastasis			
Non	53 (88.4%)	12(100%)	65 (90.3%)
Lymph nodes	5 (8.3%)	0(0%)	5 (6.9%)
Viscera	2 (3.3%	0 (0%)	2(2.8%)
Total	60 (100%)	12(100%)	72(100.0%)

Remark on table 3.17: The percentage of complication after the surgery was 15.3%, the major part was infection. Mohs micrographic surgery was conducted in 8.3% of recurrent patients.

3.3.4. Follow-up period

Table 3.18. Fatality and lost to follow-up

	Interval Start Time	Number Entering Interval	Number Withdrawing during Interval	Number Exposed to Risk	Number of Terminal Events	Proportion Surviving	Cumulative Proportion Surviving at End of Interval	Hazard Rate
Surgery	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
Non-treatment	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

Remark on table 3.18: The mortality rate of Mohs micrographic method at year 1 showed no difference considering that of year 3.

3.3.5. Survival rate afer treatment

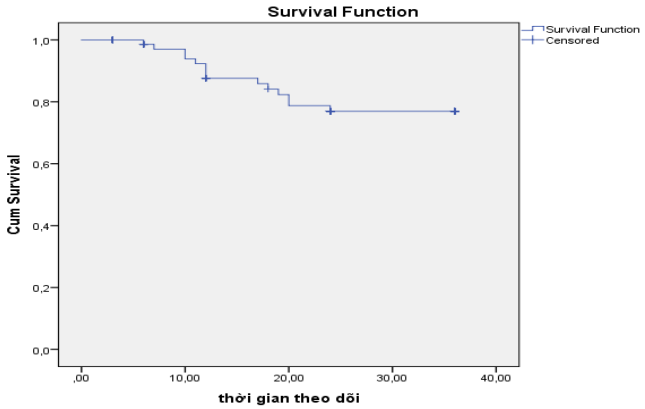


Chart 3.2. Survival rate in general

Remark on chart 3.2: The survival rate fluctuated significantly within 2 first year. The figure was about 10% for each year.

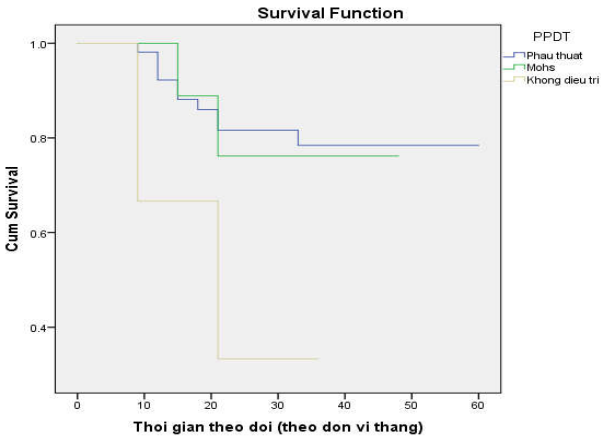


Chart 3.3. Survival rate for each method.

Remark on table 3.3: At the time of research ended, the survival rate of surgery group was highest. The difference was unable to show statistically significant (p = 0.46) with Wilcoxon test.

CHAPTER IV: DISCUSSION

4.1. Associated factors with SCC:

The rate of SCC had a tendency to increase with age. The SCC patients who was beyond 40 years old accounted for 96.3%. The association between age and the risk of skin cancer due to accumulation of exposure to carcinogens. The relation between age and risk of skin cancer due to increasing accumulated exposure to carcinogens, decreasing the DNA repair capacity (DRC) and reducing the instant response of the body after DNA destruction to prevent cancer formation. The estimated proportion of DRC reducing was around 0.63% per year, down to 25% by the age of 40[92]. Instant responses was expected to decrease by 17% from the age of 30 to 80 [93]. These outcomes was simillar to conclusions of Trinh Quang Dien (1999), Nguyen Thi Thai Hoa (2002) and Pham Cam Phuong (2001).

The reason why the percentage of male patient diagnosed with SCC

was higher than that of female patient was the habit of using sunscreen and skin examination. Size of lesion in male was larger compare with that of female, and size of lesion in female at stage 0, 1 was larger than that of male. These results had a statistical significance (p=0.004 and p=0.007, respectively). These outcomes were also similar to conclusions of Trinh Quang Dien (1999), Miller (1994), and English (1998) [94],[96],[97].

In this research, 55% of total patient was working outside. The patients who their sun exposure duration last longer than 6 hours per day had higher risk of cancer by 2.609 times (p>0.05). The risk of SCC suffering of the patients who their time interval of sun exposure from 11h to 14h, was higher by 1.697 times in comparison to other time interval (p<0.05). This result was similar to that of Adele Green (1990), Bruce K. Armstrong (2001), Gallagher (1995), Godar DE. (2005), Rogers HW(2010) [98],[99],[100],[101],[102].

Among SCC patients, 42.7% of them had a habit of smoking tobacco/pipe tobacco or eating piper betel linn leaf. The relation between these habits to the risk of SCC was not detected. However, by eating piper betel linn leaf, the risk of SCC suffering at upper lip and lower lip increased by 19 times and 21 times, respectively (p<0.05). Smoking pipe tobacco increased the risk of SCC by 4.95 times (p<0.05). This result was similar to that of Grodstein F(1995), Penelope McBride (2011), Odenbro A(2005), Ling-Ling Hsieh(2001), Stefano Petti (2013) [37], [111], [112], [114], [115].

All 8.5% of patients who had symptom of long-lasting arsenic contaminated, had a history of asthma and were treated by traditional medicine. The researches of Sai Siong Wong (1988), Linda Lee (2005), Joon Seok (2015) also had similar outcomes.[116], [117], [118],[119]

Cutaneous precancerous lesions increased the risk of skin cancer by 44.95 times (p<0.05). W.Tulvatana (2003) showed that the risk of SCC was rised by 16 times by solar elastosis suffering[123]. More than 5 years of long-standing ulcer, actinic keratosis also

contributed in increasing the risk of SCC [107],[108].

Among 82 participants, 32 patients had received PCR-HPV test. Of these, 63.2% had positive HPV result. This outcome was similar to S. Tuttleton Arron's (2011) [59].

4.2. SCC clinical and histopathological characteristics.

4.2.1. Tumor characteristics

More than a half of total SCC participants was in stage 2. The total of localized lesion in lips and ears was 17.2%. This fugure was similar to that of Trinh Quang Dien (1999), Nguyen Thi Thai Hoa (2001), Wassberg C (2001)[4],[94],[10].

The percentage of lesion of which diameter greater than 2cm was 74.4%. 60% of lesion size smaller than 2cm located in head and neck. These figures were higher than that of Nguyen Thi Thai Hoa (2002), Pham Cam Phuong (2001) while lower than the outcomes of Igal Leibovitch (2005) [10],[95],[138].

Local SCC in this research, which acounted for 17.1%, included Bowen's disease and Keratoacanthoma. The outcome was the same to the study of Cox NH (1994) and different from the results of Igal Leibovitch (2005)[143].

2 patients (2.4%) suffered from subungual SCC of finger occured in the thumb. According to Carolina Barbosa (2016) and Ana Batalla (2014), subungual SCC was rare and easily to be considered to verruca subungual, therefore the diagnosis usually to be late[144],[145].

47.6% of total patients had prolong existing ulcer. All of the lymph node metastatic patients had previous ulcer. According to Vinicius de Lima Vazquez (2008) and Luiza Vasconcelos (2014), the risk of metastasis and fatality increased in patients with ulcer[147],[148].

4.2.2. Histopathological characteristics

In this study, the percentage of lympho cells infiltration was 46.4% and the fugure for eosinophilic cells infiltration was 26.8% (7.3% of eosinophilia, 19.5% including other type of inflammatory

cells). The histopathological results showed that eosinophilic infiltration was observed in all cases of metastasis and morality. This outcomes was similar to the results of P J F Quadvlieg (2006)[51].

The differentiation in degree 1 was 46,43%, in degree 3,4 was 25,61%. Percentage of Verrucous SCC was 58,5%, of spindle SCC was 23,2% and acantholytic SCC was 8,5%.

4.3. Treatment outcomes:

4.3.1. General outcomes:

16.7% of patients were conducted Mohs micrographic surgery, whose lesion located in face area. Of these patients, 1 person relapsed after surgery, there was no patient who had metastasis or fatal. 83.3% of patients were supplemented wide extension. Of 60 patients who had surgery, 7 cases had repased, 5 case of lymph node metastasis and 2 cases of organs metastasis. These rate was higher than the results of Brodland D.G (1992) and was lower than that of Trinh Quang Dien (1999) [94],[151]. 75% of extensive skin loss areas were covered by local skin flap method. This proportion was similar to that of Le Tuan hung (1999), Bui Xuan Truong (2005) while lower than that's of Bui Xuan Truong (1999) [9],[154], [155].

The figure of complication was 15.3%, bad scars was 16,6%. This outcome was similar to Tran Van Thiep's result (2005) and was higher than that of Le Tuan Hung (1999), Bui Quang Tuyen (2009), Bui Xuan Truong (1999)[156],[157],[155],[158].

4.3.2. Lymph node and distant metastasis characteristics.

In this research, 5 patients (6.9%) was detected lymph node metastasis within average 8.8 months. This rate was lower than that of Vinicius de Lima Vazquez (2008), M . G. Joseph (1992), Pham Hung Cuong (2005), Trinh Quang Dien (1999) [147],[159].2 patients (2.8%) were diasgnosed with distant metastasis. This result was lower than that of Vinicius de Lima Vazquez (2008), Pham Cam Phuong (2001), was comparable to Pham Hung Cuong's result (2005) and was higher than the outcome of Bui Xuan Truong (2005), Tran Van Thiep (2005) [9],[153],[95],[147],[158].

4.3.3. The rate of survival:

The mortality rate was 17.1%, of these, the percentage of morality caused by SCC was 13.9%. This figure was lower than the conclusion of Kay D Brantsch (2008), Gary L. Clayman (2003) [152], [163]. Disease-free survival rate was 75.4%, similar to the research of Gary L. Clayman (2003). Disease-free survival rate after 3 years was 77%, which fluctuated within 2 first years with 10% per year, comparable to the research of Gary L. Clayman [163] and Kay D Brantsch [153].

The rate of disease-free survival between two methods was similar (p=0.46). The results comparable to that of Kristina A. Holmkvist (1998), Melissa Pugliano Mauro (2010) and R. W. Griffiths (2002) [53],[165],[166].

CHAPTER V: CONCLUSION

Based on the study conducted on 82 SCC patients who were treated at National Hospital of Dermatology and Venerology, we figured out:

Risk factors:

- Cutaneous precancerous lesion increased the risk of SCC by 44.95 times.
- Smoking pipe tobacco and eating betel linn leaf increased the risk of SCC of lower lip by 4.95 and 21 times, respectively.
- The relation between other factors (sun exposure, tobacco, chemicals) and the risk of SCC was unclear.

Clinical and histopathological characteristics

- The proportion of male patients (59.7%) was higher than that of female (40.2%). The most common age groups was ranged from 60 to 79.
- Ulcers and verruca lesions are 73.2%, 74.4% lesions have size over 2 cm, and mostly in stage 2 with 54.9%.
- Long-term arsenic contaminated condition increased the number of lesions and the risk of emerging new lesions.

- The appearance of Eosinophilic and absence of lympho cell were considered relating to lymph node metastasis (5/5) and mortality (8/10).

Treatment methods

- Mohs micrographic surgery which were performed on face, accounted for 16.7%. Using mainly local flap.
- In a series of 16 cases, 1 patient detected metastasis after supplying lymph node dissection. The common complication was surgical seam infection.
- There was no difference between rate of mortality and disease-free survival rate of whom supplemented wide local excision and Mohs micrographic surgery.

RECOMMENDATION

1. When emerging sun damage or chronic inflammation and ulceration, periodical dermatological examination should be conducted to make early detection, promptly treatment in order to avoid metastasis and reduce the rate of mortality.
2. Screening for lymph node metastasis need to be carried out thoroughly. Further researches, in addition, should be implemented to decrease mortality rate.