

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào đáy (Basal cell carcinoma - BCC) thuộc nhóm ung thư da không phải hắc tố và là loại u ác tính gồm những tế bào giống với những tế bào ở lớp đáy của thượng bì [1]. Bệnh thường ít ảnh hưởng đến tính mạng người bệnh nhưng nó xâm lấn tổ chức xung quanh làm biến dạng và rối loạn chức năng của một số cơ quan bộ phận như mũi, miệng và mắt. Nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời tiên lượng của bệnh rất tốt.

Ung thư (UT) tế bào đáy là loại ung thư da thường gặp nhất và tỷ lệ bệnh tăng nhanh hàng năm trên thế giới. Ước tính 1 năm ở Mỹ có trên 1 triệu người mắc ung thư không phải hắc tố, thì UT tế bào đáy chiếm tới 75% [2]. Ở Úc, tỷ lệ UT tế bào đáy chuẩn theo tuổi ở nam giới là 2,145/100.000 dân và nữ giới là 1,259/100.000 dân [3]. Ở Châu Âu thì tỷ lệ UT tế bào đáy cũng khá cao. Theo nghiên cứu tại Thụy Sĩ, tỷ lệ chuẩn theo tuổi ở nam giới là 75/100.000 dân và nữ giới là 67/100.000 dân [4]. Trong khi đó, ở Bắc Ailen tỷ lệ 94/100.000 dân ở nam giới và 72/100.000 dân ở nữ giới [5]. Một nghiên cứu về ung thư da của người châu Á sống ở Singapore năm 2006 cho thấy tỷ lệ UT tế bào đáy ở người Trung Quốc là 18,9/100.000 dân, người Mã lai là 6,0/100.000 dân và người Ấn độ là 4,1/100.000 dân [6].

UT tế bào đáy phần lớn gặp ở người lớn tuổi và vị trí thường gặp ở vùng tiếp xúc nhiều với ánh sáng mặt trời như vùng đầu, mặt, cổ [7]. Thương tổn cơ bản điển hình là các khối u nhỏ, thâm nhiễm, bóng, thường có tăng sắc tố, loét và chảy máu. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng và mô bệnh học, trong đó mô bệnh học được coi là tiêu chuẩn vàng.

Các yếu tố nguy cơ góp phần vào sự hình thành và phát triển của UT tế bào đáy bao gồm tiếp xúc với tia cực tím (UV), chủng tộc, tuổi tác, giới tính, nghề nghiệp và quá trình sửa chữa DNA. Trong đó tia cực tím của ánh nắng

mặt trời đóng vai trò quan trọng nhất trong cơ chế sinh bệnh của UT tế bào đáy [8]. Khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời tia UV sẽ gây ra tổn thương DNA. Nó có thể tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên sợi DNA trong quá trình phân chia tế bào gây ra đột biến. Nếu các thương tổn DNA không được sửa chữa hoặc các tế bào bị tổn thương không được loại bỏ bằng quá trình chết theo chương trình, hậu quả có thể dẫn đến biến đổi tế bào, làm các tế bào tăng sinh không kiểm soát được và cuối cùng dẫn đến ung thư. Tuy nhiên, các thương tổn DNA luôn được cơ thể sửa chữa và quá trình sửa chữa này do gen ức chế khối u *TP53* đảm nhiệm. Đột biến gen *TP53* đã được nghiên cứu tại nhiều nước trên thế giới và là đột biến thường gặp trong bệnh ung thư nói chung và UT tế bào đáy nói riêng [9].

Tại Việt Nam đã có một số công trình nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và điều trị UT tế bào đáy [10],[11],[12],[13],[14] nhưng vẫn chưa có công trình nào nghiên cứu một cách hệ thống về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, các yếu tố nguy cơ và sự đột biến của gen *TP53* trong UT tế bào đáy. Do vậy, "***Nghiên cứu lâm sàng, mô bệnh học và tình trạng đột biến gen TP53 trong ung thư tế bào đáy***" được thực hiện với hai mục tiêu sau:

1. *Khảo sát đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân ung thư tế bào đáy*
2. *Xác định protein p53, tình trạng đột biến gen TP53 trong ung thư tế bào đáy*

# Chương 1

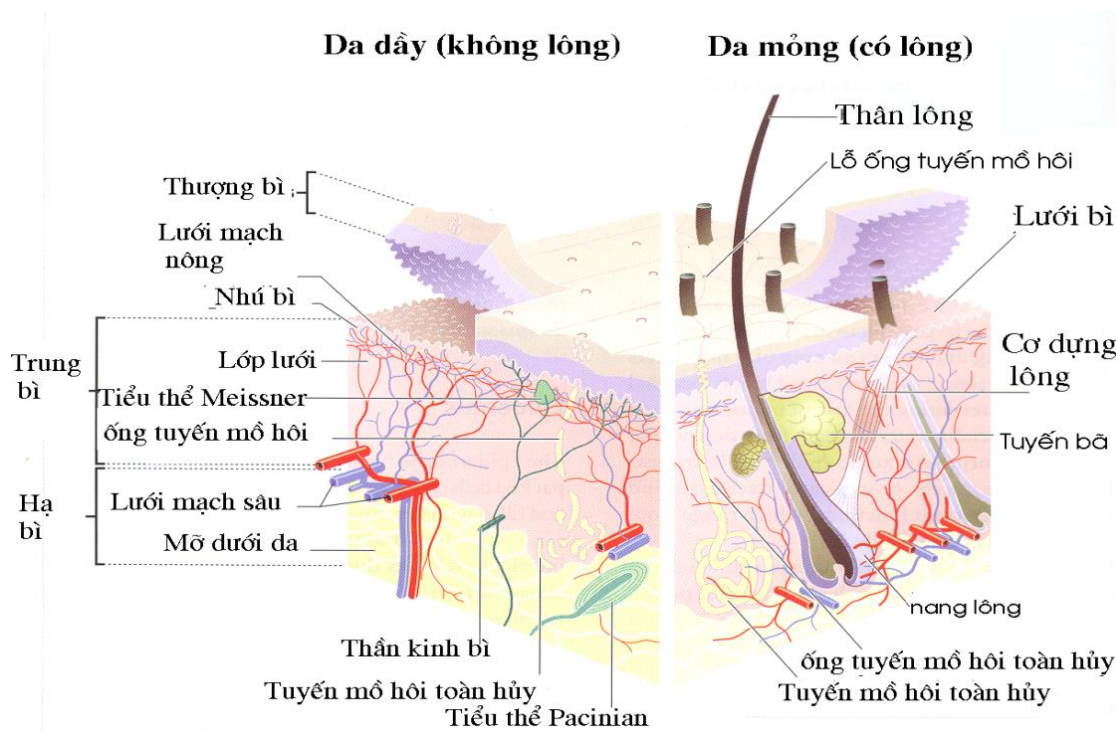
## TỔNG QUAN

### 1.1. Một số hiểu biết về ung thư da

#### 1.1.1. Mô học của da thường [15],[16]

Da chiếm khoảng 16% trọng lượng cơ thể, nó bao bọc toàn bộ mặt ngoài của cơ thể. Da có rất nhiều chức năng như chức năng bảo vệ (chống sự xâm nhập của hoá chất, tia cực tím, vi khuẩn, độc tố hay các kháng nguyên,...), chức năng cân bằng nội môi, chống mất nước qua da hay điều hoà thân nhiệt. Trong đó chức năng quan trọng nhất là bảo vệ cơ thể trước tác động của môi trường bên ngoài.

Da bao gồm thượng bì, trung bì và hạ bì. Thượng bì là một biểu mô lát tầng sừng hóa có nguồn gốc từ ngoại bì thai, trong lớp này không có mạch máu nuôi dưỡng. Căn cứ vào độ dày của lớp sừng ở mặt ngoài thượng bì, da được chia thành da dày và da mỏng. Da dày che phủ gan bàn chân, gan bàn tay với chiều dày từ 0,4mm đến 0,6mm và có một lớp vảy sừng dày ở mặt ngoài của thượng bì. Da mỏng che phủ toàn bộ phần còn lại của cơ thể, chiều dày biểu bì từ 75 $\mu$ m đến 150 $\mu$ m, lớp vảy sừng ở mặt ngoài thượng bì mỏng hơn.



Hình 1.1. Mô học của da [17]

(Theo Richard Weller, 2008)

#### 1.1.1.1. Thượng bì

Các tế bào tạo sừng (keratinocyte) là thành phần chủ yếu tạo nên thượng bì da. Căn cứ vào quá trình biến đổi của các tế bào tạo sừng từ trong ra ngoài, thượng bì da được chia thành 5 lớp.

\* Lớp đáy: Được tạo bởi một hàng tế bào khối vuông hoặc trụ nằm trên màng đáy. Chúng có khả năng sinh sản mạnh, các tế bào mới di chuyển lên các lớp phía trên làm biểu bì luôn được đổi mới, trung bình từ 20-30 ngày. Dưới kính hiển vi điện tử, trong bào tương của các tế bào này có chứa các tơ trương lực (tonofilament-sợi tiền keratin), các sợi đó được tập hợp thành keratin khi tế bào chuyển lên lớp thứ hai.

\* Lớp gai (lớp sợi hay lớp Malpighi): Lớp gai có từ 5-20 hàng tế bào lớn hình đa diện. Giữa các tế bào này có các cầu nối bào tương. 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 tế bào có hình gai hay có sợi nối với nhau.

\* Lớp hạt: Có từ 3-5 hàng tế bào đa diện dẹt. Trong bào tương của các tế bào này chứa nhiều hạt nhuộm kiềm đậm, đó là những hạt keratohyalin. Những hạt keratohyalin này thuộc nhóm protein sợi có liên quan đến hiện tượng sừng hóa của biểu bì. Dưới kính hiển vi điện tử các hạt này có hình sao hoặc các khối đa giác đậm đặc điện tử.

\* Lớp bóng: Thường khó quan sát, đó là một lớp mỏng như một đường đồng nhất, sáng. Các tế bào của lớp này kết dính chặt chẽ, rất mỏng. Những tế bào ở lớp này là những tế bào chết, tất cả các bào quan và nhân đều không còn. Ở độ phóng đại lớn, có thể thấy chúng hoàn toàn chứa các sợi có đường kính từ 70Å đến 80Å.

\* Lớp sừng: Các tế bào biến thành các lá sừng mỏng, không nhân, trong bào tương có chứa nhiều keratin, tùy từng vùng có thể có chiều dày khác nhau.

Lớp thượng bì có nhiệm vụ bảo vệ cơ thể trước những tác động của môi trường bên ngoài như các tia tử ngoại, các tác động cơ học, ngăn không cho dịch của cơ thể thoát ra ngoài và nước từ môi trường bên ngoài thấm vào cơ thể. Ngoài ra nó còn có khả năng tổng hợp và giải phóng ra các loại cytokin như IL1, IL6, TNF $\alpha$ .

#### *1.1.1.2. Trung bì*

Là một mô liên kết xơ vững chắc có chiều dày thay đổi tùy từng vùng và được phân cách với biểu bì bởi màng đáy. Trung bì được chia thành 2 lớp:

\* Lớp nhú: Mặt ngoài của trung bì tiếp xúc với thượng bì có những chỗ lồi lõm, chỗ lõm về phía thượng bì tạo thành các nhú trung bì. Lớp nhú có nhiều ở những vùng phải chịu áp lực và cọ sát mạnh.

\* Lớp dưới: Phần chính của trung bì nằm ở phía dưới được tạo bởi mô liên kết đặc hơn, các sợi tạo keo tạo thành bó, đa số có hướng song song với mặt da.

### *1.1.1.3. Hạ bì*

Là mô liên kết thưa, lỏng lẻo nối da với các cơ quan bên dưới giúp da trượt được trên các cấu trúc nằm ở dưới. Tùy vùng cơ thể, tùy mức độ nuôi dưỡng mà có thể tạo thành những thùy mỡ hoặc lớp mỡ dày hay mỏng.

Ngoài ra còn có các phần phụ của da như: Các tuyến mồ hôi, các tuyến bã, nang lông, ...

### *1.1.2. Phân loại ung thư da*

Ung thư da gồm nhiều loại u ác tính xuất phát từ các tế bào biểu mô của da. Có nhiều loại ung thư da khác nhau, nhưng thường gặp nhất là ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào vảy và ung thư tế bào hắc tố. Dựa vào nguồn gốc phát triển của tế bào ung thư, người ta chia ung thư da làm 2 nhóm: ung thư da không phải hắc tố (có nguồn gốc từ tế bào sừng) và ung thư tế bào hắc tố (có nguồn gốc từ tế bào hắc tố).

+ Ung thư không phải hắc tố: bao gồm

- Ung thư tế bào đáy (Basal cell carcinoma - BCC) là loại u ác tính gồm những tế bào giống với những tế bào ở lớp đáy của thượng bì. Nguồn gốc thực sự của ung thư tế bào đáy còn chưa rõ, tuy nhiên người ta thấy rằng có sự giống nhau về hình thái và miễn dịch giữa các tế bào trong ung thư tế bào đáy với các tế bào lớp ngoài cùng của nang lông nên nhiều tác giả cho rằng

ung thư tế bào đáy xuất phát từ nang lông [1]. Đây là ung thư da hay gặp nhất. Bệnh thường tiến triển chậm, xâm lấn tổ chức xung quanh gây biến dạng và làm rối loạn chức năng của một số cơ quan bộ phận như mũi, miệng và mắt. Nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời tiên lượng của bệnh rất tốt.

- Ung thư tế bào vảy (Squamous cell carcinoma) là loại u ác tính xuất phát từ các tế bào sừng của thượng bì. Ung thư tế bào vảy chiếm khoảng 20% các loại ung thư da, đứng thứ hai sau ung thư tế bào đáy [18],[19]. Ngoài khả năng xâm lấn tại chỗ, các tế bào ung thư có thể di căn xa. Mức độ di căn tùy thuộc vào kích thước, độ dày và vị trí của thương tổn.

+ Ung thư tế bào hắc tố (Malignant melanoma) là một loại ung thư rất ác tính của các tế bào hắc tố với tỉ lệ tử vong cao. Loại ung thư này thường gặp ở người da trắng và chiếm khoảng 5% các loại ung thư da [18],[19].

+ Một số ung thư da khác: Bowen, Paget, ung thư tế bào xơ (Dermatofibrosarcoma), ung thư các tế bào nội mạc mạch máu, ung thư tế bào Merkel, ung thư tế bào tuyến bã.

## **1.2. Thuật ngữ, dịch tế học và yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy**

### **1.2.1. Lịch sử và thuật ngữ**

UT tế bào đáy được mô tả lần đầu tiên vào năm 1827, bởi bác sĩ nhãn khoa người Ailen Arthur Jacob [20]. Ông đã mô tả tổn thương vết loét ở mí mắt lan rộng đến hốc mắt, nhãn cầu và mặt. Bệnh tiến triển chậm và có tổn thương đặc hiệu ở bờ và bề mặt vết loét... và được chẩn đoán là "loét Jacob". Một số thuật ngữ khác sau đó được sử dụng như "loét hạ cam", "ung thư da lành tính", "loét ở động vật gặm nhấm", "u tế bào đáy" và "ung thư tế bào đáy". Cho đến nay, thuật ngữ "ung thư tế bào đáy" được mọi người chấp nhận và sử dụng rộng rãi trên khắp thế giới.

## **1.2.2. Dịch tễ học và yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy**

### **1.2.2.1. Tình hình UT tế bào đáy trên thế giới và Việt Nam**

#### **\* Thế giới**

UT tế bào đáy là loại ung thư da thường gặp nhất, chiếm khoảng 75% các loại ung thư da. Trên thế giới, tỷ lệ UT tế bào đáy ở các nước là khác nhau, tỷ lệ mắc cao nhất là ở Úc (trên 1.000/100.000 dân/năm) và thấp nhất là các nước Châu Phi (dưới 1/100.000 dân/năm) [21]. Có sự gia tăng đáng kể của UT tế bào đáy được ghi nhận ở Mỹ, Úc và Canada [2],[3],[22],[23],[24],[25]. Ở Úc, tỷ lệ mắc UT tế bào đáy cao nhất được báo cáo là ở vùng bắc Queensland với 20.583/100.000 ở nam giới và 11.945/100.000 ở nữ giới [22]. Ở Mỹ, UT tế bào đáy là một trong những ung thư thường gặp nhất và có tỷ lệ mắc tương đối cao [23],[24]. Theo số liệu ung thư da được ghi nhận ở vùng đông nam Arizona cho thấy tỷ lệ UT tế bào đáy ở nam giới là 935,9/100.000 dân và 497,1/100.000 dân ở nữ giới [24]. Trong khi đó, theo số liệu ghi nhận ung thư ở Manitoba thì tỷ lệ UT tế bào đáy thấp hơn rất nhiều với 93,9/100.000 dân đối với nam giới và 77,4/100.000 dân với nữ giới [25].

Ở châu Âu, tỷ lệ UT tế bào đáy thấp hơn rất nhiều so với các báo cáo ở Mỹ và Úc, nhưng tương đương với nghiên cứu ở Canada [25]. Ở Thụy sĩ tỷ lệ UT tế bào đáy được chuẩn hóa theo tuổi ở nam giới là 75/100.000 dân và nữ giới là 67/100.000 dân [4]. Trong khi đó ở Bắc Ailen tỷ lệ UT tế bào đáy là 94/100.000 dân ở nam giới và 72/100.000 dân ở nữ giới [5]. Ở Đan Mạch, tỷ lệ UT tế bào đáy gia tăng hàng năm, theo nghiên cứu từ 1978 - 2007 tỷ lệ UT tế bào đáy tăng ở nữ giới tăng từ 27,1/100.000 dân lên 96,6/100.000 dân và ở nam giới tăng từ 34,2/100.000 dân lên 91,2/100.000 dân [26]. Theo nghiên cứu mới đây ở Lithuania thì tỷ lệ mắc UT tế bào đáy năm 1996 là



28,2/100.000 dân với nữ và 27,6/100.000 dân với nam thì đến 2010 tỷ lệ mắc ở nữ tăng lên 47,4/100.000 dân với nữ và 46,4/100.000 dân với nam [18].

Người châu Á ít mắc ung thư da hơn người da trắng. Một nghiên cứu mới đây cho thấy tỉ lệ ung thư da của người châu Á sống ở Singapore năm 2006 là 7,4/100.000 dân. Trong đó, tỷ lệ UT tế bào đáy ở người Trung Quốc là 18,9/100.000 dân, Người Mã lai là 6,0/100.000 và người Ấn Độ là 4,1/100.000 dân [6]. Tuy nhiên, những nghiên cứu về ung thư da còn rất hạn chế. Đa phần các nước ở châu Á là các nước đang phát triển, do hạn chế về kinh tế cũng như sự thiếu hiểu biết về ung thư da, nhiều trường hợp bệnh nhân mắc bệnh đã không đến khám và điều trị [27].

#### \* Việt Nam

Trong những năm gần đây, số người mắc ung thư nói chung và ung thư da nói riêng ở Việt nam tăng rất nhanh. Theo báo cáo của tổ chức phòng chống ung thư quốc tế, số mới mắc ung thư ở nước ta năm 1990 là 52.721 và đến năm 2002 con số này đã tăng lên 75.150 với tỉ lệ mới mắc năm 2002 là 144/100.000 dân [28],[29]. Ngoài một số ung thư phổ biến (ung thư phổi, ung thư cổ tử cung, ung thư vú, dạ dày, đại trực tràng và vòm họng), ung thư da cũng khá thường gặp. Theo ghi nhận ung thư ở Hà nội 1992 -1996 thì tỉ lệ mắc ung thư da là 2,9- 4,5/100.000 dân [28]. Tại TP Hồ Chí Minh, theo ghi nhận ung thư năm 1997 thì tỉ lệ chuẩn theo tuổi chung cho cả hai giới là 3/100.000 dân, xếp vị trí thứ 8 trong 10 loại ung thư thường gặp [29]. Và theo báo cáo của Lê Trần Ngoan, năm 2005-2006 thì tỉ lệ mới mắc của ung thư da là 0,2 -0,4/100.000 dân và tỉ lệ chết do ung thư da trong cùng thời điểm cũng từ 0,2-0,4/100.000 dân [30].

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Giang tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội thì ung thư da không hắc tố chiếm 91,67% các trường hợp ung thư da,

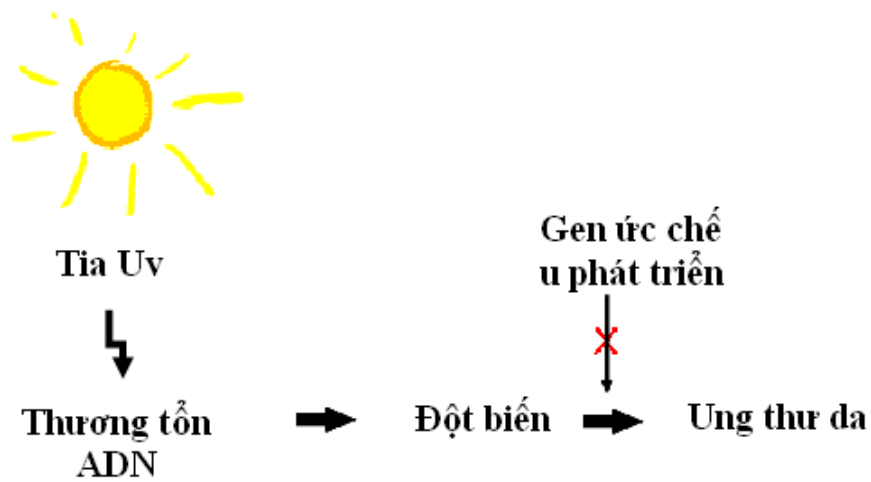
trong đó 50% là UT tế bào đáy, 27,78% là UT tế bào vảy, 18,18% UT tuyến bã và 4,55% là UT tuyến mồ hôi. Ung thư tế bào hắc tố hiếm gặp hơn chỉ chiếm 8,33% [12]. Còn trong nghiên cứu gần đây của Vũ Thái Hà và CS tại Bệnh viện Da liễu TƯ cho thấy tỷ lệ UT tế bào đáy năm 2010 tăng gần gấp 3 lần so với năm 2007 và chiếm 58,8% tổng số bệnh nhân ung thư da [13].

Nghiên cứu về nghề nghiệp dựa trên dữ liệu của 48 bệnh nhân mắc ung thư da điều trị tại khoa răng hàm mặt Bệnh viện Trung ương Huế, Nguyễn Hồng Lợi cho thấy 87,5% bệnh nhân làm các công việc tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hoặc các hóa chất độc và 70,8% bệnh nhân ở vùng nông thôn và vùng duyên hải [31]. Tuy nhiên, tác giả không xác định mức độ và thời gian tiếp xúc của bệnh nhân đối với các tác nhân gây ung thư da. Trên thực tế, việc này gặp không ít khó khăn vì nhiều bệnh nhân không nhớ chi tiết tiền sử tiếp xúc thậm chí còn không ghi nhận được nghề nghiệp của chính bệnh nhân.

#### *1.2.2.2. Yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy*

##### *\* Ánh sáng mặt trời*

Cũng giống như các ung thư da khác, ánh sáng mặt trời là nguyên nhân chính gây UT tế bào đáy [8],[32],[33],[34],[35]. Tia cực tím trong ánh sáng mặt trời gây ung thư da theo 3 cơ chế: tác động trực tiếp lên DNA, tạo ra các phân tử oxy hóa làm biến đổi DNA và cấu trúc các tế bào, ức chế miễn dịch bẩm sinh chống ung thư của cơ thể [32].



**Sơ đồ 1.1: Vai trò của tia UV trong ung thư da [32]**

Trong phổ của ánh sáng mặt trời thì các tia cực tím (UV: Ultra Violet) bao gồm các chùm tia UVC, UVB, UVA được coi tác nhân chủ yếu gây ung thư da. Chùm tia UVC có bước sóng từ 0-280 nm, có khả năng gây ung thư rất cao, nhưng nhờ tác dụng bảo vệ của tầng ozon bao phủ xung quanh trái đất nên các tia không thể đến bề mặt trái đất và ít gây ảnh hưởng đến con người. Tia UVB có bước sóng 290-320 nm, chỉ tác động đến lớp thượng bì gây ra hiện tượng cháy nắng sau vài giờ phơi nắng. Chùm tia này cũng kích thích các tế bào hắc tố tăng sản xuất melanin, kích thích các tế bào sừng tăng sinh gây hiện tượng tăng sắc tố và dày sừng ở thượng bì. Tia UVA với bước sóng 320-400 nm, có thể xuyên sâu qua trung bì và gây ra những thay đổi trong quá trình sinh tổng hợp DNA của tế bào. Các chùm tia UV 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 phát triển thành các tế bào ác tính [36].

Những người có nghề nghiệp phải làm việc ngoài trời (như nông dân, ngư dân, thủy thủ...), thói quen phơi nắng và sự gia tăng du lịch đến các nước nhiệt đới về mùa hè của những người da trắng là các yếu tố quan trọng làm

gia tăng tỉ lệ ung thư da. Theo Rosso và CS, người nông dân có nguy cơ UT tế bào đáy tăng gấp 2 lần khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, thuốc trừ sâu, diệt cỏ [37].

Thêm một bằng chứng về sự liên quan chặt chẽ giữa yếu tố ánh nắng mặt trời với ung thư tế bào đáy đó là yếu tố địa dư, ở những vùng gần đường xích đạo thì có tỷ lệ UT tế bào đáy cao hơn nhiều so với vùng khác. Một nghiên cứu của Stone và CS cho thấy tỷ lệ UT tế bào đáy ở Hawaii cao gấp 4 lần so với vùng đất liền ở Mỹ [38].

Các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng UT tế bào đáy cho thấy gần 80% các trường hợp tổn thương ung thư xuất hiện ở vùng đầu, mặt, cổ, cánh tay và mu tay [7],[10],[39], đây là những vùng da tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời.

\* Asen: Vai trò của asen gây ung thư tế bào đáy ở người còn chưa rõ, tuy nhiên các nghiên cứu trên chuột cho thấy asen có khả năng gây bệnh. Một số tác giả cho rằng asen là tác nhân điều biến các con đường tín hiệu tế bào làm biến đổi các yếu tố tăng trưởng và biến đổi quá trình tăng sinh, oxy hóa, biệt hóa và chết tế bào theo chương trình. Hơn nữa, asen còn có thể làm tăng nguy cơ gây ung thư bằng cách kích thích khối u phát triển, hoạt hóa các hormon [40]. Hậu quả của nhiễm asen dẫn đến rối loạn chức năng của gen p53 và có khi nó phối hợp với tia UV để tạo thành yếu tố gây ung thư từ đó ức chế quá trình chết tế bào theo chương trình và ức chế quá trình biệt hoá tế bào. Theo các tác giả này thì khi có sự tương tác giữa ánh sáng mặt trời với nhiễm asen man tính nó sẽ làm cho UT tế bào đáy phát triển mạnh lên rất nhiều [40].

\* Bức xạ ion hóa: Bức xạ ion hóa có khả năng gây ung thư đã được ghi nhận từ những năm đầu thế kỷ XX khi ung thư da thường xuất hiện ở tay các bác sĩ và kỹ thuật viên có tiếp xúc với tia X. Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định rằng xạ trị cũng làm tăng nguy cơ phát triển UT tế bào đáy, xạ trị trứng cá làm

tăng nguy cơ UT tế bào đáy gấp 3 lần và xạ trị nám da đầu ở trẻ em làm tăng nguy cơ từ 4 - 6 lần [41].

\* Yếu tố đặc trưng cá nhân

+ Chủng tộc

**Bảng 1.1. Phân loại màu da theo Fitzpatrick [42]**

Màu da	Đặc điểm
I	Luôn bỏng nắng, không bao giờ xạ nắng
II	Luôn bỏng nắng, đôi khi xạ nắng
III	Đôi khi bỏng nắng, luôn xạ nắng
IV	Không bao giờ bỏng nắng, luôn xạ nắng
V	Da sắc tố trung bình
VI	Da đen

Các chủng tộc người khác nhau có sự lắng đọng melanin trong da khác nhau. Đối với người da trắng, melanin tập trung chủ yếu ở lớp đáy của biểu bì. Ở các chủng tộc da màu ngoài tập trung ở lớp đáy melanin có thể thấy ở cả các lớp trên của thượng bì. Lượng tương ứng của melanin trong thượng bì giải thích sự khác nhau về màu da của các chủng tộc người (đen, nâu, vàng hoặc trắng). Melanin được sản xuất trong tế bào hắc tố (có ở lớp đáy của thượng bì) từ acid amin tyrosin thông qua enzym tyrosinase.

UT tế bào đáy có thể gặp ở cả người da trắng và cả người da đen, nhưng thường gặp hơn ở người da trắng [23],[24],[43]. Một nghiên cứu đa trung tâm ở miền nam châu Âu cho thấy những người có da dễ bị bỏng nắng và không bao giờ bị rám hoặc những người có tiền sử bỏng nắng khi trẻ được

cảnh báo có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao [44]. Trong khi đó những người châu Phi (nhóm da VI theo phân loại của Fitzpatrick) và người châu Á (nhóm IV, V theo phân loại của Fitzpatrick) thì tỷ lệ ung thư da thấp hơn [45]. Điều này cho thấy, melanin, sắc tố làm cho da sẫm màu có thể bảo vệ da chống lại ung thư da.

#### + Tuổi và giới

Nguy cơ của ung thư da nói chung và UT tế bào đáy nói riêng đều liên quan đến tuổi tác. Người lớn tuổi thường dễ bị mắc ung thư da hơn người trẻ tuổi. Tỷ lệ UT tế bào đáy cũng gia tăng theo tuổi, có khoảng 90% UT tế bào đáy xuất hiện ở tuổi 50 và cao hơn [5]. Tuy nhiên, ở tuổi dưới 50 thì tỷ lệ UT tế bào đáy ở nữ giới lại nhỉnh hơn so với nam giới [3].

#### + Yếu tố miễn dịch

Những ảnh hưởng của yếu tố miễn dịch tới UT tế bào đáy còn chưa rõ. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng UT tế bào đáy ở những bệnh nhân ghép tạng và trẻ em điều trị ung thư [46].

#### \* Một số bệnh liên quan với UT tế bào đáy

Hầu hết các UT tế bào đáy thường xuất hiện đơn lẻ. Tuy nhiên, một số trường hợp bệnh xuất hiện trên những bệnh di truyền có sẵn như bệnh khô da sắc tố, hội chứng Gorlin [32].

- Khô da sắc tố (Xeroderma pigmentosum): là bệnh do rối loạn gen lặn trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh có 3 giai đoạn:

+ Giai đoạn đầu: sau khi sinh 6 tháng. Biểu hiện đỏ da tiến triển và bong vảy, vị trí ở những vùng da hở.

+ Giai đoạn 2: đặc trưng bởi chứng da loang lổ: teo da, giãn mạch, lốm đốm tăng hoặc giảm sắc tố ở vùng da tiếp xúc với ánh sáng.

+ Giai đoạn 3: báo hiệu bằng sự xuất hiện các tổn thương ác tính ở vùng tiếp xúc với ánh sáng như UT tế bào đáy, UT tế bào vảy và ung thư tế bào hắc tố ác tính. Các thương tổn ác tính thường xuất hiện sớm khi trẻ 4-5 tuổi.

- Hội chứng Gorlin (Gorlin's syndrome): là bệnh do rối loạn gen trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi sự quá mẫn với bức xạ ion hóa [47]. Người bị bệnh này có nguy cơ rất cao mắc các ung thư ác tính như UT tế bào đáy, u nguyên tủy bào. Biểu hiện là sự bất thường của xương hàm và các xương khác, mắt và các mô thần kinh.

- Hội chứng bớt tế bào đáy một bên thành dải (linear unilateral basal cell nevus) là một rối loạn hiếm gặp, với biểu hiện tăng nhạy cảm với ung thư tế bào đáy và u mô thừa nang lông dạng đáy (basaloid follicular hamartomas: BFH) trong giới hạn, phân bố ở một bên cơ thể [48].

- Hội chứng Bazex-Dupré-Christol có các đặc điểm như teo nang lông, ít lông tóc và có xu hướng bị hình thành UT tế bào đáy ở tuổi trẻ. Hội chứng này liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X và phân tích trên bản đồ liên kết cho thấy có một locus gen bị tổn thương từ Xq24-q27 [49].

\* Các yếu tố khác

Ngoài ánh sáng mặt trời, yếu tố gen và các yếu tố trên, nhiều nghiên cứu còn đề cập đến các nguyên nhân khác gây UT tế bào đáy như tiếp xúc với hoá chất gây ung thư, các chế phẩm của nhựa than đá, sẹo, loét da mạn tính, hút thuốc,... [41],[45],[50].

### 1.3. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của UT tế bào đáy

#### 1.3.1. Đặc điểm lâm sàng

##### 1.3.1.1. Đặc điểm lâm sàng chung của UT tế bào đáy

UT tế bào đáy thường gặp ở người lớn tuổi, vị trí thường gặp ở vùng mặt, là nơi tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời. Tuy nhiên, bệnh cũng có thể gặp ở các vị trí khác của cơ thể như âm hộ, bìu, lòng bàn tay - bàn chân, giường móng tay - chân, hoặc xuất hiện ở các vết loét mạn tính, sẹo bỏng, vết xăm,... [51],[52],[53] nhưng không bao giờ gặp ở vùng niêm mạc. Tổn thương điển hình là khối u nhỏ, ở vùng da hở, thâm nhiễm cứng, bề mặt giãn mạch, hay có hiện tượng tăng sắc tố, có thể loét và dễ chảy máu.

##### 1.3.1.2. Các hình thái lâm sàng thường gặp

Trên lâm sàng UT tế bào đáy thường gặp các hình thái sau [54],[55]:

###### \* Hình thái nốt/ nốt loét

- *Tổn thương cơ bản*: Các nghiên cứu đều cho thấy tổn thương thường bắt đầu là sẩn sau đó tiến triển thành nốt có màu đỏ hoặc hồng, bóng trung tâm lõm giữa, mật độ chắc, bề mặt giãn mạch. Trên bờ có sẩn ngọc màu sáp hoặc trong mờ (trông như hạt ngọc trai). Tổn thương có thể lan rộng, trung tâm hoại tử và loét do vậy trước đây còn được gọi là "loét ở động vật gặm nhấm" [58].

- *Vị trí tổn thương*: Hầu hết các tác giả đều cho rằng vị trí của thể này hay gặp ở vùng đầu - mặt - cổ [7],[10],[27],[39],[56],[57]. Theo nghiên cứu mới đây của Arits thì vị trí ở đầu - mặt - cổ chiếm 65,1%, ở thân mình 27,2% và tay - chân 6,9% [58].



- *Tiến triển*: UT tế bào đáy thể nốt thường tiến triển chậm. Tuy nhiên, nó có thể xâm lấn vào tổ chức xung quanh làm biến dạng và rối loạn chức năng của một số cơ quan bộ phận như mũi, miệng, mắt...

\* *Hình thái nông*

Hình thái nông là hình thái thường gặp thứ 2 sau hình thái nốt và chiếm 9-17,5% các trường hợp UT tế bào đáy [7].

- *Tổn thương cơ bản*: Là mảng bằng phẳng hoặc hơi gồ lên so với mặt da, bờ tổn thương trông giống sợi chỉ nhỏ, giới hạn rõ, màu đỏ hoặc hồng. Trung tâm có thể có teo, đóng vảy hoặc loét. Trên bề mặt có thể xuất hiện các đốm sắc tố. Trên lâm sàng hình thái nông dễ nhầm với chàm đồng tiền, vảy nến và bệnh Bowen [59].

- *Vị trí tổn thương*: Khác với hình thái nốt, vị trí chủ yếu là ở mặt thì thể này thường gặp ở thân mình. Kết quả nghiên cứu của Aris thì thể nông gặp ở thân mình cao hơn rất nhiều so với vùng đầu - mặt - cổ và tay chân (66,2% so với 14,3% và 18,8%) [58].

- *Tiến triển*: Hình thái nông thường phát triển theo chiều ngang và xâm lấn sâu vào tổ chức xung quanh nếu không được điều trị.

\* *Hình thái xơ*

Đây là hình thái ít gặp nhất, chiếm khoảng 2-3% các UT tế bào đáy. Tuy nhiên, nó lại là thể có khả năng xâm lấn mạnh nhất nên dễ tái phát sau điều trị. Hiện tượng xâm lấn mạnh trong ung thư da liên quan đến sự biểu hiện của gen P53 [60].

- *Tổn thương cơ bản*: Là mảng hoặc sần xơ (giống như sẹo) có màu giống như màu da thường hoặc màu hồng hoặc màu trắng, một số trường hợp thương tổn bằng phẳng với mặt da đôi khi thành sẹo lõm, thâm nhiễm, trên có các mạch máu giãn, giới hạn không rõ ràng với da lành, phía dưới

khối u thường lan rộng hơn so với bờ tổn thương. Thê này thường không có biểu hiện gì nên người bệnh thường chủ quan không đi khám. Thương tổn dễ bị chẩn đoán nhầm với sẹo lõm và xơ cứng bì. Những năm gần đây, với sự ra đời của dermoscopy đã giúp cho việc chẩn đoán trên lâm sàng dễ dàng hơn do có thể quan sát thấy tăng sinh và giãn mạch trên bề mặt thương tổn.

- *Vị trí tổn thương*: Thường gặp ở vùng đầu - mặt - cổ nhưng hay gặp nhất là ở vùng mũi hoặc trán [7],[43]. Một số tác giả cho rằng hình thái xơ thường hay gặp ở vùng mặt của giới nữ có thể do liên quan đến hút thuốc lá [61].

- *Tiến triển*: Hình thái xơ là thể có khả năng xâm lấn mạnh hơn so với các thể khác của UT tế bào đáy nên rất dễ tái phát sau điều trị. Sự tái phát của thể này lên đến 60% do phía dưới khối u thường lan rộng hơn bờ tổn thương [62].

\* *Hình thái sắc tố*

Ở những người da trắng (da thuộc nhóm I, II theo phân loại của Fitzpatrick), tăng sắc tố ở tổn thương rất thấp chỉ chiếm khoảng 6% các trường hợp UT tế bào đáy [63], nhưng trong nghiên cứu ở người châu Á (da thuộc nhóm IV, V theo phân loại của Fitzpatrick) thì thể này chiếm tỷ lệ rất cao. Trong nghiên cứu ở Nhật bản thì tăng sắc tố tại tổn thương chiếm 75% [64], 69,4% ở Đài loan [65] và 55% ở Hàn quốc [66].

*Thương tổn cơ bản*: trên tổn thương ở thể nốt hoặc thể nông xuất hiện tăng sắc tố. Đối với thể nốt thường có hiện tượng "lốm đốm" sắc tố màu nâu đen ở bên trong và/hoặc tại bờ của tổn thương. Đây là dấu hiệu lâm sàng rất có giá trị [67]. Tùy thuộc vào số lượng và vị trí của melanin mà biểu hiện lâm sàng của tổn thương khác nhau như màu đen, nâu hoặc xám xanh.

### ***1.3.2. Đặc điểm mô bệnh học UT tế bào đáy***

#### *1.3.2.1. Đặc điểm chung về mô bệnh học của UT tế bào đáy*

UTBM tế bào đáy là ung thư biểu mô ác tính, bao gồm các tế bào trông giống lớp đáy của thượng bì. Đặc điểm mô bệnh học đặc trưng để chẩn đoán cho các thể của UT tế bào đáy đó là trên tiêu bản nhuộm HE (Hematoxylin & Eosin), các tế bào ung thư có nhân thẫm màu (kiềm tính), hình trụ, tỷ lệ nhân/bào tương tăng, mất các cầu nối gian bào. Các đám tế bào ở ngoại vi của khối u sắp xếp theo kiểu hàng đậu. Đặc trưng nhất là khối u tách rời khỏi chất nền xung quanh tạo thành một khoảng sáng và bao quanh các đám tế bào kiểu hàng đậu. Các tế bào bên trong khối u sắp xếp khá lộn xộn. Phần lớn các khối u đều bắt đầu từ thượng bì rồi xâm lấn xuống hạ bì ở dạng rắn hoặc dạng u nang hoặc thành dải tạo nên các mô hình phát triển khác nhau. Một đặc điểm thường gặp ở các khối u có kích thước lớn là có hiện tượng hoại tử ở trung tâm khối u.

#### *1.3.2.2. Phân loại mô bệnh học của UT tế bào đáy*

Về nguồn gốc mô học, UTBM tế bào đáy phát triển từ các tế bào đáy của thượng bì hoặc từ các lớp ngoài của nang lông [1]. Một phân loại mô bệnh học lý tưởng về UT tế bào đáy nên chia thành các thể có liên quan đến độ ác tính, tiến triển và tiên lượng của u trên lâm sàng. Có hai hướng chính để phân loại mô bệnh học UT tế bào đáy, đó là phân loại dựa trên đặc điểm phát triển MBH và hướng còn lại là dựa vào đặc điểm biệt hóa về mặt mô học. Mặc dù vậy, cho tới nay dường như vẫn chưa có một phân loại thống nhất về UT tế bào đáy và nhìn chung phân loại dựa trên đặc điểm phát triển được coi là có ý nghĩa hơn trên lâm sàng [68]. Tuy nhiên, có một số khó khăn mà các nhà giải phẫu bệnh gặp phải đó là những trường hợp UT tế bào đáy có nhiều hơn một thể mô bệnh học nên rất khó xác định chính xác thể bệnh. Mặt khác,

việc cắt sinh thiết bệnh phẩm chỉ ở 1 vị trí tổn thương nên chưa thể đại diện cho toàn bộ thương tổn. Hiện nay phân loại MBH thường được áp dụng là phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2006 [69].

Phân loại của TCYTTG năm 2006 có thay đổi chút ít so với phân loại cũ năm 1996 và dựa cả vào đặc điểm phát triển và sự biệt hóa để chia UT tế bào đáy thành các thể sau [69]:

*- Thể nông (ICD-O code 8091/3)*

Đặc điểm lâm sàng: Tổn thương xuất hiện dưới dạng như một đám màu hồng nhạt, thường có loét, chảy máu và đóng vảy trên bề mặt, rìa tương đối rõ, kích thước thay đổi từ vài milimet đến vài centimet. Vùng thoái triển có thể biểu hiện như một mảng xám hoặc xơ hóa.

Đặc điểm MBH: Gồm các đám tế bào dạng tế bào đáy liên tục với biểu bì hoặc nang lông, lồi vào trong trung bì và được bao quanh bởi mô nhày lỏng lẻo. Tuy nhiên, đôi khi có thể thấy các đám tế bào u đứng tách biệt nhau như biểu hiện của thể đa ổ thực sự. Một số trường hợp thể này có thể phối hợp với các thể khác như thể u, thể u nhỏ và thể xâm nhập.

*- Thể nốt (ICD-O code 8097/3)*

Đặc điểm lâm sàng: Biểu hiện như các nốt hạt ngọc nổi gồ lên, mật độ chắc, giãn mạch ở trên bề mặt, có thể loét và có nang. Các tổn thương có chảy máu dễ bị nhầm với u mạch máu hoặc u hắc tố.

Đặc điểm MBH: gồm nhiều đám kích thước lớn các tế bào dạng tế bào đáy với nhân xếp kiểu hàng đậu ở xung quanh. U có thể bị thoái hóa nhày tạo thành các nang hoặc có dạng “sàng”.

- *Thể vi nốt (ICD-O code 8090/3)*

Thể vi nốt được mô tả là thể khó điều trị hơn rất nhiều so với thể nốt vì khả năng tái phát cao. Nó chiếm khoảng 15% các trường hợp UT tế bào đáy [70],[71]. Thể này được mô tả chủ yếu dựa vào mô bệnh học, còn trên lâm sàng triệu chứng thường nghèo nàn.

Đặc điểm lâm sàng: là mảng hơi cứng, ranh giới không rõ [70]. Khối u thường xâm lấn sâu hơn so với thể nốt và phía dưới tổn thương lan rộng hơn so với bờ tổn thương.

Đặc điểm MBH: Thể này gồm các u nhỏ tỏa lan trong biểu bì kích thước tương đương với nang lông và có thể có các ổ vi xâm nhập ăn sâu vào trong trung và hạ bì nên rất dễ bị bỏ sót khi đánh giá rìa diện cắt u.

- *Thể xâm nhập (ICD-O code 8092/3)*

Thể xâm nhập có khả năng xâm lấn mạnh hơn so với các thể khác của UTBM tế bào đáy và là thể dễ tái phát nhất. Thể này thường xuất hiện đơn độc nhưng cũng có khi xuất hiện như một thể hỗn hợp. Hay gặp ở nửa trên thân mình và vùng mặt.

Đặc điểm lâm sàng: biểu hiện lâm sàng là đám da màu vàng/ trắng đục, ranh giới không rõ và nằm xen kẽ với vùng da lành [72]. Nếu khối u ở vùng mặt, có thể gây rối loạn cảm giác hoặc mất cảm giác do xâm lấn vào dây thần kinh, tuy nhiên rất hiếm gặp.

Đặc điểm MBH: trên tiêu bản nhuộm HE các tế bào ung thư bắt màu bazơ, các tế bào dạng đáy sắp xếp thành các dải, dây với bào tương hẹp bờ lõm chỏm, xung quanh là chất nền với mật độ dày đặc của sợi xơ, nên thường không thấy hình ảnh hàng đậu (do khối u thay đổi hình dạng). Các đám tế bào ung thư có thể thay đổi hình dạng, kích thước và cũng có thể kết hợp với hình

thái mô bệnh học của thể nốt, thể vi nốt và các thể khác. Mặc dù khối u có xâm lấn sâu hay phía dưới khối u lan rộng hơn so với bờ tổn thương nhưng không có hiện tượng xơ/ hoặc teo ở mô đệm như trong thể xơ. Đây là dấu hiệu quan trọng để phân biệt giữa thể xâm nhập và thể xơ. Thể này hay gặp hình thái xâm nhập quanh sợi thần kinh.

- *Thể xơ - biểu mô (ICD-O code 8093/3)*

Đặc điểm lâm sàng: Các khối u này thường có hình thái như một ban đỏ hoặc sẩn nổi gồ lên, màu hồng, mịn, có cuống nên trông giống u nhú. Thường gặp ở lưng và tay chân. Thể này được cho là hay gặp ở phụ nữ và thường không liên quan đến ánh sáng mặt trời.

Đặc điểm MBH: Trên tiêu bản MBH, u đặc trưng bởi mạng lưới các nhánh, các dải tế bào dạng tế bào đáy bao quanh mô xơ mạch lan rộng từ biểu bì và tạo thành hình ảnh “cửa sổ”.

- *Thể biệt hóa phần phụ da (ICD-O code 8098/3)*

Đặc điểm lâm sàng: Đây là thể không có tổn thương đặc trưng trên lâm sàng, thường nó được mô tả trên mô bệnh học.

Đặc điểm MBH: Thể này đặc trưng bởi các thành phần giống phần phụ da như các cấu trúc dạng ống tuyến, nang lông và tuyến bã. Sự biệt hóa nang lông thường thấy rõ hơn so với thể nông. Sự biệt hóa Eccrine hoặc Apocrine cũng có thể xuất hiện trong thể này. Đây là dấu hiệu để phân biệt với ung thư tuyến mồ hôi.

- *Thể đáy - vảy (ICD-O code 8094/3)*

Thể đáy - vảy chiếm khoảng 0,4 - 12% các thể của UT tế bào đáy [73],[74]. Hiện nay vẫn còn tranh cãi thể này là dạng của UT tế bào vảy hay

là có sự chồng lấp của 2 loại UT tế bào đáy và UT tế bào vảy [75]. Thuật ngữ “đáy - vảy” được sử dụng để xác định tổn thương mang cả hai nét đặc trưng về mô bệnh học của UT tế bào đáy và UT tế bào vảy và có cùng chung vùng chuyển tiếp. Thể này có nguy cơ di căn cao hơn rất nhiều so với UT tế bào đáy và UT tế bào vảy đơn thuần. Thường di căn hạch bạch huyết và di căn xa, di căn của thể này được báo cáo là lên đến 7,4% [75]. Cần xem xét sinh thiết hạch vùng đối với thể đáy - vảy có nguy cơ cao như kích thước lớn hơn 2 cm, những trường hợp xâm lấn dây thần kinh và hạch bạch huyết.

Đặc điểm lâm sàng: Đa dạng, có thể là sẩn màu đỏ hoặc u loét bằng phẳng hoặc hơi nhô cao lên bề mặt da [75]. Chủ yếu gặp ở vùng mặt, cổ và tai [73],[75].

Đặc điểm MBH: Mô bệnh học của thể đáy - vảy điển hình có 3 phần chính: phần biểu hiện của UT tế bào đáy với các tế bào biểu mô dạng đáy thâm màu, hàng rào bên ngoài khối u ranh giới rõ, có vết nứt xung quanh khối u, kiểu tăng trưởng dạng sần và dạng tuyến có thể có mặt trong phần này của khối u. Phần đặc trưng cho UT tế bào vảy, các tế bào ung thư bắt màu sáng hơn, lớn hơn và có xu hướng sừng hóa đồng nhất với tổn thương ở biểu bì. Phần trung gian là vùng chuyển tiếp, ở vùng này các tế bào ung thư không có nét đặc trưng điển hình của UT tế bào đáy cũng như UT tế bào vảy mà mang tính chất trung gian. Các tế bào ung thư chứa nhiều nguyên sinh chất và hiện tượng sừng hóa mạnh hơn so với các thể của UT tế bào đáy. Các khối u này có thể xơ hóa ở trung tâm rồi lan ra xung quanh và xâm lấn sâu xuống lớp hạ bì sâu hoặc dưới da.

- *Thể sừng hóa (ICD-O code 8090/3)*

Đặc điểm lâm sàng: Thể này đặc trưng bởi khối u có màu đỏ hoặc hồng, bóng (trông như hạt ngọc trai), bờ hơi gồ cao, mật độ chắc, có sự hình

thành sừng nhô lên ở trung tâm khối u.

Đặc điểm MBH: Mô bệnh học của thể này có cấu trúc của thể u, kết hợp với sự sừng hóa. Sự sừng hóa có thể mảnh, hình phễu hoặc dạng cấu trúc nang lông. Hiện tượng canxi hóa cũng hay gặp. Thể này cần chẩn đoán phân biệt với thể đáy - vảy với đặc điểm có những nang sừng nhỏ ở gần bề mặt khối u còn thể đáy - vảy thường rộng hơn và ranh giới không rõ.

*- Các biến thể khác*

Các biến thể khác chiếm ít hơn 10% các trường hợp UT tế bào đáy và thường không phân biệt được trên lâm sàng.

+ Biến thể nang: đây là thể ít gặp. Đặc điểm lâm sàng là u nang màu xanh xám trông như u nang tuyến mồ hôi [76]. Thể nang có thể biểu hiện lâm sàng dưới hai hình thái: u nang nhỏ màu xanh xám hoặc là u nang có kích thước khá lớn. Thể này thường dễ nhầm với u lành tính ở da. Mô bệnh học gồm một hoặc nhiều nang với các kích thước khác nhau tập trung ở gần vùng trung tâm và đôi khi còn thấy các chất nhày xen kẽ giữa các tế bào ở vùng tiếp giáp với các nang ở vùng trung tâm.

+ Biến thể dạng tuyến: Cấu trúc gồm có nhiều dải mỏng mảnh các tế bào dạng tế bào đáy sắp xếp tạo thành các mạng lưới tế bào. Ngoài ra, còn hay thấy hiện tượng thoái hóa nhày ở mô đệm. Loại này có thể kết hợp với thể u.

+ Biến thể xơ hóa/xơ cứng: Các dải và các “tổ” tế bào u gắn chặt với mô đệm xơ cứng. Biến thể này trên lâm sàng thường biểu hiện như các mảng màu xám, hơi gờ lên với ranh giới không rõ.

+ Biến thể nang phễu (Infundibulocystic): Thường bị nhầm với thể



sừng hóa. Loại này gồm các cấu trúc giống dạng phễu với nút sừng ở trung tâm và xung quanh là các tế bào dạng tế bào đáy. Các dải tế bào thường xếp theo kiểu nối thông với nhau. Đôi khi có đa tổn thương.

+ **Biến thể sắc tố:** Sắc tố có thể thấy trong nhiều thể như thể nốt, vi nốt, thể nông và thể sừng hóa. Các hắc bào thường nằm rải rác giữa các đám tế bào u còn các đại thực bào chứa melanin lại tập trung ở mô đệm. Biến thể này trên lâm sàng thường nhầm với một u hắc tố.

+ Các loại khác

#### **1.4. Cơ chế bệnh sinh UT tế bào đáy**

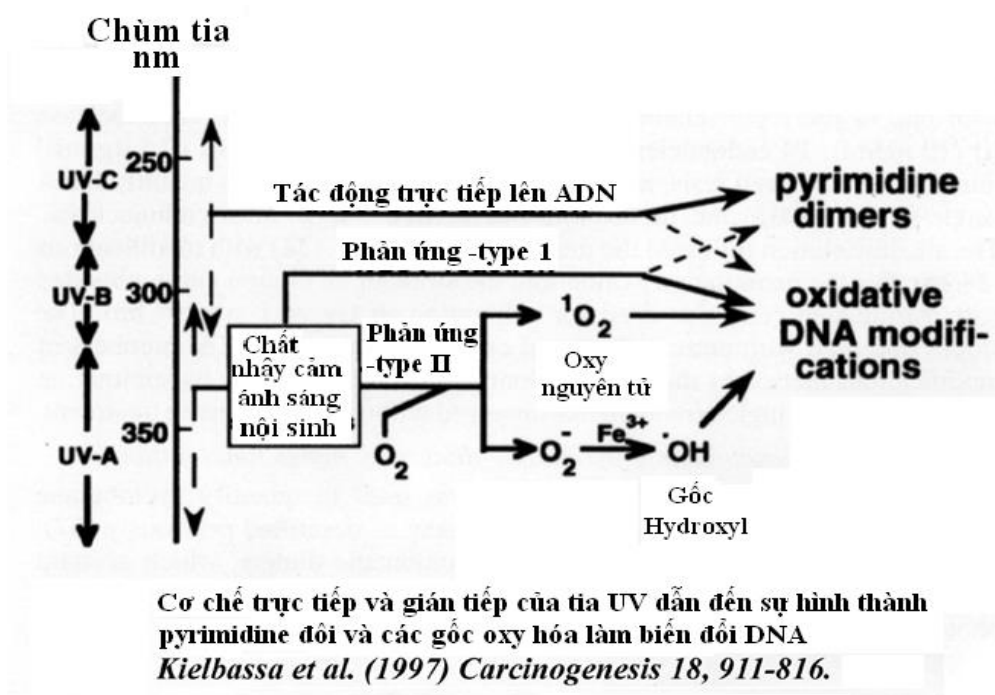
Ngày nay, hầu hết các tác giả cho rằng căn nguyên của ung thư da nói chung và UT tế bào đáy nói riêng là do ánh sáng mặt trời và yếu tố gen. Các tế bào ung thư đều là những tế bào có đột biến (có thể là đột biến gen hoặc đột biến nhiễm sắc thể), các đột biến này tạo ra các protein bất thường, tác động gây tăng quá trình phân bào hoặc tăng phân bào quá nhiều dẫn đến tế bào không còn khả năng sửa chữa các bất thường trước và sau mỗi quá trình phân bào nên gây ra các loại đột biến và gây hiện tượng quá sản. Do tăng quá nhanh quá trình phân bào, tế bào cũng sẽ không có đủ thời gian trưởng thành tạo ra hiện tượng bất thụ.

Có 2 nhóm gen liên quan đến ung thư là nhóm gen gây ung thư (các proto-oncogen) và các gen chống ung thư. Proto-oncogen có 2 loại C-proto-oncogen là gen ở trong tế bào và V-oncogen (có nguồn gốc từ virus). Các proto-oncogen là các gen tiền ung thư, khi các gen này được kích hoạt thành dạng hoạt động được gọi là oncogen. Nếu các proto-oncogen chuyển thành oncogen nó sẽ gây ung thư. Nhóm thứ 2 là các gen chống ung thư, nếu các

gen chống ung thư bị đột biến nó không còn khả năng khống chế được ung thư và hình thành bệnh.

UT tế bào đáy là ung thư da thường gặp nhất, hầu hết các trường hợp UT tế bào đáy thường xuất hiện đơn lẻ, nhưng bệnh cũng có thể xuất hiện ở trên nền các bệnh rối loạn di truyền như hội chứng Gorlin, khô da sắc tố,...

Các nghiên cứu đều cho thấy nguyên nhân chính gây ra UT tế bào đáy là do bức xạ tia cực tím gây đột biến DNA của gen *TP53*, gen *Patched* và gen *Hedgehog*. Khi các gen này bị đột biến sẽ không kiểm soát được sự phát triển của các tế bào ung thư. Ngoài ra, hiện tượng viêm da do tia UV cũng góp phần vào cơ chế bệnh sinh của ung thư tế bào đáy, hiện tượng viêm da này chủ yếu do cyclooxygenase - 2 (COX-2) thông qua tăng tổng hợp prostaglandin.

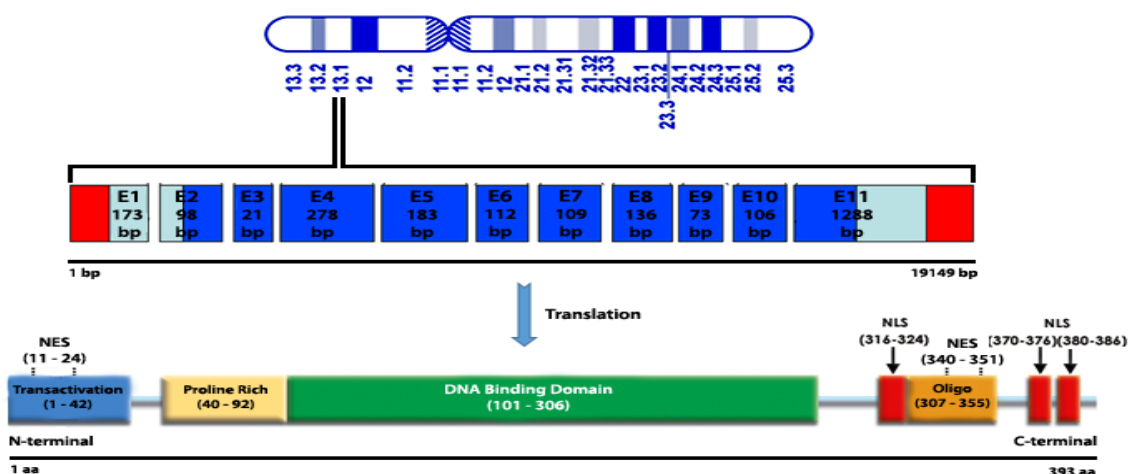


Sơ đồ 1.2. Cơ chế tác động của tia UV làm biến đổi DNA [77]

### 1.4.1. Cấu trúc và vai trò của gen TP53 trong cơ chế bệnh sinh UT tế bào đáy

#### 1.4.1.1. Cấu trúc gen TP53

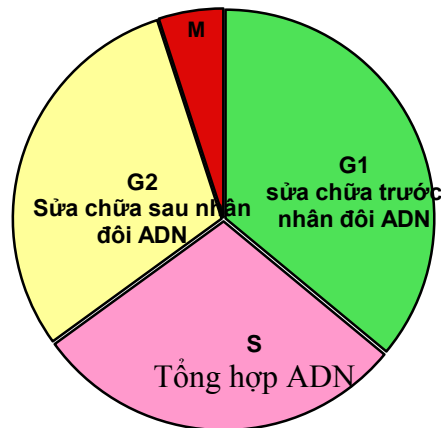
Gen *TP53* còn được gọi là gen ức chế khối u, nó nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 17. Có kích thước 22000 bp, gần bằng với kích thước của gen ung thư (oncogen), gồm 11 exon mã hoá cho một RNA thông tin có kích thước 2,2 Kb. Gen *TP53* đã được phát hiện từ năm 1979, nó là một protein có trọng lượng phân tử khoảng 53 kDa, *TP53* thường được tìm thấy với nồng độ cao trong các tế bào ung thư [78],[79],[80]. Sản phẩm của nó, protein p53 được chọn là phân tử của năm 1993, là chìa khoá di truyền của sự phát triển ung thư.



Sơ đồ 1.3. Cấu trúc gen *TP53* [78]

Về mặt sinh lý, protein p53 có nhiều chức năng sinh học quan trọng như chống tăng sinh tế bào, chống tế bào biến chuyển thành ác tính (bằng cách kiểm soát chu trình tế bào), cảm ứng cho quá trình chết theo chương trình của tế bào (apoptosis), tham gia sửa chữa các thương tổn DNA, ngăn cản sự đột biến của tế bào, ngoài ra protein p53 còn có tác dụng kích thích hoạt tính của các gen ức chế khác (được coi là gen đích của p53) [80].

P53 có khả năng hạn chế các đột biến xảy ra ở tế bào thông qua tác dụng của nó trên chu kỳ tế bào.



Hình 1.2. Chu kỳ tế bào: M: các giai đoạn phân bào; G1, S, G2 là các pha của giai đoạn gian kỳ (interphage) [79].

Cơ chế tác dụng của p53 trên chu kỳ tế bào: khi các tín hiệu đến các receptor trên bề mặt tế bào, dẫn truyền vào trong bào tương và hội tụ vào đồng hồ chu kỳ tế bào nằm trong nhân tế bào [79],[80]:

P53 ức chế chu kỳ tế bào, làm ngừng chu kỳ tế bào ở các giai đoạn chuẩn bị G1 chuyển sang S và ở giai đoạn G2 chuyển sang M. Sự kiểm soát chu kỳ tế bào do các protein - kinase đảm nhiệm, đó là các protein - kinase phụ thuộc cyclin, viết tắt là CDK (cyclin dependant kinase). Cyclin là các protein chi phối hoạt tính của các CDK. Để tế bào đi từ một pha này sang một pha khác tiếp theo thì một CDK nhất thiết phải phối hợp với một cyclin. Muốn chuyển G1 sang S cần phải có phức hợp cyclin E - CDK2, muốn chuyển pha G2 sang M cần có phức hợp cyclin B - CDK1. Các phức hợp này bị ức chế bởi protein P21, sự tổng hợp protein P21 phụ thuộc vào protein p53 gắn vào promoter và khởi động gen đó. Do vậy p53 ức chế chu kỳ tế bào thông qua p21 và một số gen khác là gen đích của P53.

Các thời gian dừng chu kỳ tế bào này là để sửa chữa các tổn thương DNA do các yếu tố vật lý, hoá học, sinh học... gây ra, làm cho tế bào không bị đột biến và được sàng lọc, không bị tiến triển thành ác tính. Khi tế bào

dừng ở giai đoạn G1 sẽ tránh được sự tái sao các DNA tổn thương, dừng ở G2 tránh được việc duy trì các tế bào có các NST hư hại không được sửa chữa mà bước ngay vào quá trình phân bào. P53 trực tiếp tham gia vào quá trình sửa chữa này bằng cách tăng sao mã một số protein có chức năng sửa chữa DNA. Nếu DNA bị tổn thương sửa chữa được thì tế bào được phép thực hiện nốt chu trình của mình. Nhưng vì một số nguyên nhân nào đó mà cơ chế sửa chữa bị sai lệch, thì p53 sẽ dừng quá trình phân chia của các tế bào đột biến và khởi động quá trình chết theo chương trình (apoptosis). Như vậy, một tế bào bị tổn thương DNA nếu không sửa chữa được, thì protein p53 sẽ tác động trực tiếp để đưa tế bào vào giai đoạn chết theo chương trình. Với những chức năng này, gen *TP53* được gọi là “người bảo vệ bộ gen” [79].

Protein p53 cảm ứng cho quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis): quá trình chết tế bào theo chương trình là hiện tượng quan trọng trong tạo cơ quan, giữ gìn hằng định số lượng tế bào và giúp phá huỷ các tế bào có khả năng gây phản ứng tự miễn. Như vậy, khi thiếu p53 hoặc protein p53 bị biến đổi thì hiện tượng chết theo chương trình sẽ giảm, lúc này tế bào có đột biến cũng không chết và hiện tượng tăng phân bào tiếp tục xảy ra đó là cơ chế duy trì các tế bào có đột biến, khi tích lũy thêm các đột biến ở mức độ nhất định sẽ hình thành các tế bào ung thư (có đột biến). Đặc biệt khi cả 2 alen từ bố và mẹ của p53 bị thương tổn thì sự ức chế tế bào chết theo chương trình càng xảy ra dễ dàng hơn khi chỉ bị tổn thương 1 alen, lúc này tế bào không chết mà cứ tăng phân bào.

Đột biến gen *TP53* là biến đổi di truyền hay gặp trong nhiều loại ung thư ở người, đặc biệt là các loại ung thư như: ung thư da, phổi, vú và đại tràng... Các đột biến hầu hết là đột biến điểm trong đoạn exon 5 đến 9, kết quả làm cho protein sản phẩm mất chức năng nhưng nó lại trở nên bền vững hơn và gây tích tụ với một nồng độ cao trong nhân tế bào, tạo ra các sản phẩm gọi

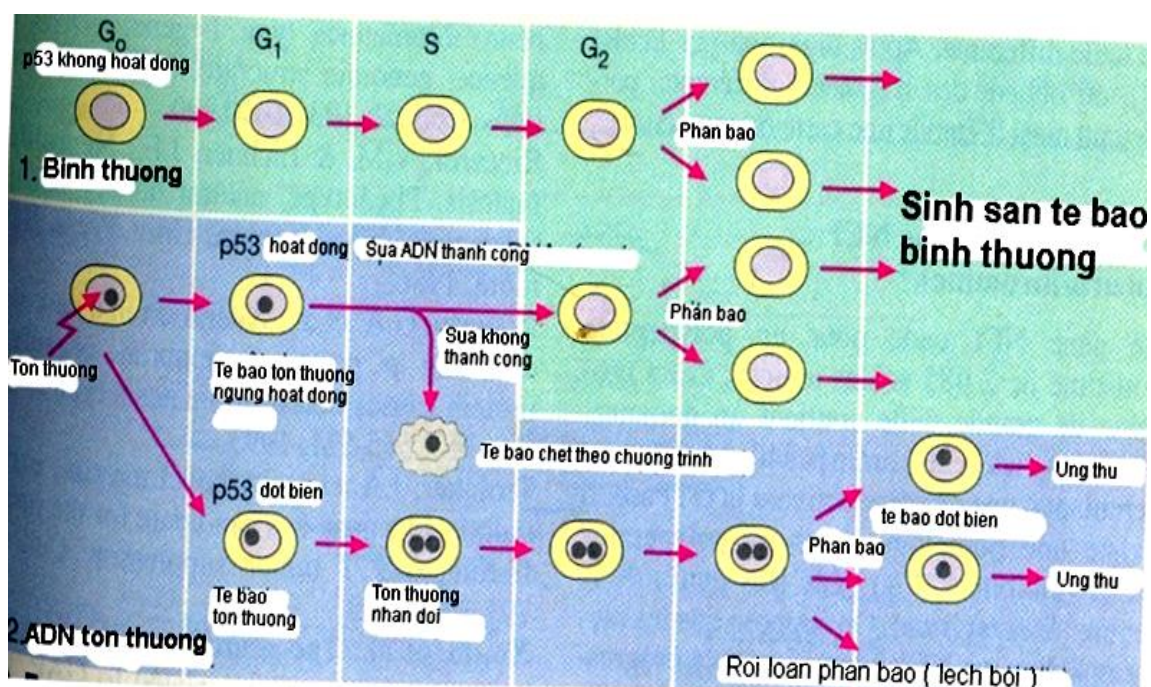
là protein p53 đột biến. Trong ung thư da, đột biến thường xảy ra ở exon 5, 7 trên các vị trí sau: 175, 177, 248, 282 [81],[82]. Protein p53 làm tăng tính nhạy cảm với xạ trị và có thể cả với hoá trị liệu. Khi thiếu p53, tế bào bị trở với xạ trị và hoá chất vì thế tế bào không dừng ở G1.

\* *Các loại thương tổn, đột biến hay mất chức năng của gen TP53 [80]:*

Hoạt tính gen *TP53* biểu lộ bằng sự có mặt của phân tử p53 trong dịch sinh học. Các thương tổn gen *TP53* có thể gặp:

+ Đột biến điểm: do chuyển đổi vị trí pyrimidin này bằng pyrimidin khác, hoặc cặp pyrimidin này bằng cặp pyrimidin khác.

+ Đột biến mất đoạn: do mất các vùng trên nhiễm sắc thể làm bất hoạt, mất gen *TP53*. Diễn hình là mất tính dị hợp tử (LOH: loss of heterozyosity) do mất đoạn nhiễm sắc thể chứa gen *TP53* ở một trong hai nhiễm sắc thể gây ra mất một trong hai alen của tế bào. Tuy nhiên, trong UT tế bào đáy thì tần xuất mất tính dị hợp tử thấp hơn so với các ung thư khác.



### Sơ đồ 1.4. Vai trò của TP53 trong phân bào

#### 1.4.1.2. Vai trò của gen TP53 trong cơ chế bệnh sinh UT tế bào đáy [83],[84]

Quá trình chết tế bào theo chương trình là tiến trình thầm lặng nên chúng ta còn chưa biết đầy đủ. Chết tế bào theo chương trình là một hiện tượng cơ bản của sự sống ở cơ thể đa bào. Nó liên quan đến quá trình phát triển của phôi và liên quan đến khả năng giữ hằng định nội môi của cơ thể trưởng thành (cân bằng giữa tái sinh, tăng sinh và chết) đặc biệt đối với các tổ chức thường xuyên đổi mới như hệ thống miễn dịch. Quá trình chết tế bào theo chương trình do nhiều gen điều khiển và kiểm soát. Một điều kiện trong xuất hiện và phát triển ung thư là tế bào mất cảm ứng với chết tế bào theo chương trình. Quá trình chết tế bào theo chương trình có thể xảy ra như sau:

- Các kích thích từ bên ngoài (exogenous) như các hormon, thuốc điều trị, tia cực tím,... sẽ làm các chemokine hoạt hoá một receptor trên tế bào thuộc tuýp receptor APO-1 và Fas (tên khác của Fas là CD95 hay receptor của TNF hay của TRAIL). Tín hiệu này sẽ truyền đến một loại protein có tương

tác vật lý với receptor đó ở domain gây chết (death domain- DD hay dead effector domain - DED) làm hoạt hoá một dây chuyền nhiều protease gây phân rã cystein, có tên gọi là capcase. Các capcase đầu tiên của chuỗi capcase (ICE/capcase 1, CPP32/capcase 3) sẽ gây phân rã một loạt các protein cấu trúc tế bào hay các protein kiểm soát chu kỳ tế bào (pRb) hay các enzym sửa chữa thương tổn ở DNA, protein của RNA thông tin trưởng thành làm cho tế bào chết.

- Yếu tố kích thích nội sinh (endogenous) là p53. Protein p53 xuất hiện khi có tổn thương DNA ở dạng gãy đơn (SSB: single strand break) hay gãy kép (DSB: double strand break) hay khi tái sao gen sai lệch. P53 hoạt hoá trực tiếp chết tế bào theo chương trình hay gián tiếp thông qua các sản phẩm của gen *bcl-2* và *bax*. Ngoài p53, các SSB và DSB còn giải phóng các tít topoisomerase I và II. Các topoisomerase của DNA được xem như là "trạm gác khu vực" của bộ gen có trong một tế bào dù là bình thường hay ác tính. Các topoisomerase tách đôi sợi xoắn kép của DNA để sao chép hay sửa chữa tổn thương DNA bằng cách làm gãy sợi DNA (topoisomerase tuýp I làm gãy 1 sợi, tuýp II làm gãy 2 sợi) nên rất cần cho sự phân bào. Khi thiếu các topoisomerase, đặc biệt là tuýp II thì các nhiễm sắc thể không phân ly được, tế bào không phân bào được, dễ bị chết nhất là khi có tác động của kháng sinh và các thuốc gây độc tế bào (thuốc chống ung thư).

Sự hằng định nội môi là do sự cân bằng giữa số lượng tế bào mới tái sinh và số tế bào già chết đi. Có nhiều nguyên nhân và cơ chế gây chết tế bào. Có thể các tế bào chết do các telomere (6 nucleotid cuối cùng của nhiễm sắc thể làm cho các đầu nhiễm sắc thể không dính được vào nhau) nên không bảo vệ được tính toàn vẹn trong tái sao DNA. Một số chết do thiếu oxy, do tác dụng nhiệt độ không thuận lợi cho sự sống của tế bào, do oxy hoá, do tia cực tím gây các tổn thương DNA quá lớn vượt quá khả năng sửa chữa của tế bào.



Rối loạn chết tế bào theo chương trình liên quan đến cơ chế bệnh sinh ung thư nói chung. Do đó, khôi phục lại quá trình chết tế bào theo chương trình là một cách đầy hứa hẹn để điều trị bệnh ung thư. Trong thực tế, một số phương pháp điều trị ung thư (xạ trị và hóa trị liệu) đã tác động theo cơ chế chết tế bào theo chương trình.

#### *1.4.1.3. Một số nghiên cứu về đột biến gen TP53 trong UT tế bào đáy*

Ý nghĩa của gen *TP53* trong UTBM tế bào đáy còn nhiều bàn cãi vì kết quả nghiên cứu của các tác giả chưa hoàn toàn thống nhất. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chứng minh rằng gen *TP53* ức chế sự phát triển của ung thư, mã hoá cho protein p53 của nhân tế bào, điều hoà sự sinh sản và chết tế bào theo chương trình, ngăn ngừa đột biến DNA.... Đột biến gen *TP53* là biến đổi di truyền thường gặp nhất trong các ung thư ở người. Do gen *TP53* điều hoà sự ổn định của bộ gen và ngăn cản tế bào bước vào chu trình phân bào khi có tổn thương DNA nên khi *TP53* bị đột biến, mất chức năng sẽ liên quan đến khả năng ức chế sự phát triển tế bào, do đó sẽ tăng tỷ lệ tế bào sinh sản. Bình thường, p53 có đời sống bán huỷ ngắn và không phát hiện được bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, nhưng khi gen này bị đột biến sẽ có đời sống bán huỷ kéo dài hơn và có thể phát hiện được bằng hóa mô miễn dịch.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy đột biến gen *TP53* chiếm khoảng một nửa các trường hợp UT tế bào đáy đơn lẻ [9],[85],[86]. Nghiên cứu của Rady cho thấy 50% các trường hợp UT tế bào đáy có đột biến gen *TP53* [9], nghiên cứu sau đó của Ziegler phát hiện 56% trường hợp UT tế bào đáy có đột biến gen *TP53* [86]. Đặc biệt trong nghiên cứu của Ziegler còn phát hiện ra có khoảng 45% các trường hợp UT tế bào đáy có thêm điểm đột biến thứ 2 trên alen p53 khác. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở người châu Á cho thấy tỷ lệ đột biến gen *TP53* trong UTBM đáy ở các nước là khác nhau. Theo nghiên cứu

của Kim và CS tại Hàn Quốc thì tỷ lệ gen *TP53* đột biến chiếm khoảng 30% [87], nghiên cứu của Ghaderi ở Iran là 68,3% [88], còn trong nghiên cứu của Malhotra và CS thì tỷ lệ đột biến chỉ chiếm 17,6% [89].

Các nghiên cứu giải trình tự gen *TP53* trong UT tế bào đáy để tìm đột biến đều cho thấy đột biến thường gặp nhất là chuyển đổi vị trí pyrimidin này bằng pyrimidin khác (C=>T) hoặc cặp pyrimidine này bằng một cặp pyrimidine khác (CC=>TT) [9],[86].

Ở Việt Nam, nghiên cứu về đột biến gen *TP53* ở ung thư da còn hạn chế. Duy nhất có nghiên cứu của Hoàng Anh Tuấn xác định protein p53 bằng hoá mô miễn dịch ở bệnh nhân UT tế bào đáy vùng mi mắt, theo tác giả thì đột biến này chiếm 22,2% [11]. Tuy nhiên, nghiên cứu này chưa xác định được kiểu đột biến và vị trí đột biến. Hiện nay nghiên cứu của Trần Đức Phần về đột biến gen *TP53* trong ung thư da đang được thực hiện [81].

#### **1.4.2. Vai trò của gen *Patched* và gen *Hedgehog* trong cơ chế bệnh sinh UT tế bào đáy**

- Gen *Patched* (PTCH): nằm trên nhiễm sắc thể 9q22.3, có tác dụng ức chế sự phát triển các tế bào ung thư do gen có tác dụng trực tiếp làm tăng cường quá trình chết theo chương trình của các tế bào u [87]. Gen *Patched* chịu trách nhiệm mã hoá protein Patched, là các receptor ở màng tế bào để cho các protein họ Hedgehog gắn vào. Khi gen này bị đột biến được cho là chịu trách nhiệm khởi phát hội chứng Gorlin và bệnh khô da sắc tố. Đây là 2 bệnh rối loạn di truyền có liên quan đến UT tế bào đáy. Đột biến gen *Patched* gặp ở 30- 40% các trường hợp UT tế bào đáy [87].

- Gen *Hedgehog*: chịu trách nhiệm sản xuất protein hedgehog của màng tế bào có tác dụng dẫn truyền tín hiệu vào nhân tế bào làm hoạt hóa một số gen trong đó có gen *Patched*. Trường hợp gen *Hedgehog* bị đột biến, gen *Patched* sẽ không được hoạt hóa cũng là nguyên nhân dẫn đến ung thư da [90].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 131 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UT tế bào đáy tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 1 năm 2012 đến hết tháng 12 năm 2013.

- Nhóm đối chứng: 131 người có đặc trưng cá nhân khá tương đồng với những trường hợp mắc UT tế bào đáy về giới và tuổi nhưng không mắc bệnh ung thư da.

*Tiêu chuẩn chẩn đoán:* chủ yếu dựa vào lâm sàng và mô bệnh học

- Lâm sàng: Thương tổn điển hình là các khối u nhỏ, thâm nhiễm, bóng, thường có tăng sắc tố, loét và chảy máu. Vị trí thường gặp ở vùng đầu, mặt, cổ.

- Mô bệnh học: Các tế bào ung thư có nhân thâm màu (kiềm tính). Các đám tế bào ở ngoại vi của khối u sắp xếp theo kiểu hàng đậu. Đặc trưng nhất là khối u tách rời khối chất nền xung quanh tạo thành một khoảng sáng và bao quanh các đám tế bào kiểu hàng đậu.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nhóm bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UT tế bào đáy theo các tiêu chuẩn chẩn đoán trên, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Nhóm đối chứng: Những người có đặc điểm khá tương đồng với bệnh nhân UT tế bào đáy về tuổi, giới, địa dư, không mắc ung thư da và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

\* Nhóm bệnh

- Những người từ chối tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân có kết quả mô bệnh học không rõ ràng.
- Những người suy giảm nhận thức, rối loạn tâm thần, không có khả năng hiểu và đáp ứng được các câu hỏi nêu ra trong khi phỏng vấn.
- \* Nhóm đối chứng
- Những người từ chối tham gia nghiên cứu.
- Những người suy giảm nhận thức, rối loạn tâm thần, không có khả năng hiểu và đáp ứng được các câu hỏi nêu ra trong khi phỏng vấn.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:**

Nghiên cứu tiến cứu này sử dụng hai chiến lược thiết kế nghiên cứu khác nhau:

- Nghiên cứu mô tả để mô tả lâm sàng, mô bệnh học và đột biến gen *TP53*.
- Nghiên cứu bệnh-chứng để xác định một số yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy.

### **2.2.2. Cỡ mẫu**

#### **2.2.2.1. Cỡ mẫu cho nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đột biến gen *TP53*:**

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức sau [91]:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p \cdot q}{d^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2}^2$ : Hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% (=1,96)

p: tỷ lệ bệnh nhân có nốt loét và nốt rắn chắc: ước lượng khoảng 50%; q = 100% - p; d: độ sai lệch mong muốn là 10%.

DE: Hệ số thiết kế mẫu nghiên cứu: 1,2. Do vậy, cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 120 bệnh nhân. Trên thực tế, nghiên cứu đã thực hiện trên 131 bệnh nhân UT tế bào đáy (cho đủ cỡ mẫu với nghiên cứu bệnh-chứng).

#### 2.2.2.2. Cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng:

Nghiên cứu sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh-chứng do UT tế bào đáy là một bệnh hiếm gặp. Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức sau [91]:

$$n_1 = n_2 = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2}{[\log_e(1 - \varepsilon)]^2} \left[ \frac{1}{P_1^*(1 - P_1^*)} + \frac{1}{P_2^*(1 - P_2^*)} \right]$$

Trong đó:

$n_1$ : Cỡ mẫu của nhóm bệnh nhân UT tế bào đáy

$n_2$ : Cỡ mẫu của nhóm đối chứng

$P_1^*$ : Tỷ lệ tiếp xúc với yếu tố nguy cơ trong nhóm UT tế bào đáy (ước lượng là 50%)

$P_2^*$ : Tỷ lệ tiếp xúc với yếu tố nguy cơ trong nhóm đối chứng (ước tính là 35%) [92].

$Z_{1-\alpha/2}$ : Hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% (=1,96)

$\varepsilon$ : sai số tương đối (=0,20).

Cỡ mẫu nghiên cứu trong mỗi nhóm tính được là 131 bệnh nhân UT tế bào đáy (nhóm bệnh) và 131 người khác (nhóm đối chứng).

#### 2.2.2.3. Chọn mẫu nghiên cứu

Chọn bệnh nhân ung thư tế bào đáy: theo phương pháp ngẫu nhiên hệ thống dựa theo danh sách những bệnh nhân đã và đang điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương trong vòng 2 năm gần đây (2012-2013). Tiến hành phỏng vấn những bệnh nhân này tại bệnh viện về các yếu tố nguy cơ theo bộ câu hỏi đã được cấu trúc.

Chọn nhóm đối chứng: Cứ 1 bệnh nhân ung thư tế bào đáy thì chọn 1

người đối chứng theo các tiêu chí: ở gần nhà bệnh nhân, tương đồng về độ tuổi và về giới. Những ca đối chứng này được tiến hành phỏng vấn tại nhà riêng.

### **2.2.3. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu**

- Bộ câu hỏi phỏng vấn: bao gồm phần hành chính, đặc trưng cá nhân và các yếu tố một số yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy và bệnh án, phiếu xét nghiệm mô bệnh học (Phụ lục 4).

- Những người thuộc nhóm chứng được phỏng vấn theo phần hành chính, đặc trưng cá nhân và yếu tố nguy cơ giống như phần đầu của bệnh nhân ung thư tế bào đáy.

### **2.2.4. Các nội dung và chỉ số nghiên cứu**

#### **2.2.4.1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học**

##### **\* Đặc điểm lâm sàng**

- Thời gian xuất hiện khối u: là thời gian từ lúc BN tự thấy hoặc người khác phát hiện thấy BN có khối u cho đến lúc BN đi khám và điều trị. Thời gian có u được chia thành: <1 năm, 1-3 năm, 4-6 năm, 7-9 năm, ≥10 năm và không ghi nhận.

- Vị trí khối u: khối u xuất hiện ở vị trí nào trên cơ thể: đầu, mình, chi.

- Kích thước khối u: tính theo đường kính lớn nhất và được tính theo đơn vị cm. Kích thước u được chia thành: 1 cm, 1-2 cm, >2 cm.

- Hình thái lâm sàng:

+ Nốt rắn chắc

+ Nốt có loét

- + Tăng sắc tố
- + Sùi
- + Mảng thâm nhiễm
- + Giãn mạch ở bề mặt tổn thương
- + Hạt ngọc ung thư

- Tiền sử bệnh nhân: đã được chẩn đoán hay không có tiền sử UT tế bào đáy và ung thư da.

- Mức độ xâm lấn các cơ quan hoặc các tổ chức khác.

- Di căn hạch: có hay không di căn, các vị trí hạch di căn.

\* *Mô bệnh học: được phân biệt theo tiêu chí của ICD 10:*

- Thể nông (ICD-O code 8091/3)
- Thể nốt (ICD-O code 8097/3)
- Thể vi nốt (ICD-O code 8090/3)
- Typ xâm nhập (ICD-O code 8092/3)
- Typ xơ - biểu mô (ICD-O code 8093/3)
- Thể biệt hóa phân phụ da (ICD-O code 8098/3)
- Thể đáy - vảy (ICD-O code 8094/3)
- Thể sừng hóa (ICD-O code 8090/3)
- Các biến thể khác:
  - + Biến thể nang
  - + Biến thể dạng tuyến

- + Biến thể xơ hóa/xơ cứng
- + Biến thể nang phễu
- + Biến thể sắc tố

#### 2.2.4.2. Nghiên cứu yếu tố nguy cơ

##### \* Đặc trưng cá nhân của nhóm bệnh nhân và nhóm chứng

- Tuổi: theo các nhóm tuổi <30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79,  $\geq 80$  tuổi.
- Giới: nam và nữ.
- Nơi ở: thành thị và nông thôn.
- Nghề nghiệp: nông dân, công nhân, buôn bán, cán bộ công chức, công nhân, lao động tự do, nội trợ, nghề khác.
- Trình độ học vấn: mù chữ, tiểu học, THCS, THPT, đại học.
- Dân tộc: Kinh và các dân tộc thiểu số khác.

##### \* Các yếu tố nguy cơ tiếp xúc của UT tế bào đáy

- Tiếp xúc với ánh nắng, thời điểm tiếp xúc
- Tiếp xúc với nguồn nhiệt cao và các biện pháp bảo hộ lao động
- Tiếp xúc với hoá chất và các biện pháp bảo hộ lao động.
- Tiếp xúc với chất phóng xạ và các biện pháp bảo hộ lao động.
- Tiếp xúc với sóng điện từ và các biện pháp bảo hộ lao động.
- Tiếp xúc với tia X và các biện pháp bảo hộ lao động.
- Tiếp xúc với khói thuốc lá/thuốc lòn.
- Tiền sử gia đình có người mắc ung thư da.
- Tiền sử bản thân



### 2.2.4.3. Nghiên cứu đột biến gen TP53

#### \* Xét nghiệm hoá mô miễn dịch

- Tỷ lệ âm tính < 1% tế bào u bắt màu
- Tỷ lệ dương tính (+): có từ 1-25% tế bào u bắt màu
- Tỷ lệ dương tính (++) : từ 26 - 50% tế bào u bắt màu
- Tỷ lệ dương tính (+++) : 51 - 75% tế bào u bắt màu
- Tỷ lệ dương tính (++++): 76 - 100% tế bào u bắt màu

#### \* Xét nghiệm giải trình tự gen p53

- + Xác định tỷ lệ đột biến gen.

### 2.2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm

#### 2.2.5.1. Xét nghiệm mô bệnh học

##### **Cố định bệnh phẩm:**

- Sau khi cắt, bệnh phẩm được cố định ngay vào dung dịch Bouin trong 24 giờ.

- Bệnh phẩm được chuyển, đúc trong Paraffin.

- Các khối nén được cắt có độ dày từ 3-5 mm và tiến hành nhuộm tiêu bản bằng phương pháp Hematoxylin - Eosin (HE) tại Phòng Mô bệnh học - Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Da liễu Trung ương.

##### **Kỹ thuật nhuộm HE**

+ Tẩy nén tiêu bản 2 lần trong toluen, 10 phút/lần.  
+ Chuyển tiêu bản vào cồn 100°, cồn 95°, cồn 80° trong 2 phút mỗi bể.

+ Rửa nước chảy 5 phút.

+ Nhuộm nhân trong dung dịch hematoxylin từ 2-5 phút.

- + Rửa nước chảy ít nhất 5 phút (Kiểm tra dưới kính hiển vi xem nhân nhuộm đã được chưa: nếu nhạt thì nhuộm thêm, ngược lại nếu sẫm quá thì biệt hóa bằng cồn axit và rửa nước chảy tiếp 5 phút).
- + Làm xanh bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong 1 phút.
- + Rửa nước chảy 5 phút
- + Nhuộm bào tương trong eosin từ 1-3 phút
- + Rửa qua nước
- + Loại phẩm thừa trong cồn 90° trong vài giây
- + Tẩy nước bằng cồn tuyệt đối, làm “trong” bằng toluen, gấn baume Canada.

### ***Đánh giá kết quả***

Các tiêu bản được đọc dưới kính hiển vi quang học với các độ phóng đại khác nhau. Dựa theo phân loại UT tế bào đáy của TCYTTG năm 2006 (đã nêu ở mục 2.2.4.1).

#### ***2.2.5.2. Nghiên cứu đột biến gen P53***

##### ***\* Xét nghiệm hoá mô miễn dịch***

Nhuộm hóa mô miễn dịch theo phương pháp phức hợp Avidin Biotin Peroxidase tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. Các kit và hóa chất của hãng Dako Cytomation (Đan Mạch).

##### **Các bước tiến hành:**

- Bệnh phẩm đúc paraffin được cắt ở độ dày 4 $\mu$ m và dán lên các lam

kính sạch trước đó đã được nhúng vào dung dịch silane để tăng độ kết dính.

- Các tiêu bản được tẩy paraffin theo phương pháp thường qui
- Sau đó được thực hiện qua các bước sau đây:
  - + Chặn hoạt động của peroxydase nội sinh bằng dung dịch  $H_2O_2$  nồng độ 0,6% trong cồn methylic, ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút.
  - + Xử lý trong lò vi sóng làm bộc lộ tính kháng nguyên.
  - + Sau khi rửa nước, tiêu bản được ủ trong dung dịch PBS (Phosphate Buffer Salin) trong 15 phút ở nhiệt độ phòng với pH = 7,4 có chứa 5% huyết thanh bê không miễn dịch và 0,05% tween 20.
  - + Ủ với kháng thể đơn dòng đã được hòa loãng trong huyết thanh ngựa 3% ở nhiệt độ  $37^{\circ}C$  trong vòng 15 phút.
  - + Rửa tiêu bản trong dung dịch PBS, sau đó ủ tiêu bản với globulin miễn dịch ngựa kháng IgG chuột đã được botinyl hóa (pha loãng với nồng độ 1:200) ở nhiệt độ  $37^{\circ}C$  trong vòng 10 phút.
  - + Tiêu bản được rửa nước rồi ủ với phức hợp gắn peroxydase - avidin - biotin (pha loãng với nồng độ 1:100) ở nhiệt độ  $37^{\circ}C$  trong vòng 10 phút.
  - + Các sản phẩm phản ứng được hiện màu bằng: 3-3' diaminobenzidine và  $H_2O_2$ .
  - + Nhuộm bền bằng hemotoxylin.
  - + Tẩy nước và gắn lá kính.

### Đọc kết quả

Đánh giá mức độ biểu hiện của protein p53 dựa theo đánh giá của Shea và CS về hoá mô miễn dịch trong UT tế bào đáy.

- Âm tính: < 1% tế bào u bất màu
- Dương tính (+): có từ 1-25% tế bào u bất màu
- Dương tính (++) : từ 26 - 50% tế bào u bất màu
- Dương tính (+++) : 51 - 75% tế bào u bất màu
- Dương tính (++++): 76 - 100% tế bào u bất màu

### \* Xét nghiệm giải trình tự gen *TP53*

#### ➤ Thu thập và bảo quản mẫu nghiên cứu

- Các mẫu mô parafin (FFPE) được thu thập và bảo quản ở nhiệt độ phòng.
- Các mẫu mô tươi của ung thư tế bào đáy, sau khi được sinh thiết được bảo quản trong dung dịch TE, để nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Mỗi mẫu sẽ được đánh mã số nghiên cứu.

#### ➤ Xử lý mẫu mô ung thư (chuẩn bị mẫu)

- Đối với mẫu FFPE: xử lý loại paraffin ra khỏi mẫu FFPE bằng biện pháp hóa học và cơ học. Mỗi block paraffin sẽ được tiến hành theo quy trình:
  - + Tách mẫu mô ra khỏi khối paraffin cho vào tube (thể tích khối mô da khoảng  $1\text{mm}^3$ ).
  - + Dùng xylen hoặc toluen để loại paraffin ra khỏi mô.
  - + Dùng ethanol để loại xylen (hoặc toluen), sau đó thấm cho hết ethanol.
  - + Nghiền nhỏ mô trong dung dịch TE.

+ Ủ ở 95<sup>0</sup>C trong 10 phút, sau đó ly tâm thu dịch trong để thực hiện chiết tách DNA.

- Đối với mẫu mô tươi:

+ Rã đông (nếu bảo quản ở nhiệt độ -20<sup>0</sup>C)

+ Nghiền nhỏ mô trong dung dịch TE.

+ Ủ ở 95<sup>0</sup>C trong 10 phút, sau đó ly tâm thu dịch trong để thực hiện chiết tách DNA.

### ➤ **Chiết tách DNA từ các mẫu mô**

#### **Sử dụng phương pháp Phenol/chloroform**

- Bước 1: Đánh dấu các tube vô trùng theo mã số mẫu.
- Bước 2: Cho 200 $\mu$ l phần dịch nổi thu được ở trên vào 1 tube có sẵn 900 $\mu$ l dung dịch Phenol/Chloroform (1:1), vortex 30giây, để yên trong 10 phút; thêm vào 200 $\mu$ l dung dịch NaOAc, trộn đều sao cho toàn bộ dung dịch chuyển sang màu trắng đục; ly tâm 13000 vòng/phút trong 10 phút.
- Bước 3: Thu 600 $\mu$ l dịch nổi chứa DNA vào 1 tube vô trùng khác có sẵn 600 $\mu$ l dung dịch isoamyl alcohol, trộn đều để yên trong 10 phút; ly tâm 13000 vòng/phút trong 10 phút.
- Bước 4: Loại bỏ dịch nổi, thu cặn màu hồng. Cho từ từ 900 $\mu$ l EtOH vào; ly tâm 13000 vòng/phút trong 5 phút.
- Bước 5: Loại bỏ dịch nổi, thu cặn màu hồng. Để khô ở 60<sup>0</sup>C trong 10 - 15 phút (phải để khô hoàn toàn). Cho 50 $\mu$ l dung dịch TE. Trước khi sử dụng dùng pipette trộn đều cho đến khi tan hoàn toàn → thu được DNA.
- Bước 6: Sử dụng mẫu chiết tách đo độ tinh sạch DNA và điện di. Bảo quản DNA chiết tách được ở - 20<sup>0</sup>C nếu chưa sử dụng ngay.

Như vậy, DNA sau khi chiết tách đã bị pha loãng 25 lần, vì vậy nồng độ DNA sau khi đo quang phổ cần phải nhân với hệ số 25 để được nồng độ của DNA chiết tách được từ mẫu mô FFPE hòa tan trong 500 $\mu$ l TE ban đầu.

DNA được chiết tách từ các mẫu mô ung thư da được tiến hành đo quang phổ và điện di nhằm xác định hàm lượng và độ tinh sạch của DNA, đồng thời kiểm tra chất lượng DNA có bị đứt gãy hay nguyên vẹn trong quá trình chiết tách.

➤ **Đo mật độ quang**

- Tiến hành đo độ tinh sạch của DNA tách được và điện di kiểm tra.
- Mục đích: định lượng và kiểm tra độ tinh sạch của DNA.
- Nguyên lý: dựa vào sự hấp thụ cực đại của một chất ở một bước sóng nhất định. Acid nucleic hấp thụ mạnh ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 260nm. Vì vậy, giá trị mật độ quang học ở bước sóng 260nm cho phép xác định nồng độ DNA. Đồng thời ở bước sóng 280nm thì protein hấp thụ cực đại, dựa vào đó để kiểm tra độ tinh sạch của DNA. DNA được gọi là tinh sạch khi tỷ số  $OD_{260nm/280nm} = 1,8 - 2$ .
- Tiến hành:

Sử dụng máy quang phổ Nanodrop 2000 để đo nồng độ và tính toán độ tinh sạch của DNA tách được (hình 2.1).



*Hình 2.1. Máy đo quang phổ Nanodrop 2000*

- + Chọn bước sóng 260nm, là bước sóng hấp thụ cực đại của acid nucleic.
- + Nhỏ 2 $\mu$ l dung dịch TE hoặc nước cất lên đầu đo cảm ứng (chứng blank).
- + Lau khô bề mặt đầu đo cảm ứng bằng giấy thấm.
- + Lấy 2 $\mu$ l dung dịch DNA/1 mẫu để đo.
- + Kết quả: kết quả đo được kết nối với hệ thống máy vi tính thể hiện bằng đồ thị độ hấp thụ và các thông số ở các bước sóng 260nm, 280nm.

### ➤ Điện di DNA

#### *Nguyên lý:*

DNA là đại phân tử tích điện âm, trong điện trường có điện thế và cường độ thích hợp DNA sẽ di chuyển từ cực âm sang cực dương.

Để kiểm tra và xác định tính chất của DNA, cần điện di DNA trên gel. Phân tử DNA càng nhỏ di chuyển càng nhanh.

Để quan sát hình ảnh điện di, nhuộm DNA bằng Ethidium bromide, dưới ánh sáng tử ngoại DNA gắn với Ethidium bromide sẽ phát sáng.

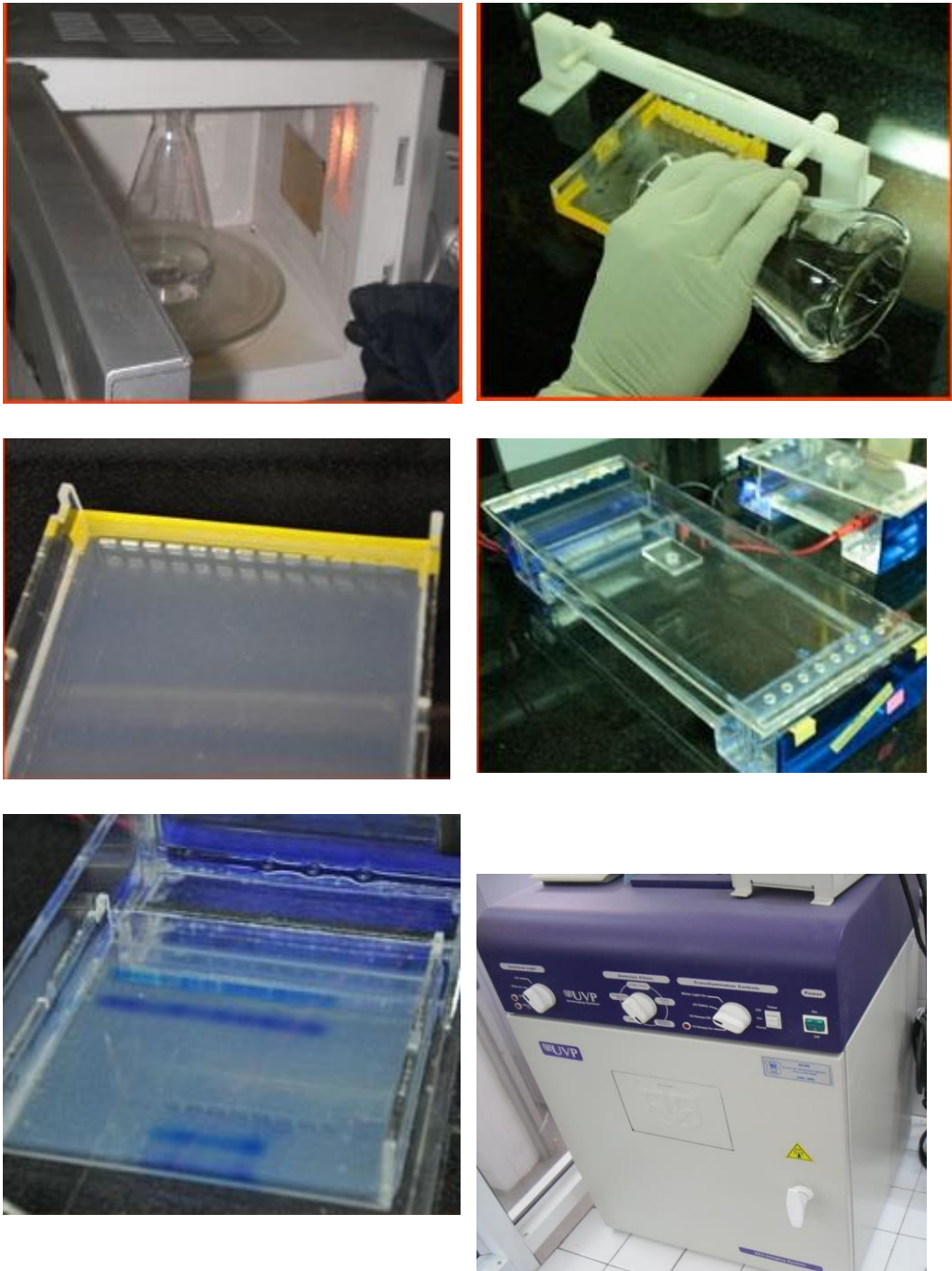
**Tiến hành: (hình 2.2)**

Điện di 1 lần 8 giếng

- Chuẩn bị gel nồng độ 0,8%: lấy 0,6g Agarose hòa tan trong 48ml TBE.
  - + Đun sôi 2 - 3 phút bằng lò vi sóng
  - + Để thạch nguội khoảng 70<sup>0</sup>C rồi tạo giếng.
- Đặt thạch vào khay điện di.
- Viết sơ đồ các mẫu DNA điện di.
- Lấy 5μl DNA trộn với 2μl chỉ thị bromphenol blue, nhỏ dung dịch đã trộn vào giếng theo thứ tự như ở sơ đồ.
- Điện di ở hiệu điện thế 100mV trong 30 phút.
- Nhuộm Ethidium bromide và soi đèn tử ngoại.

Dùng hệ thống UVP chụp ảnh gel và phân tích kết quả





*Hình 2.2. Chuẩn bị thạch, điện di DNA và hệ thống UVP chụp ảnh gel sau khi điện di*

➤ **Khuếch đại gen *TP53***

Gen *TP53* được thiết kế nhân lên bằng kỹ thuật PCR exon 2 đến exon 9 tại các vị trí nucleotid xác định theo ngân hàng trình tự gen quốc tế (GenBank U94788.1).

Các cặp mồi được thiết kế để nhân đoạn gen *TP53* từ exon 2 đến exon 9 là:

Mồi	Trình tự 5' - 3'	Sản phẩm (bp)
Exon 2 - 4	F -TCCTGGATCCCCACTTTTCC	611
	R -TCCTGGATCCCCACTTTTCC	
Exon 5 - 6	F CACTTTCAACTCTGTCTCCTTCC	378
	R - CCCCCCTACTGCTCACCCGG	
Exon 7 - 9	F - TCTTCGGCCTGTGTTATCTCC	755
	R -CAGGTCCCAAGACTTAGTACC	

Mỗi mẫu DNA được chiết tách từ mẫu ung thư được thực hiện 5 phản ứng PCR với từng cặp mồi, nhân từng đoạn gen *TP53*: exon 2 - 4 (1), exon 5 - 6 (2), exon 7 - 9 (3) cùng với mẫu chứng dương (4) và chứng âm (5). Chu kỳ luân nhiệt: 40 chu kỳ luân nhiệt:

- 95°C-5 phút.

- 55°C-30 giây

- 72°C-30 giây.

Thể tích phản ứng 50 µl, bao gồm các thành phần: DNA mẫu, mồi, và các thành phần cho phản ứng PCR (Taq DNA polymerase, dNTP, MgCl<sub>2</sub>,

dH<sub>2</sub>O). Quá trình luân nhiệt được thực hiện trên hệ thống máy PCR eppendorf (Đức) và PCR BioRad C1000 (Mỹ) (hình 2.3)



Hình 2.3. Máy luân nhiệt PCR

A. Máy PCR eppendorf B. Máy PCR BioRad C1000

➤ **Tinh sạch sản phẩm PCR**

Sản phẩm PCR khuếch đại từ gen TP53 được tinh sạch bằng kit PureLink™ (Invitrogen).

➤ **Xác định trình tự gen TP53**

Xác định trình tự gen TP53 được thực hiện trên máy ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Hitachi- Nhật Bản). Các thông số và chất lượng đỉnh được thu thập, kiểm định bằng các phần mềm ABI Data Collection v2.0 và Sequencing Analysis Software v5.3. Trình tự các đoạn gen TP53 của mẫu UT tế bào đày người Việt Nam được so sánh với trình tự tham chiếu công bố trên GenBank thông qua sử dụng phần mềm phân tích BioEdit để xác định các đột biến.



Hình 2.4. Máy xác định trình tự gen ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer

### 2.2.5.3. Các hóa chất, phương tiện và dụng cụ

#### \* **Hóa chất chiết tách DNA và điện di**

- Hóa chất loại paraffin
  - + Xylen, toluen: để loại paraffin.
  - + Ethanol: để loại xylen.
- Bộ hóa chất chiết tách DNA theo phương pháp Phenol/chloroform
  - + Phenol/chloroform: phá màng tế bào và màng nhân.
  - + NaOAc (Sodium acetat): trung hòa dung dịch Phenol/chloroform.
  - + Isopropanol ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ): tủa DNA, loại bỏ các thành phần hữu hình khác khỏi DNA
  - + EtOH: cồn tủa DNA.
  - + TE(Tris-HCl 1 M&EDTA 0,5M pH8) : hòa tan DNA.
- Các hóa chất điện di DNA :
  - + Agarose.
  - + Đệm TBE 1x.
  - + Chỉ thị Bromophenol blue.
  - + Ethidium bromide để nhuộm DNA.

**\* Hóa chất khuếch đại gen và xác định trình tự gen (ABI- Mỹ)**

- Taq polymerase, Buffer, dH<sub>2</sub>O, dNTP.
- Kit tinh sạch sản phẩm PCR.
- Các enzyme giới hạn (EcoRI. HindIII. BamH1...).
- T4 ligase.
- Bộ kit tạo phản ứng đọc trình tự gen.
- Bộ mao quản 80 cm (loại 16 mao quản).
- Polymer POP4.

**\* Phương tiện và dụng cụ**

- Buồng cấy vô trùng cấp II.
- Máy đo độ tinh sạch DNA: máy NanoDrop 2000 (Thermo Scientific- Mỹ).
- Hệ thống điện di, máy soi gel.
- Máy ly tâm (hình 2.5)



*Hình 2.5. Máy ly tâm*

- Máy ủ.
- Tủ lạnh 4<sup>0</sup>C đến -20<sup>0</sup>C.
- Đèn cồn.
- Hệ thống luân nhiệt PCR

- Máy xác định trình tự gen tự động ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer

### **2.3. Phân tích số liệu:**

- Số liệu sẽ được phân tích trên phần mềm SPSS 16.0.
- Số liệu được trình bày dưới dạng số lượng và tỷ lệ.
- Biến định tính được mô tả dưới dạng phần trăm.
- Các biến định lượng được mô tả dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch.
- So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ % bằng test Z và  $\chi^2$ .
- Các test thống kê được kiểm định với sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .
- Các yếu tố nguy cơ được so sánh và trình bày dưới dạng tỷ suất chênh (OR) và 95% CI để xem xét mức độ liên quan của một số yếu tố nguy cơ và bệnh UT tế bào đáy. Phân tích đa biến cũng được sử dụng để loại bỏ các yếu tố nhiễu và xác định các yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy.

### **2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

**2.4.1. Thời gian nghiên cứu:** Thời gian thu thập số liệu từ năm 2012 đến năm 2013.

#### **2.4.2. Địa điểm nghiên cứu:**

- Tại Bệnh viện Da liễu Trung ương: các bệnh nhân UT tế bào đáy (nhóm bệnh) được thu thập thông tin về đặc trưng cá nhân, yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và làm xét nghiệm hoá mô miễn dịch với p53 của UT tế bào đáy.

- Bộ môn Y sinh học - Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội là nơi xét nghiệm đột biến gen *TP53*.

- Tại cộng đồng: Thu thập các thông tin về những người có địa chỉ cư trú tương đồng với những người thuộc nhóm bệnh (nhóm đối chứng).

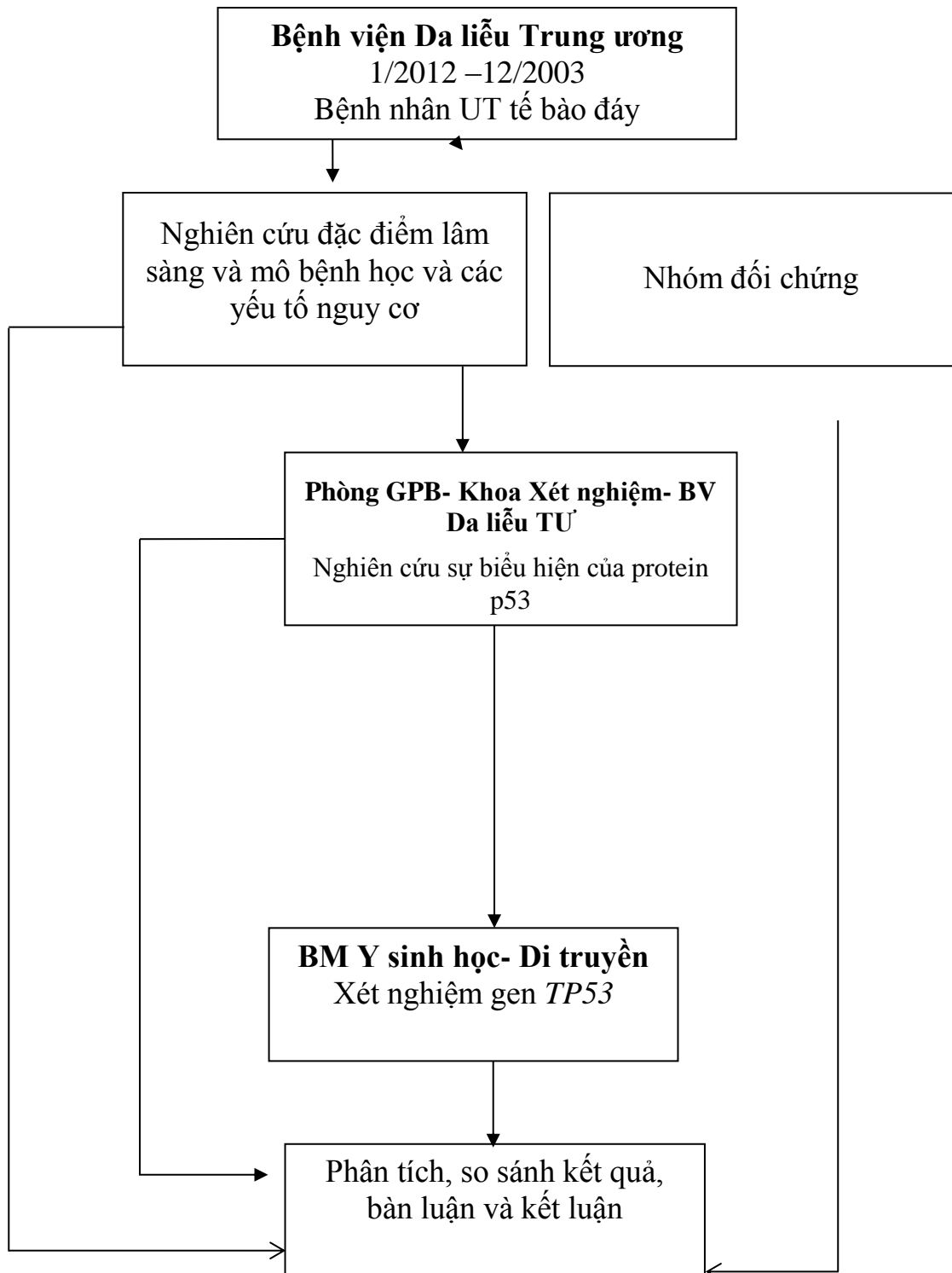
### **2.5. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Da Liễu Trung ương và Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh của Trường Đại học Y Hà Nội.

- Nghiên cứu mang tính nhân văn rất cao vì hầu hết người bệnh bị UT tế bào đáy là do hậu quả của nhiều năm lao động ngoài trời nắng nắng, đặc biệt là người nông dân, những người vốn đã phải chịu nhiều thiệt thòi trong xã hội lại có tỉ lệ mắc bệnh cao nhất.

- Người bệnh sẽ được tư vấn đầy đủ, kỹ lưỡng khi tham gia nghiên cứu.

- Các thông tin của người bệnh tham gia nghiên cứu được giữ bí mật và mã hóa trên máy vi tính trong quá trình xử lý số liệu, đảm bảo không lộ thông tin.



**Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu**



### Chương 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy

##### 3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

##### 3.1.1.1. Tuổi, giới

**Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới (n = 131)**

Đặc trưng cá nhân	n	%
<b>Giới tính</b>		
Nam	63	48,1
Nữ	68	51,9
<b>Nhóm tuổi</b>		
<40	5	3,8
40-49	9	6,9
50-59	28	21,4
60-69	25	19,1
70-79	42	32,1
>=80	22	16,7

Trong số 131 bệnh nhân UT tế bào đáy được nghiên cứu, nữ chiếm tỷ lệ 51,9%. Nhóm tuổi 70-79 chiếm tỷ lệ cao nhất 32,1%, tiếp theo là độ tuổi 50-59, chiếm 21,4% và thấp nhất là độ tuổi dưới 40, chiếm 3,8%.

### 3.1.1.2. Nghề nghiệp

**Bảng 3.2: Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp (n=131)**

<b>Nghề nghiệp</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nông dân	85	64,9
Công nhân	21	16,0
Ngư dân	1	0,8
Buôn bán	2	1,5
Cán bộ công chức	15	11,5
Thợ thủ công	5	3,8
Nội trợ	2	1,5

Chủ yếu bệnh nhân là nông dân: 64,9% và công nhân: 16%

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

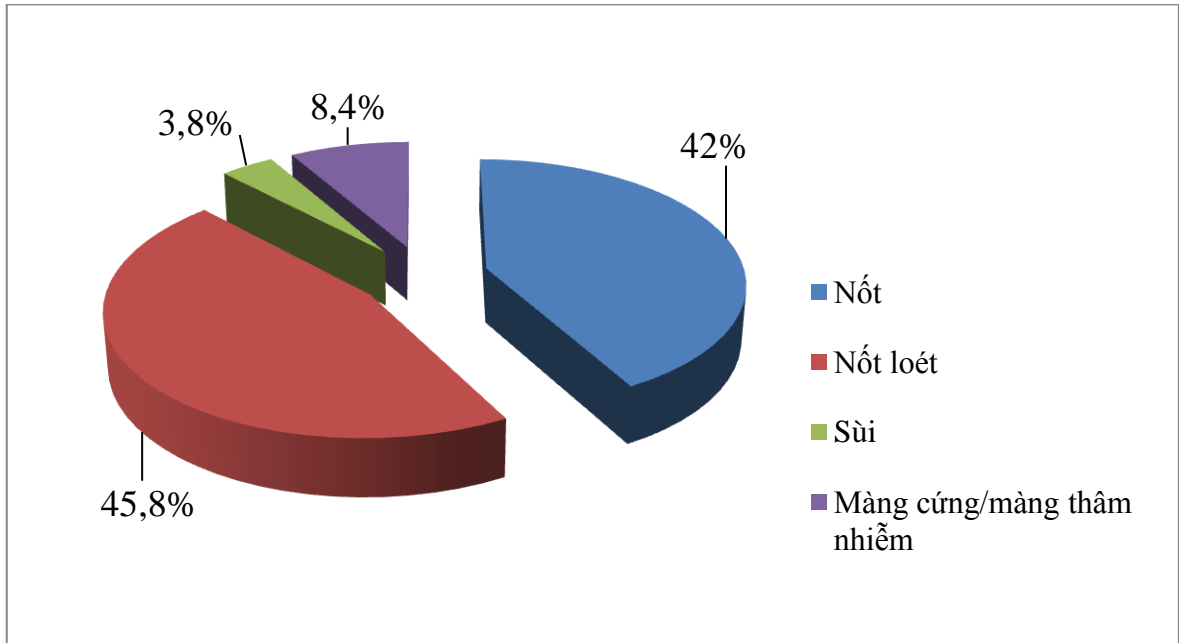
#### 3.1.2.1. Thời gian mắc bệnh

**Bảng 3.3. Phân bố theo thời gian mắc bệnh (n=131)**

<b>Thời gian xuất hiện</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<1 năm	11	8,4
1-3 năm	70	53,4
4-6 năm	20	15,3
7-9 năm	7	5,3
> 10 năm	23	17,6

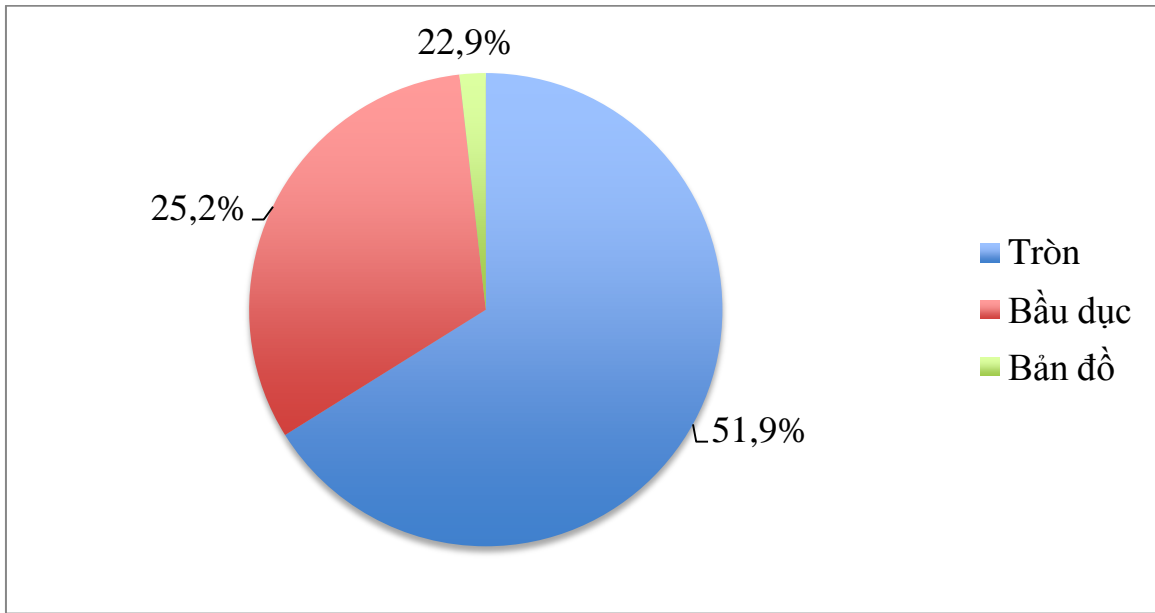
Đại đa số bệnh nhân mắc bệnh được 1-3 năm (53,4%), 4-6 năm chiếm 15,3%. Tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện sớm chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp < 1 năm là 8,4%.

### 3.1.2.2. Hình thái lâm sàng



**Biểu đồ 3.1. Phân bố theo hình thái lâm sàng/dạng u (n =131)**

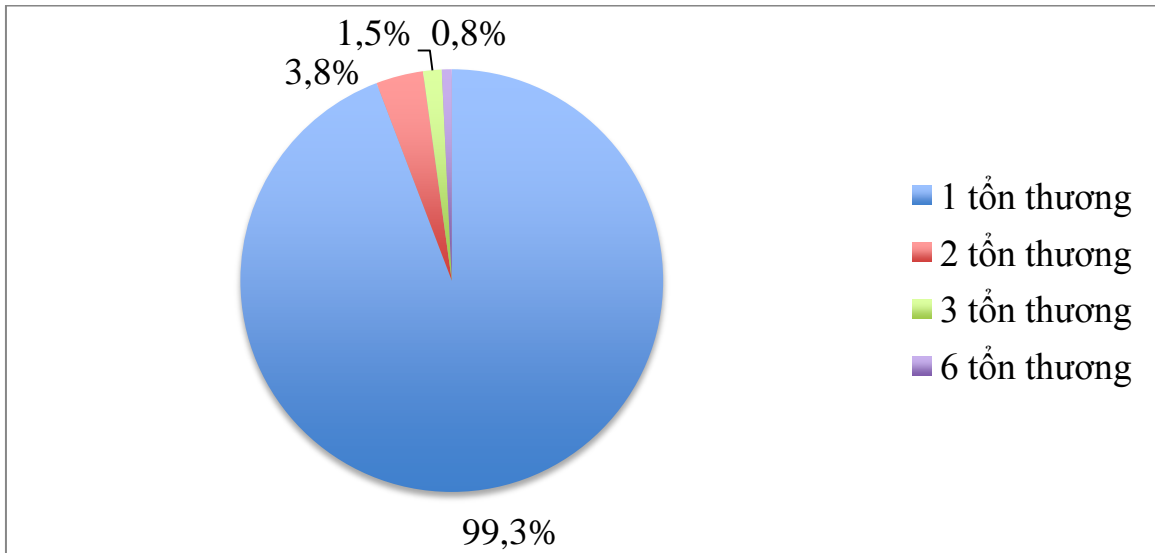
Hình thái lâm sàng hay gặp nhất là nốt/loét (45,8%) và nốt rắn chắc (42%). Các hình thái ít gặp như màng cứng/màng thâm nhiễm và sùi chiếm tỷ lệ thấp (8,4% và 3,8%).



**Biểu đồ 3.2. Phân bố hình dạng tổn thương (n=131)**

Dạng tổn thương hình tròn chiếm tỷ lệ cao nhất (51,9%), tiếp theo là hình bầu dục (25,2%) và hình bản đồ chiếm tỷ lệ thấp nhất (22,9%).

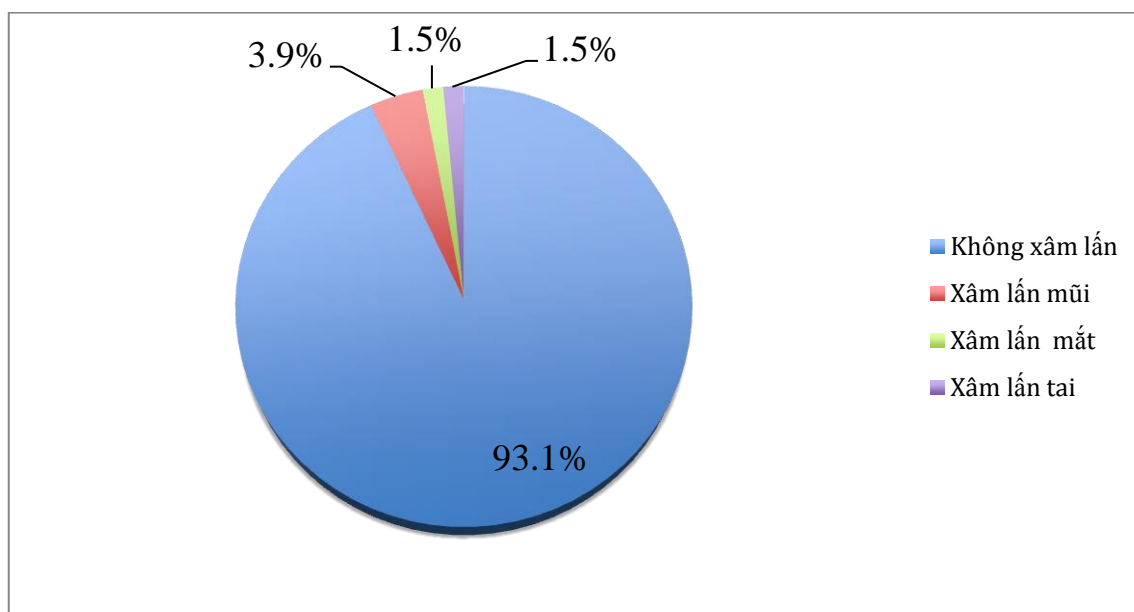
### 3.1.2.3. Số lượng tổn thương



**Biểu đồ 3.3. Phân bố số lượng tổn thương (n=131)**

Tỷ lệ bệnh nhân có 1 tổn thương chiếm tỷ lệ cao nhất (93,9%), tiếp theo là 2 tổn thương (3,8%), đặc biệt 6 tổn thương chiếm 0,8%.

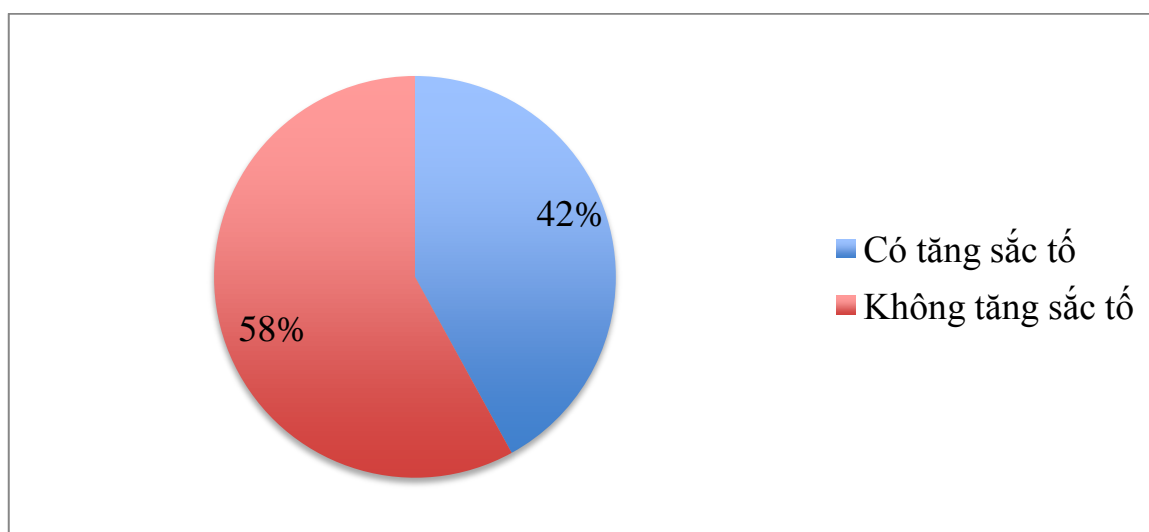
### 3.1.2.4. Xâm lấn tổ chức xung quanh



**Biểu đồ 3.4. Phân bố xâm lấn tổ chức xung quanh (n=131)**

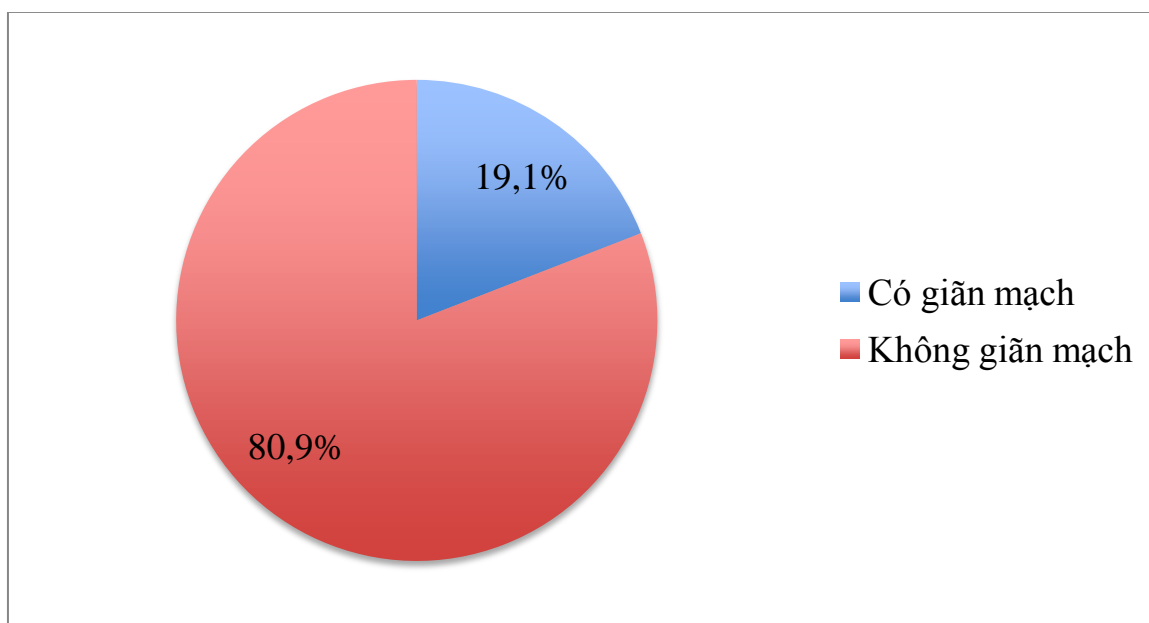
Tỷ lệ bệnh nhân UT tế bào đáy xâm lấn tổ chức xung quanh chiếm tỷ lệ thấp (6,9%). Hay gặp nhất là xâm lấn vùng mũi (3,9%), vùng mắt và tai tỷ lệ xâm lấn chiếm 1,5%.

### 3.1.2.5. Một số đặc điểm khác



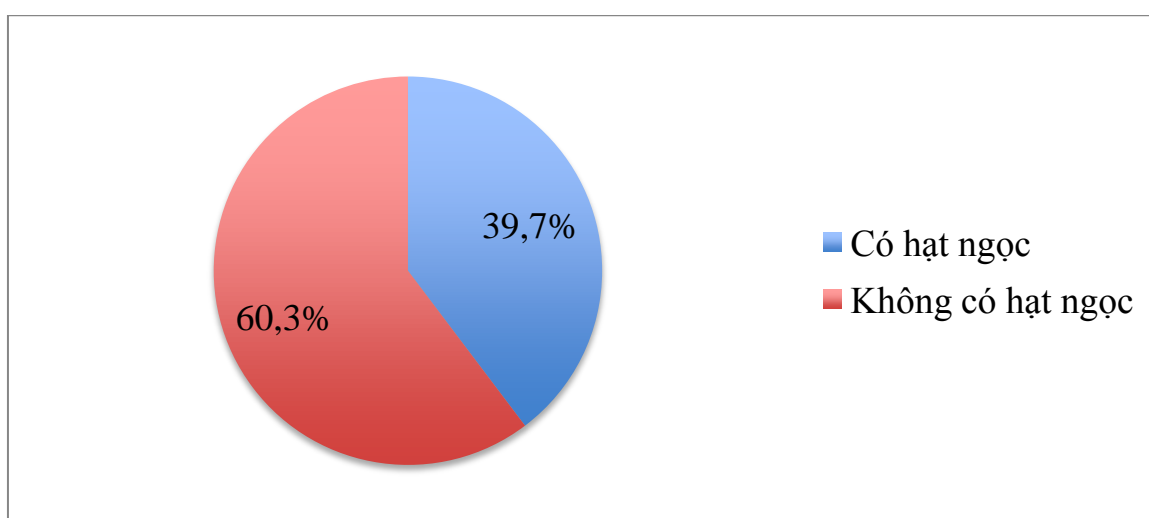
**Biểu đồ 3.5. Phân bố thể bệnh theo tính chất tăng sắc tố (n=131)**

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng sắc tố chiếm tỷ lệ 42% và không tăng sắc tố chiếm 58%.



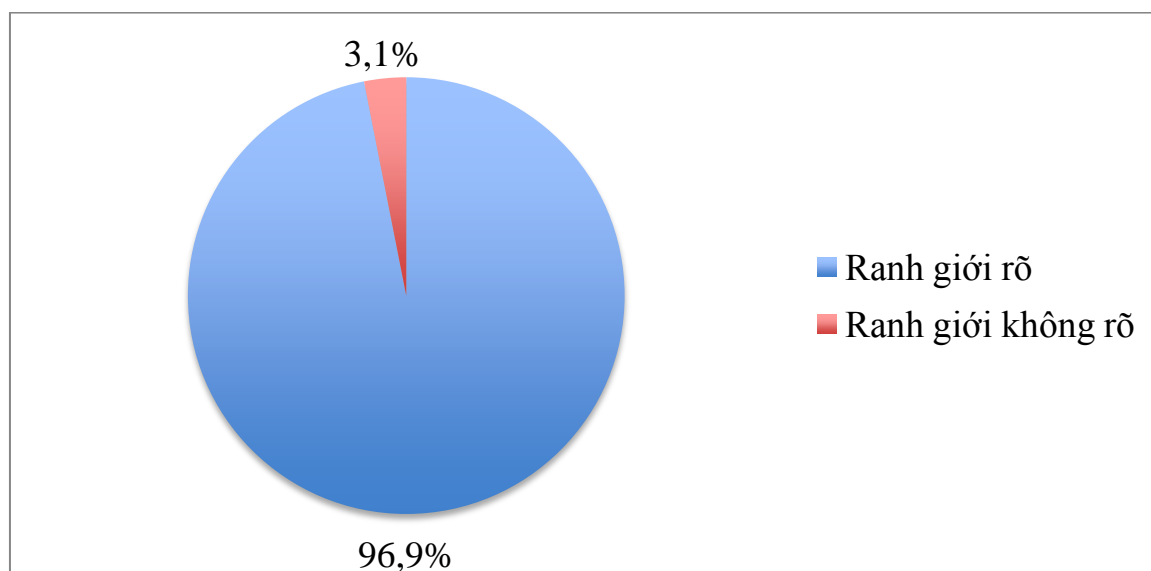
**Biểu đồ 3.6. Phân bố thể bệnh theo tính chất giãn mạch (n=131)**

Tỷ lệ bệnh nhân có giãn mạch chiếm tỷ lệ 19,1% và không giãn mạch chiếm 80,9%.



**Biểu đồ 3.7. Phân bố tính chất hạt ngọc trong UT tế bào đáy (n=131)**

Tỷ lệ bệnh nhân có hạt ngọc chiếm tỷ lệ 39,7% và không có hạt ngọc chiếm 60,3%.



**Biểu đồ 3.8. Phân bố ranh giới tổn thương (n=131)**

Tỷ lệ bệnh nhân có ranh giới tổn thương rõ chiếm tỷ lệ 96,9% và không rõ ranh giới chiếm 3,1%.

#### 3.1.2.6. Vị trí tổn thương

**Bảng 3.4. Phân bố tổn thương theo vị trí giải phẫu (n=131)**

Vị trí	n	%
Đầu, mặt, cổ	139	95,8
Thân mình	4	2,8
Chi	2	1,4
Tổng tổn thương	145	100,0

UTBM tế bào đáy hay gặp nhất ở vị trí đầu - mặt - cổ (95,8%), ít gặp ở thân mình (2,8%) và chi (1,4%).

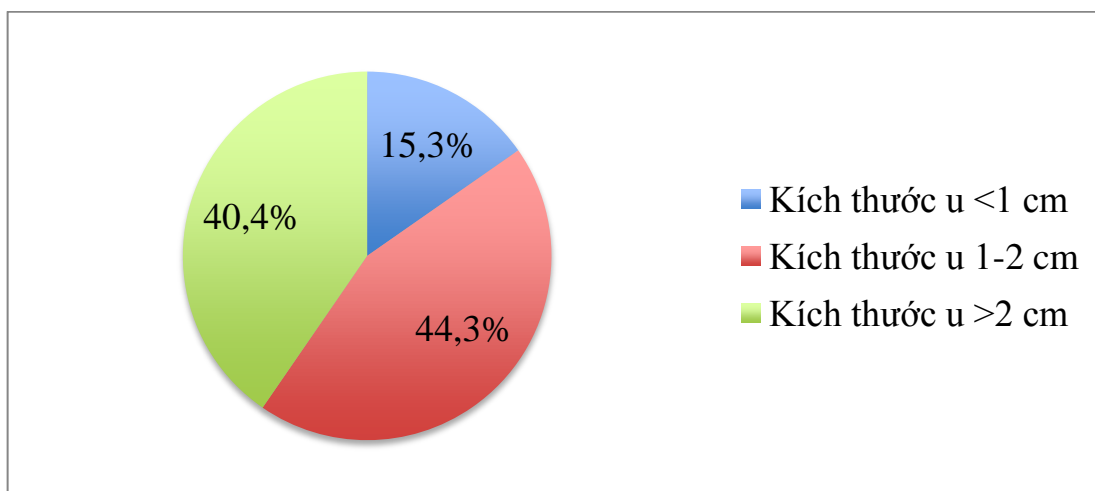
**Bảng 3.5. Phân bố vị trí tổn thương ở vùng đầu - mặt - cổ**

<b>Vị trí tổn thương</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Mũi	31	22,3
Má	32	23
Quanh mắt	18	12,9
Rãnh mũi má	10	7,1
Tai	11	7,9
Trán	10	7,1
Dưới mắt	8	5,7
Quanh miệng	8	5,7
Thái dương	7	5
Đầu	3	1,4
Cổ	1	0,7

Tổn thương ở vùng đầu mặt cổ có 127 bệnh nhân với 139 tổn thương. Vị trí tổn thương UT tế bào đáy ở má và mũi chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 23 % và 22,3%), tiếp theo là ở quanh mắt (12,9%) và tai (7,9%).



### 3.1.2.7. Kích thước tổn thương



**Biểu đồ 3.9. Phân bố kích thước u (n=131)**

Đa số bệnh nhân có kích thước u từ 1-2 cm chiếm tỷ lệ 44,3%, trên 2 cm chiếm 40,4%.

### 3.1.2.8. Thể bệnh theo mô bệnh học

**Bảng 3.6. Phân bố mô bệnh học (n=145)**

Thể mô bệnh học		n	%
Thể nốt		77	53,1
Thể vi nốt		30	20,7
Thể xơ		6	4,1
Thể đáy - vảy		1	0,7
Các biến thể	Dạng tuyến	15	10,3
	Sắc tố	16	11,1
<b>Tổng số</b>		<b>145</b>	<b>100</b>

Nghiên cứu 131 bệnh nhân với 145 thể mô bệnh học. Thể nốt chiếm đa số với tỷ lệ 53,1%, tiếp theo là thể vi nốt 20,7%; các biến thể sắc tố 11,1% và dạng tuyến 10,3%. Trong khi đó, thể xơ và thể đáy - vảy chiếm tỷ lệ thấp là 4,1% và 0,7%.

**Bảng 3.7. Sự phối hợp của thể nốt với đặc điểm của các thể khác (n=77)**

<b>Sự phối hợp của thể nốt</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Thể nốt đơn thuần	68	88,3
Thể nốt với thể nông	1	1,3
Thể nốt với thể xơ	2	2,6
Thể nốt với thể vi nốt	4	5,2
Thể nốt với thể dạng tuyến	2	2,6
<b>Tổng cộng</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

Có 11,7% thể nốt phối hợp với đặc điểm của các thể khác, trong đó phối hợp với thể vi nốt 5,2%, thể xơ 2,6%, thể dạng tuyến 2,6% và thể nông 1,3%.

**Bảng 3.8. Sự phối hợp của thể vi nốt với đặc điểm của các thể khác (n=30)**

<b>Sự phối hợp của thể vi nốt</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Thể vi nốt đơn thuần	26	86,6
Thể vi nốt với thể xơ	2	6,7
Thể vi nốt với thể dạng tuyến	2	6,7
<b>Tổng cộng</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Có 13,4% thể vi nốt có phối hợp với đặc điểm của các thể khác, trong đó phối hợp với thể xơ 6,7% và thể dạng tuyến 6,7%.

## 3.1.2.9. Liên quan thể mô bệnh học với tuổi, giới và vị trí tổn thương

**Bảng 3.9. Phân bố thể mô bệnh học theo tuổi, giới và vị trí tổn thương  
(n=131)**

	<b>Thể nốt</b>	<b>Thể vi nốt</b>	<b>Thể xơ</b>	<b>Thể dạng tuyến</b>	<b>Thể sắc tố</b>
Nam (tuổi)	65,8±10,2	63,6±14,0	70,0±21,2	<b>48,8±18,9</b>	64,5±11,1
Nữ (tuổi)	66,1±14,1	64,4±16,9	78,2 ± 9,9	<b>68,3±12,7</b>	72,4±8,8
Đầu mặt cổ (tuổi)	65,3±12,0	62,9±15,2	79,6±9,9	61,9±16,4	68,3±10,3
Thân mình (Tuổi)	0	76,0	55,0	0	0
Chi (tuổi)	81,0	0	0	0	0

Tuổi trung bình ở cả 2 giới của thể nốt là 66±12,3, thể vi nốt 63,9±15,1, thể dạng tuyến 63,0±16,5 và thể xơ 75,5±12,9. Tuổi trung bình thể dạng tuyến ở nam giới (48,8±18,9) thấp hơn so với thể nốt (65,8±10,2), thể vi nốt (63,6±14,0), thể xơ (70,0 ± 21,2) và thể sắc tố (64,5 ± 11,1). Tuổi trung bình của thể dạng tuyến ở nữ (68,3±12,7) cao hơn nam (48,8±18,9), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ). Tuổi trung bình của thể xơ ở vùng đầu mặt cổ (79,6±9,9) cao hơn so với các thể khác có cùng vị trí ở vùng đầu mặt cổ.

## 3.1.2.10. Liên quan giữa thể mô bệnh học với giới tính và vị trí tổn thương

**Bảng 3.10. Phân bố thể mô bệnh học theo vị trí giải phẫu (số lượng; %)**

<b>Thể MBH</b>	<b>Thể nốt</b>	<b>Thể vi nốt</b>	<b>Thể xơ</b>	<b>Thể dạng tuyến</b>	<b>Thể sắc tố</b>	<b>Tổng số</b>
<b>Nam</b>						
Đầu-mặt-cổ	<b>33 (97,1)</b>	14 (93,3)	1 (50)	4 (100)	6 (100)	58 (95,1)
Thân mình	0	1 (6,7)	1 (50)	0	0	2 (3,3)
Chân-tay	1 (2,9)	0	0	0	0	1 (1,6)
<b>Tổng</b>	34 (100)	15 (100)	2 (100)	4 (100)	6 (100)	61 (100)
<b>Nữ</b>						
Đầu-mặt-cổ	<b>35 (97,2)</b>	12 (100)	4 (100)	11 (100)	7 (100)	69 (98,5)
Thân mình	1 (2,8)	0	0	0	0	1 (1,5)
Chân- tay	0	0	0	0	0	0
<b>Tổng</b>	36	12	4	11	7	70 (100)

Thể nốt và thể vi nốt ở nam và nữ gần tương đương với nhau. Trong khi đó, thể dạng tuyến thì lại gặp ở nữ nhiều hơn nam (73,4% và 26,6%). Tuy nhiên khi phân tích mối liên quan giữa các thể mô bệnh học với giới thì thấy sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Vị trí đầu-mặt-cổ là vị trí thường gặp nhất của thể nốt (97,1%), thể vi nốt (96,2%), thể xơ (83,3%), thể dạng tuyến (100%) và thể sắc tố (100%). Không có sự khác biệt giữa vị trí khối u với các thể mô bệnh học ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.3. Các yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy

#### 3.1.3.2. So sánh đặc điểm của nhóm bệnh và nhóm chứng

**Bảng 3.11. Phân bố giới tính của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nhóm Giới tính	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Nam	63	48,1	63	48,1	1,000
Nữ	68	51,9	68	51,9	
Tổng	131	100	131	100	

Bảng trên cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (sự khác biệt không ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.12. Tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nhóm Tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
< 40	5	3,8	2	1,5	0,268
40 - 49	9	6,9	9	6,9	1,000
50 - 59	28	21,4	31	23,7	0,657
60 - 69	25	19,1	23	17,6	0,749
70 - 79	42	32,1	40	30,5	0,789
$\geq 80$	22	16,7	26	19,8	0,523
Tổng	131	100	131	100	

Kết quả bảng trên cho thấy không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.13. Tình trạng hôn nhân của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Hôn nhân \ Nhóm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Đã kết hôn	111	84,7	124	94,7	0,523
Ly thân	1	0,8	0	0	-
Góa	19	14,5	7	5,3	0,018
Tổng	131	100	131	100	

Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về kết hôn giữa 2 nhóm nghiên cứu (nhóm bệnh và nhóm chứng) với  $p > 0,05$ . Tuy nhiên, có sự khác biệt về tình trạng góa bụa giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p = 0,018$ ).

**Bảng 3.14. Phân bố theo nơi ở của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nơi ở \ Nhóm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Thành thị	32	24,4	38	29	0,836
Nông thôn	99	75,6	93	71	
Tổng	131	100	131	100	

Kết quả bảng trên cho thấy có sự tương đồng về nơi cư trú giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.15. Phân bố theo trình độ học vấn của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Học vấn \ Nhóm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Mù chữ	3	2,3	7	5,3	0,212
Tiểu học	53	40,5	42	32,1	0,160
THCS	48	36,6	46	35,1	0,796
THPT	19	14,5	22	16,8	0,610
Đại học	8	6,1	14	10,7	0,188

Kết quả bảng trên cho thấy không có sự khác biệt về trình độ học vấn giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.16. Phân bố theo dân tộc của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Dân tộc \ Nhóm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Kinh	123	93,9	127	96,9	0,238
Khác	8	6,1	4	3,1	1

Bảng trên cho thấy không có sự khác biệt về dân tộc giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với  $p > 0,05$ .

Bảng trên cho thấy không có sự khác biệt về tôn giáo giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.17. Phân bố theo nghề nghiệp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nghề nghiệp \ Nhóm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		P
	n	%	n	%	
Nông dân	85	64,9	77	58,8	0,310
Công nhân	21	16	10	7,6	0,041
Cán bộ công chức	15	11,5	26	19,8	0,066
Khác	10	7,6	18	13,8	0,116

Bảng trên cho thấy không có sự khác biệt về nghề nghiệp là nông dân và cán bộ công chức giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng. Tuy nhiên, có sự khác biệt về nghề nghiệp là công nhân giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ( $p=0,041$ ).

### 3.1.3.2. Các yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy

\* Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời

**Bảng 3.18. Mối liên quan giữa thâm niên làm việc ngoài trời và UT tế bào đáy**

Thâm niên làm việc ngoài trời	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR	95% CI
<20 năm	40	51	0,62	0,30-1,55
20-29 năm	26	29	0,79	0,33-1,89
30-39 năm	17	15	1	
40-49 năm	22	19	1,02	0,40-2,58
$\geq 50$ năm	26	17	1,35	0,53-3,40



Bảng trên cho thấy có xu hướng mắc UT tế bào đáy gia tăng theo thâm niên tiếp xúc với ánh nắng. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.19. Mối liên quan giữa thời điểm làm việc ngoài trời, sử dụng biện pháp chống nắng và UT tế bào đáy**

Thời gian làm việc ngoài trời	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR	95% CI
<b>Thời gian làm việc ngoài trời</b>				
Từ 10 - 16 giờ	109	82	3,0	<u>1,66-5,28</u>
Trước 10 giờ và sau 16 giờ	22	49	1	
<b>Sử dụng biện pháp chống nắng</b>				
Có	121	123	1	
Không	10	8	1,3	0,49-3,33

Những người làm việc ngoài trời dưới ánh nắng gắt từ 10 giờ -16 giờ có nguy cơ mắc ung thư tế bào đáy gấp 3 lần những người làm việc dưới trời nắng nhẹ trước 10 giờ và sau 16 giờ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với 95% CI: 1,66-5,28. Những người không sử dụng các biện pháp bảo hộ khi tiếp xúc với ánh nắng có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 1,3 lần so với nhóm có sử dụng các biện pháp chống nắng. Nhưng sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với 95% CI: 0,49-3,33.

\* Tiếp xúc với nguồn nhiệt cao

**Bảng 3.20. Mối liên quan giữa tiếp xúc nguồn nhiệt cao, sử dụng bảo hộ lao động và UT tế bào đáy**

<b>Tiếp xúc nguồn nhiệt cao</b>	<b>Nhóm bệnh</b>	<b>Nhóm chứng</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Tiếp xúc với nguồn nhiệt cao</b>				
Đã từng	11	8	1,4	0,55-3,62
Chưa từng	120	123	1	
<b>Tần suất tiếp xúc với nguồn nhiệt cao</b>				
Hàng ngày	9	6	1,5	0,16-13,75
Thỉnh thoảng	2	2	1	
<b>Sử dụng biện pháp bảo vệ</b>				
Có	8	7	1	
Không	3	1	2,6	0,22-31,35

Những người đã từng tiếp xúc với nguồn nhiệt cao, có tần suất tiếp xúc hàng ngày và không sử dụng biện pháp bảo hộ lao động có khả năng mắc UT tế bào đáy cao gấp từ 1,4-2,6 lần so với những người không tiếp xúc với nguồn nhiệt cao, có tần suất tiếp xúc không thường xuyên và có sử dụng biện pháp bảo hộ lao động.

\* Tiếp xúc với hóa chất

**Bảng 3.21. Mối liên quan giữa tiếp xúc hóa chất, sử dụng các biện pháp bảo hộ lao động và UT tế bào đáy**

Tiếp xúc với hóa chất	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR	95% CI
<b>Tiếp xúc với hóa chất</b>				
Đã từng	74	67	1,2	0,76-2,02
Chưa từng	57	64	1	
<b>Sử dụng biện pháp bảo vệ</b>				
Có	66	64	1	
Không	8	3	2,6	0,65-10,18

Những người có tiếp xúc với hóa chất có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao hơn 1,2 lần những người chưa từng tiếp xúc với hóa chất, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với 95% CI: 0,76-2,02. Những người không sử dụng các biện pháp bảo hộ khi tiếp xúc với hóa chất có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 2,6 lần so với nhóm có sử dụng biện pháp bảo hộ. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95% CI: 0,65-10,18.

\* Tiếp xúc với sóng điện từ

**Bảng 3.22. Mối liên quan giữa tiếp xúc sóng điện từ và UT tế bào đáy**

Tiếp xúc với sóng điện từ	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR	95% CI
<b>Tiếp xúc với sóng điện từ</b>				
Đã từng	23	13	1,9	0,93-4,00
Chưa từng	108	118	1	
<b>Tần suất tiếp xúc sóng điện từ</b>				
Không tiếp xúc	108	118	1	
Hàng ngày	22	13	1,9	0,89-3,85
Thỉnh thoảng	1	0	-	-

Những người tiếp xúc với sóng điện từ có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 1,9 lần những người chưa từng tiếp xúc với sóng điện từ. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95% CI: 0,93-4,00. Những người có tần suất tiếp xúc với sóng điện từ hàng ngày có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 1,9 lần so với những người không tiếp xúc. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

\* Tiếp xúc với tia X

**Bảng 3.23. Mối liên quan giữa tiếp xúc tia X và UT tế bào đáy**

Tiếp xúc với tia X	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR	95% CI
Đã từng	121	105	3,0	<u>1,38-6,50</u>
Chưa từng	10	26	1	

Những người tiếp xúc với tia X có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 3 lần so với nhóm chưa từng tiếp xúc với tia X. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95% CI: 1,38-6,50.

\* *Tiếp xúc với thuốc lá/ thuốc lào*

**Bảng 3.24. Mối liên quan giữa hút thuốc lá/thuốc lào và UT tế bào đáy**

Hút thuốc lá/ thuốc lào	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR	95% CI
Có	58	49	1,3	0,81-2,18
Không	73	82	1	

Nhóm có hút thuốc lá/thuốc lào có nguy cơ mắc UTBM tế bào đáy cao gấp 1,3 lần so với nhóm không hút thuốc, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95% CI: 0,81-2,18.

**Bảng 3.25. Liên quan giữa tần suất tiếp xúc khói thuốc và UT tế bào đáy**

Tần suất tiếp xúc với khói thuốc	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	OR	95% CI
Không tiếp xúc	31	37	1	
Thường xuyên	84	72	1,39	0,78-2,46
Không thường xuyên	16	22	0,87	0,39-1,93

Nhóm thường xuyên tiếp xúc với khói thuốc có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp gần 1,4 lần so với nhóm không tiếp xúc thường xuyên (sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy và 95% CI: 0,78-2,46).

**Bảng 3.26. Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ và UT tế bào đáy (phân tích hồi quy đa biến)**

<b>Yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Tuổi (Dưới 60 tuổi/từ 60 tuổi trở lên)	0,9	0,50-1,58
Giới (Nam/ Nữ)	0,5	0,16-1,34
Học vấn (Dưới THPT/ từ THPT trở lên)	0,9	0,46-1,82
Dân tộc (Kinh/ khác)	2,8	0,70- 10,8
Nơi ở (Thành thị/ nông thôn)	1,3	0,60- 2,70
Tôn giáo (Không/ có)	0,86	0,24-3,03
Tiếp xúc với khói thuốc lá (Có/ không)	2,4	0,84-7,09
Làm việc ngoài trời nắng (Có/ không)	4,3	<u>2,01- 9,17</u>
Tiếp xúc nguồn nhiệt cao (Có/ không)	1,1	0,38-3,35
Tiếp xúc hóa chất (Có/ không)	0,85	0,47-1,52
Tiếp xúc sóng điện từ (Có/ không)	3,5	<u>1,44-8,2</u>
Tiếp xúc tia X (Có/ không)	3,2	<u>1,4-7,3</u>

Trên phương trình hồi quy đa biến, những người làm việc ngoài trời nắng, có tiếp xúc sóng điện từ và có tiếp xúc tia X có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp từ 3,2-4,3 lần nhóm không tiếp xúc. Những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

## 3.2. Protein p53 và đột biến gen *TP53* trong UT tế bào đáy

### 3.2.1. Protein p53

#### 3.2.1.1. Mức độ dương tính với p53

**Bảng 3.27. Phân bố tỉ lệ dương tính với p53 bằng hoá mô miễn dịch (n=131)**

<b>Protein p53</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Dương tính	32	24,4
Âm tính	99	75,6
Tổng số	131	100

Tỷ lệ dương tính với protein p53 chiếm 24,4%.

**Bảng 3.28. Phân bố mức độ dương tính p53 bằng hoá mô miễn dịch (n=131)**

<b>Mức độ dương tính</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
4+	5	3,8
3+	5	3,8
2+	3	2,3
1+	19	14,5

Trong số 131 bệnh nhân được làm hoá mô miễn dịch với protein p53, đa số bệnh nhân có dương tính (+) chiếm 14,5%, dương tính (+++++) và (++++) đều chiếm 3,8%.

### 3.2.1.2. Phân bố các thể mô bệnh học với protein p53

**Bảng 3.29. Phân bố các thể mô bệnh học và protein p53 (n=131)**

Protein P53 Thế MBH	P53				Tổng số	
	Dương tính		Âm tính			
	n	%	n	%	n	%
Thế nốt	13	18,6	57	81,4	70	100
Thế vi nốt	11	40,7	16	59,3	27	100
Thế xơ	2	30	4	70	6	100
Dạng tuyến	4	26	11	74	15	100
Sắc tố	2	15,4	11	84,6	13	100

Thế vi nốt dương tính với p53 chiếm 40,6%, thể nốt dương tính với p53 chiếm 18,6%, thể xơ dương tính với p53 chiếm 30%, thể dạng tuyến dương tính với p53 chiếm 26% và thể sắc tố dương tính với p53 là 15,4%.

### 3.2.2. Đột biến gen TP53 trong UT tế bào đáy

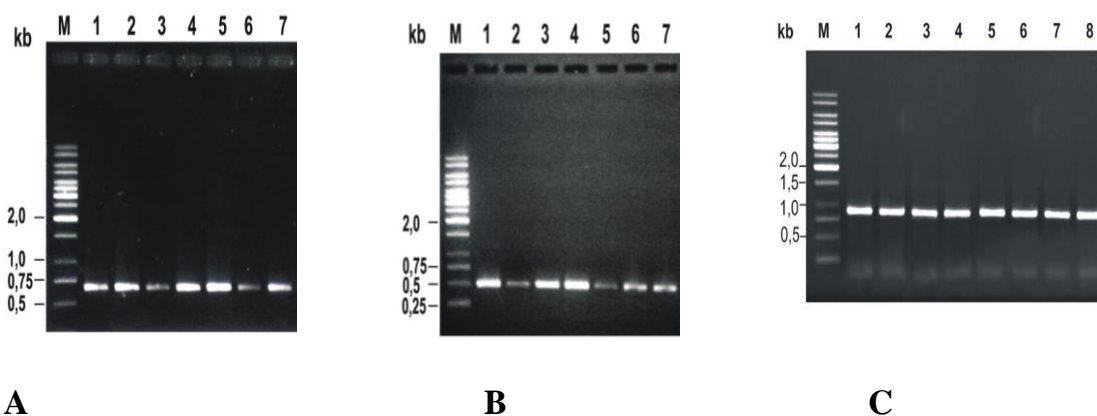
#### 3.2.2.1. Thông tin chung về các mẫu nghiên cứu

Trong số 80 mẫu UT tế bào đáy được giải trình tự gen có 54 mẫu (67,5%) là mẫu bảo quản với paraffin, 26 mẫu tươi (32,5%). Tất cả các mẫu đã tách chiết DNA đủ số và chất lượng cho xét nghiệm phân tử.



### 3.2.2.2. Kết quả phân tích gen TP53

\* PCR các đoạn gen cần nghiên cứu



A: đoạn exon 2-4, kích thước: 611bp; B: đoạn exon 5-6, kích thước 378bp; C: đoạn exon 7-9, kích thước 755bp; M: Marker 1kb, 1-10: các mẫu nghiên cứu.

Hình 3.1. Ảnh điện di sản phẩm PCR của gen mã hóa P53 ở mẫu nghiên cứu

Gen TP53 được giải trình tự cho 3 đoạn: đoạn 1 từ exon 2 - 4, đoạn 2 là 5-6 và đoạn 3 là 7-9. Kết quả điện PCR các đoạn gen để giải trình tự cho cả 80 bệnh nhân đều tốt, đảm bảo cho việc giải trình tự dễ dàng, có độ chính xác. Hình 3.1 cho thấy trên hình ảnh điện di thấy mẫu 3,6 mất đoạn exon 2-4; mẫu 2,5 mất đoạn exon 5-6.

\* Kết quả đột biến gen TP53 ở các mẫu UT tế bào đáy

**Bảng 3.30. Tỷ lệ đột biến gen TP53 ở các mẫu UT tế bào đáy**

Biến đổi gen	n	%
Exon 2-4	18	22,5
Exon 5-6	0	0
Exon 7-9	10	12,5
Không biến đổi	52	65
Tổng	80	100

Kết quả ở bảng trên cho thấy tỷ lệ đột biến là ở exon 2-4 chiếm 22,5% và đột biến ở Exon 7-9 chiếm 12,5%. Đặc biệt, không thấy đột biến ở exon 5-6.

\* *Phân loại đột biến gen TP53*

- *Tỷ lệ các đột biến mất đoạn và đột biến điểm*

**Bảng 3.31. Tỷ lệ đột biến mất đoạn ở gen TP53 và đột biến điểm của UT tế bào đày**

<b>Phân loại đột biến gen TP53</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Mất đoạn gen lớn*	8	5,76
Mất đoạn nhỏ**	9	6,47
Đột biến điểm ***	11	7,91
Tổng số	28	21,14

\*: Các mất đoạn lớn: mất đoạn vài trăm bp (mất đoạn gen exon 2, exon 4, exon 7, exon 9).

\*\* : Các mất đoạn nhỏ: mất vài chục bp - mất đoạn 16bp tại vị trí exon 2 - 4 (Del 16 bp (11261- 11277)).

\*\*\*: Các đột biến điểm: thay thế nucleotide.

Kết quả ở bảng trên cho thấy: với gen TP53, đột biến gặp ở cả 3 dạng, đột biến điểm, đột biến mất đoạn nhỏ và đột biến mất đoạn lớn.

### Hình ảnh mất đoạn nhỏ gen TP53

300                      310                      320                      330                      340                      350  
 CTGGAGGGCTGGGG-----GGCTGGGGGGCTGAGGACCTGGTCCTC  
 .....ACCTGGAGGGCTGGGG.....

1: Gen bệnh - mất đoạn 16bp

2: Gen đối chứng

### Một hình ảnh đột biến điểm tại gen TP53:

Đột biến 11448C/G tại exon 2-4

.....  
 480                      490                      500                      510                      520  
 :AGAA TGCCAGAGGCTGCTCCCCGCGTGGCCCCTGCAACCAGCAGCTCC'  
 .....C.....

Đột biến 11140G/A tại exon 2-4

180                      190                      200                      210  
 AACCCAGCCCCCTAACAGAGACCTGTGGGAAGCGAAAAATT'  
 .....G.....

Đột biến 13493 C/T tại exon 7-9

'                      '                      '                      '  
 200                      210                      220  
 [CTGACCCCTGGGTCCACCTCTTACCGAT  
 .....C.....

Số lượng các đột biến trên một mẫu ung thư

Có mẫu ung thư chỉ có 1 đột biến, có mẫu ung thư có 2 đột biến, thậm chí >3 đột biến.

- Tỷ lệ đột biến xảy ra trên 1 mẫu UT tế bào đáy

**Bảng 3.32. Tỷ lệ các đột biến xảy ra trên 1 mẫu UT tế bào đáy**

Số lượng đột biến	n	%
1 đột biến	5	17,85
2 đột biến	5	17,85
3 đột biến	7	25,0
4 đột biến	8	28,75
5 đột biến	0	0
6 đột biến	2	7,14
7 đột biến	0	0
8 đột biến	1	3,17
Tổng số	28	100

Kết quả ở bảng trên cho thấy số mẫu có 1 đột biến chỉ chiếm 17,85% với các mẫu có đột biến. Số còn lại có từ 2 đột biến trở lên. Với những trường hợp có 2 hoặc hơn 2 đột biến thì các đột biến trên một bệnh nhân có thể là: hoặc đột biến mất đoạn lớn và đột biến điểm; hoặc đột biến mất đoạn nhỏ và đột biến điểm; hoặc  $\geq 2$  đột biến điểm. Đặc biệt có 1 bệnh nhân có đến 8 đột biến, trường hợp này cả 8 đột biến đều là các đột biến điểm.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố nguy cơ

##### 4.1.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân UT tế bào đáy

Cũng như các bệnh ung thư khác, UT tế bào đáy có liên quan đến một số đặc trưng cá nhân như tuổi, giới, nghề nghiệp, chủng tộc, nơi cư trú,... của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân nữ là 51,9%, nhóm tuổi 70-79 chiếm tỷ lệ cao nhất (32,1%) và thấp nhất là độ tuổi dưới 40, chiếm 3,8%. Đa số bệnh nhân sống ở nông thôn (75,6%) và chủ yếu họ là nông dân (64,9%).

Các nghiên cứu ở trong và ngoài nước đều cho thấy nguy cơ của ung thư da nói chung và UT tế bào đáy nói riêng đều liên quan đến tuổi tác. Người lớn tuổi thường dễ bị mắc ung thư da hơn người trẻ tuổi và có khoảng 90% UT tế bào đáy xuất hiện ở lứa tuổi 50 và cao hơn [7],[27],[57]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi hay mắc bệnh nhất là từ 50 tuổi trở lên và cao nhất ở lứa tuổi 70-79. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác ở các quốc gia khác trên thế giới [22],[24],[25],[27]. Điều này cho thấy tuổi đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành và phát triển UT tế bào đáy. Các nghiên cứu đều cho thấy UT tế bào đáy thường có liên quan tới tiếp xúc với ánh sáng mặt trời thường xuyên và kéo dài. Giống như các yếu tố phơi nhiễm khác, yếu tố tiếp xúc với ánh nắng mặt trời phụ thuộc vào 2 yếu tố, đó là cường độ tiếp xúc (ánh nắng gắt khoảng từ 10 giờ đến 16 giờ) và thời gian tiếp xúc. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân đến khám trong nghiên cứu chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác ở châu Á [11],[27],[64] nhưng cao hơn so với người

da trắng [5],[18],[21],[33]. Điều này hoàn toàn là hợp lý, người da trắng thường sống ở các nước phát triển có trình độ hiểu biết về bệnh hơn, do vậy có điều kiện và khả năng dự phòng chống nắng, nóng tốt hơn. Mặt khác, những người da trắng thường sống ở những nước phát triển do vậy họ có khả năng tiếp cận với cơ sở y tế tốt hơn, có khả năng phát hiện sớm ung thư da hơn, có các biện pháp điều trị tốt hơn và do vậy tỷ lệ hiện mắc ung thư da cũng giảm xuống.

Các nghiên cứu về UT tế bào đáy ở châu Âu, Mỹ và Úc đều cho thấy bệnh gặp nhiều ở nam hơn so với nữ [7],[56]. Trong khi đó, các nghiên cứu ở châu Á cho thấy có sự chênh lệch không nhiều giữa nam và nữ [27],[89]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh ở nữ và nam gần tương đương nhau (1,1/1). Khác biệt về tỷ lệ giới tính có thể do sự khác nhau về màu da cũng như lối sống, khí hậu và thời gian làm việc ngoài trời. Theo các tác giả thì nam giới bị bệnh nhiều hơn nữ là do nam giới phải làm những công việc ở ngoài trời nắng (như câu cá, trồng trọt). Trong khi đó, nữ giới thường làm các công việc ở trong nhà. Còn ở châu Á, có lẽ do phụ nữ làm các công việc ở ngoài trời nắng nhiều nên tỷ lệ mắc bệnh ở nữ nhiều hơn nam. Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Hoàng Anh Tuấn khi nghiên cứu UT tế bào đáy vùng mi mắt thì tỷ lệ nữ/nam là 1,1 [11].

Việc sinh sống ở nông thôn hay thành thị được xem xét như một yếu tố nguy cơ đối với ung thư da. Ngoài bị ảnh hưởng trực tiếp từ các yếu tố như tuổi, tôn giáo,... nó còn bị ảnh hưởng bởi một yếu tố gián tiếp như môi trường sống. Môi trường sống của bệnh nhân ung thư da ở nông thôn thường bị ảnh hưởng bởi một số hóa chất có lợi cho việc phát triển ung thư nói chung và ung thư da nói riêng như các hóa chất bảo vệ thực vật, các hóa chất trong chăn

nuôi. Trong khi đó những phụ nữ sống ở thành thị ít bị ảnh hưởng bởi các hóa chất nông nghiệp nhưng lại bị ảnh hưởng bởi các yếu tố phóng xạ. Một môi trường sống được coi là ô nhiễm hơn do số lượng chất thải công nghiệp của các nhà máy và xe cộ nhiều hơn [50].

Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân mắc ung thư da có trình độ học vấn tiểu học chiếm số lượng cao nhất. Trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu ảnh hưởng nhiều đến kiến thức, thái độ và thực hành về phòng chống bệnh ung thư da. Nhóm đối tượng mắc ung thư da có trình độ đại học trở lên chiếm số lượng ít nhất. Điều này cũng được giải thích do những người này có kiến thức, hiểu biết về bệnh, đặc biệt là hiểu biết về yếu tố nguy cơ của bệnh, từ đó họ sẽ có thái độ và có các biện pháp phòng chống bệnh đúng. Thực tế cho thấy những người mắc ung thư da chủ yếu là những có trình độ học vấn thấp, họ có kiến thức và thực hành về phòng chống ung thư da rất hạn chế. Họ thường xuyên có các vấn đề sức khỏe liên quan tới bệnh tật chủ yếu do môi trường sống đem lại.

Những người thường xuyên tiếp xúc với các nguy cơ mắc ung thư cao trong các nhóm nghề nghiệp là công nhân, nông dân. Họ phải tiếp xúc với các hóa chất độc hại như các hóa chất nông nghiệp: thuốc diệt cỏ, thuốc trừ sâu, nấm... hay các hóa chất công nghiệp: acid, asen,... nên có tỷ lệ mắc ung thư da cao hơn các nhóm nghề nghiệp khác. Thời gian tiếp xúc với hóa chất độc hại càng lâu nguy cơ mắc ung thư da càng cao. Nghiên cứu về nghề nghiệp dựa trên dữ liệu của các bệnh nhân mắc ung thư da điều trị tại Bệnh viện Trung Ương Huế, Nguyễn Hồng Lợi cho thấy 87,5% bệnh nhân làm các công việc tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời hoặc các hóa chất độc hại và 70,8% bệnh nhân ở vùng nông thôn và vùng duyên hải [31]. Tuy nhiên, tác giả không xác định mức độ và thời gian tiếp xúc của bệnh nhân đối với các

tác nhân gây ung thư da. Trên thực tế, việc xác định này là rất khó vì nhiều bệnh nhân không nhớ tiền sử tiếp xúc, thậm chí còn không hiểu được nghề nghiệp của mình. Họ có kiến thức phòng chống tác hại của hóa chất rất hạn chế, các biện pháp bảo hộ thường xuyên bị coi nhẹ. Nguyên nhân là do hầu hết không hiểu rõ được tác hại trực tiếp và hậu quả lâu dài mà hóa chất độc hại mang lại đối với cơ thể người.

Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy có mối liên quan giữa phong tục tập quán và UT tế bào đáy. Đó là thói quen phơi nắng của người dân ở các quốc gia châu Âu và châu Úc. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc ung thư da còn liên quan đến thời điểm phơi nắng trong ngày và thời gian phơi nắng tích lũy [85]. Các chủng tộc người khác nhau có sự lắng đọng melanin trong da khác nhau. Đối với người da trắng, melanin tập trung chủ yếu ở lớp đáy của thượng bì. Ở các chủng tộc da màu, ngoài tập trung ở lớp đáy, melanin có thể thấy ở cả các lớp trên của thượng bì. Lượng melanin trong thượng bì giải thích sự khác nhau về màu da của các chủng tộc người (đen, nâu, vàng hoặc trắng). Melanin được sản xuất trong tế bào hắc tố (có ở lớp đáy của thượng bì) từ acid amin tyrosin thông qua enzym tyrosinase. UT tế bào đáy có thể gặp ở cả người da trắng và cả người da đen, nhưng thường gặp hơn ở người da trắng. Điều này có thể giải thích, do người da trắng sản xuất ít melanin hơn những người sẫm màu. Mặt khác, dưới tác dụng của ánh sáng, tia cực tím sẽ kích thích sản xuất melanin dưới dạng melanin hoà tan (pheomelanin) và nó không những bao quanh các tế bào ở biểu bì mà còn di chuyển lên bề mặt da và hậu quả dẫn đến bỏng nắng [32]. Trong khi đó, những người da sẫm màu có khả năng sản xuất nhiều melanin kể cả khi không có tác động của ánh sáng tia cực tím và melanin ở những người da sẫm màu ở dạng eumelanin có hiệu quả hơn trong việc ngăn chặn tia UV. Mặt khác, melanin ở những người da trắng chỉ được



sản xuất khi có mặt của tia UV mà lúc đó tia UV đã xâm nhập sâu vào phần dưới của lớp biểu bì và gây tổn thương da. Chính vì vậy, những người có tóc màu vàng hay đỏ, mắt màu xanh, da dễ bị bỏng nắng hoặc tàn nhang khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời (nhóm I và II theo phân loại của Fitzpatrick) hoặc có tiền sử tiếp xúc với ánh sáng mặt trời có tỷ lệ ung thư da không phải hắc tố cao nhất [33]. Một nghiên cứu đa trung tâm ở miền nam châu Âu cho thấy những người có da dễ bị bỏng nắng và không bao giờ bị rám hoặc những người có tiền sử bỏng nắng khi trẻ được cảnh báo có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao [44]. Trong khi đó những người châu Phi (nhóm da VI theo phân loại của Fitzpatrick) và người châu Á (nhóm IV, V theo phân loại của Fitzpatrick) thì tỷ lệ bị bệnh thấp hơn [45],[93]. Điều đó cho thấy, melanin, sắc tố làm cho da sẫm màu có thể bảo vệ da chống lại ung thư da. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ người châu Phi bị bệnh bạch tạng có tỷ lệ UT tế bào đáy tương đương với người da trắng, điều này càng củng cố thêm vai trò của melanin có khả năng bảo vệ da chống lại ung thư [93]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành trên người Việt Nam nên không cung cấp được các bằng chứng về chủng tộc. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân là người Kinh. Điều này có thể giải thích được là người dân tộc thiểu số khó tiếp cận hơn với các dịch vụ chẩn đoán và điều trị ung thư và chính vì vậy họ không được chẩn đoán hoặc khi tử vong không được xác định là UT tế bào đáy. Các nghiên cứu ghi nhận ung thư nói chung cũng như ung thư da nói riêng được Bệnh viện K thực hiện với sự giúp đỡ của Viện nghiên cứu ung thư quốc tế và TCYTTG cho thấy còn sót nhiều trường hợp không được chẩn đoán do những người dân sống ở vùng sâu, vùng xa, người dân tộc thiểu số không tiếp cận được với các cơ sở y tế có khả năng chẩn đoán ung thư, do vậy nhiều bệnh nhân bị tử vong tại nhà không được chẩn đoán [28].

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

### **4.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng**

UT tế bào đáy thường tiến triển chậm và xâm lấn tại chỗ nên người bệnh thường đến khám muộn. Theo một nghiên cứu tại Singapore, thời gian mắc bệnh trung bình là 41,5 tháng [94]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình cho đến khi đến khám là 4,5 năm. Số bệnh nhân UT tế bào đáy đến khám và điều trị sớm trong vòng 1 năm rất thấp (8,4%), chủ yếu bệnh nhân đến khám muộn sau 1-3 năm (53,4%). Đặc biệt là tỷ lệ bệnh nhân đến khám muộn sau 10 năm còn khá cao (17,6%). Sở dĩ người da trắng đến khám sớm có thể do ý thức phòng bệnh cao hơn, khi xuất hiện những thay đổi nhỏ trên da là họ đã đến khám, chính vì vậy mà họ được phát hiện bệnh và điều trị rất sớm. Những bệnh nhân của chúng tôi còn hạn chế hiểu biết về bệnh nên thường đến khám muộn hoặc đến khám ở những cơ sở y tế không có đủ điều kiện để chẩn đoán bệnh nên điều trị không đúng, vì vậy thời gian bị bệnh thường kéo dài. Mặt khác, trong ung thư da, các triệu chứng ở giai đoạn sớm thường là nghèo nàn, diễn biến âm thầm, ít được để ý, đặc biệt là những người có trình độ hiểu biết thấp, ít có khả năng tiếp cận đến các cơ sở y tế. Một số nghiên cứu tổng quan ở trong và ngoài nước cho thấy thời gian phát hiện bệnh ung thư da thường là lâu hơn so với các bệnh ung thư khác có tiến triển rầm rộ và diễn biến nhanh hơn [31],[65].

Hình thái lâm sàng hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là nốt loét (45,8%) và nốt rắn chắc (42%). Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác ở Việt Nam và trên thế giới. Các tác giả này cho rằng hình thái nốt loét là hình thái hay gặp nhất [10],[11],[64],[89]. Để giải thích hiện tượng loét hay gặp trong UT tế bào đáy, Nouri cho rằng do

hoại tử riêng lẻ các tế bào cũng như hoại tử thành đám là nguyên nhân gây ra hình thái loét trên lâm sàng [63]. Chính đặc điểm lâm sàng loét là phổ biến trong ung thư da nên các thầy thuốc không thuộc chuyên khoa ung thư và da liễu rất dễ nhầm với các bệnh nhiễm trùng khác.

Ngoài ra chúng tôi còn gặp một số hình thái như mảng cứng, mảng thâm nhiễm và sùi. Sự xuất hiện các hình thái không điển hình này có thể do các bệnh nhân đến khám và điều trị muộn nên thương tổn phát triển lan rộng, thâm nhiễm và sùi lên do phản ứng tại chỗ lâu ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp hình thái xơ nào, có thể do ung thư dạng này thường không biểu hiện triệu chứng gì nên người bệnh thường chủ quan không đi khám. Với những triệu chứng như mảng cứng hoặc thâm nhiễm hoặc sùi thì việc chẩn đoán ung thư da dễ dàng hơn nhưng thường ở những giai đoạn muộn, có thể đã có xâm lấn hoặc di căn xa.

Nghiên cứu về hình dạng tổn thương, chúng tôi nhận thấy dạng tổn thương hình tròn chiếm tỷ lệ cao nhất (51,9%), tiếp theo là hình bầu dục (25,2%) và hình bán đồ chiếm tỷ lệ thấp nhất (22,9%). Tỷ lệ bệnh nhân có ranh giới tổn thương rõ chiếm tỷ lệ 96,9%.

Ở những người da trắng (da thuộc nhóm I, II theo phân loại của Fitzpatrick), hình thái tăng sắc tố ở khối u rất thấp, chỉ chiếm khoảng 6% các trường hợp UT tế bào đáy [63]. Nhưng ở người châu Á (da thuộc nhóm IV, V theo phân loại của Fitzpatrick) thì hình thái này chiếm tỷ lệ rất cao. Theo nghiên cứu ở Nhật bản thì sự xuất hiện sắc tố ở thương tổn u chiếm khoảng 75% các trường hợp UT tế bào đáy [64], ở Hàn quốc là 55% [66]. Điều này cho thấy tăng sắc tố ở thương tổn u là dấu hiệu đặc trưng thường gặp ở người châu Á, và đây cũng chính là sự khác biệt về màu da của người da trắng và

người châu Á. Cũng theo Kikuchi, hình thái tăng sắc tố có thể coi là một trong những tiêu chuẩn để chẩn đoán UT tế bào đáy ở Nhật Bản [64]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân tăng sắc tố chiếm tỷ lệ 42%. Kết quả này thấp hơn so với các kết quả nghiên cứu trên có thể do tiêu chuẩn đánh giá của các nghiên cứu khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi trên bề mặt khối u xuất hiện sắc tố màu đen thì chúng tôi đánh giá là có hiện tượng tăng sắc tố. Còn trong nghiên cứu của Kikuchi thì ngoài những khối u xuất hiện sắc tố màu đen tác giả còn chọn những trường hợp bề mặt khối u có màu nâu cũng được đánh giá là tăng sắc tố. Trên lâm sàng, thể sắc tố thường bị chẩn đoán nhầm là u hắc tố ác tính vì khối u chứa nhiều hắc tố nên có màu nâu đen. Tuy nhiên, có thể phân biệt với u hắc tố đó là UT tế bào đáy thường có sắc tố kiểu lốm đốm vì sắc tố thường ở gần bề mặt, ngược lại u hắc tố ác tính thường có màu rất đen.

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đến khám khá muộn, tổn thương đã loét nên các triệu chứng giãn mạch quanh thương tổn và hạt ngọc ung thư chiếm tỷ lệ không cao. Số bệnh nhân có giãn mạch ở trên bề mặt tổn thương chiếm tỷ lệ 19,1% và hạt ngọc ung thư là 39,7%. Giãn mạch và tăng sinh mạch máu là hiện tượng thường gặp trong ung thư nói chung và UT tế bào đáy nói riêng, một khối u sẽ không phát triển được nếu như không có sự tăng sinh mạch máu và sự tăng sinh này chịu tác động của yếu tố tăng sinh nội mạch mạch máu. Nghiên cứu mới đây ở châu Âu lại cho thấy tỷ lệ giãn mạch quanh tổn thương lên đến 80,8% các trường hợp UT tế bào đáy. Có hai hình thái giãn mạch thường gặp nhất trong UT tế bào đáy là giãn mạch hình cành cây và giãn các đoạn mạch ngắn [95]. Sở dĩ hình thái này gặp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu trên là do việc khám thương tổn u bằng mắt thường nên không quan sát được hết những trường

hợp có giãn mạch. Trong khi đó, Suppa và CS đã sử dụng dermoscopy là dụng cụ có khả năng phóng đại cao nên dễ phát hiện các hiện tượng giãn mạch mà mắt thường không nhìn thấy được [95]. Hiện nay, ở các nước phát triển, dermoscopy được sử dụng rộng rãi để phát hiện sớm các khối u ở da đặc biệt là ung thư hắc tố.

Nghiên cứu về số lượng tổn thương, chúng tôi nhận thấy đa số các bệnh nhân UT tế bào đáy có 1 thương tổn duy nhất (93,9%). Tuy nhiên cũng có trường hợp có từ 2 tổn thương trở lên, thậm chí có bệnh nhân có tới 6 tổn thương ung thư (0,8%). Theo Rajpar, có khoảng 10% bệnh nhân có từ 2 tổn thương trở lên, do đó cần phải khám toàn bộ các vùng da để tránh bỏ sót tổn thương [55].

Về vị trí tổn thương theo vị trí giải phẫu, các nghiên cứu trên thế giới cho thấy UT tế bào đáy có thể gặp ở các vị trí khác nhau của cơ thể như âm hộ, bìu, lòng bàn tay, bàn chân, giường móng tay, chân, hoặc xuất hiện ở các vết loét mạn tính, sẹo bỏng, vết xăm nhưng không bao giờ gặp ở vùng niêm mạc. Một nghiên cứu ở Lithuania cho thấy ngoài vị trí ở đầu - mặt - cổ thì tỷ lệ vị trí tổn thương ở chân của nữ cao hơn so với nam giới. Điều này có thể được giải thích là do thói quen ăn mặc ở phụ nữ thường mặc váy nên vùng chân luôn tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, trong khi đó nam giới thường đi giày và mặc quần dài nên vùng chân không tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời [18].

Vị trí thường gặp nhất của UT tế bào đáy là vùng đầu - mặt - cổ. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, hầu hết vị trí tổn thương của UTBM tế bào đáy gặp ở vùng đầu - mặt (95,8%). Vị trí ở mặt hay gặp nhất là vùng má (23%), vùng mũi (22,3%) và vùng mi mắt - quanh mi mắt (12,9%). Kết quả

này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Kikuchi và Chen [64],[65], các tác giả này đều cho rằng vùng má, mũi và mi mắt hay xuất hiện UT tế bào đáy. Việc xác định vị trí của khối u có vai trò đặc biệt quan trọng giúp cho việc lập kế hoạch điều trị. Các nghiên cứu đều cho thấy vị trí khối u thuộc "vùng chữ H" ở mặt (quanh mắt, lông mày, mũi, rãnh mũi má, quanh miệng, trước và sau tai) là những vị trí có nguy cơ tái phát sau điều trị cao nhất [55],[96].

Hiện nay vẫn chưa có giải thích chính xác là tại sao UT tế bào đáy lại hay gặp ở vùng mũi. Tuy nhiên, Kikuchi cho rằng UT tế bào đáy gặp nhiều ở mũi vì vùng này là nhô ra nên tiếp xúc với ánh sáng mặt trời nhiều nhất [64]. Một vị trí khác mà các nghiên cứu cho thấy có nguy cơ tái phát sau điều trị cao nhất ở vùng mặt đó là vùng trước và sau tai. Theo Mulvaney và CS thì có sự liên quan giữa biểu hiện lâm sàng của khối u ở vùng tai với các thể mô bệnh học ác tính, đặc biệt là khi điều trị bằng phẫu thuật Mohs thì số lớp cắt ở vùng tai thường nhiều hơn so với vùng da khác ở mặt [97].

Kích thước khối u cũng đóng vai trò quan trọng trong tái phát bệnh. Các khối u có đường kính  $> 2\text{cm}$  được cho là có khả năng tái phát sau điều trị cao hơn so với các khối u có kích thước nhỏ hơn. Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thường đến khám muộn hoặc tự điều trị nên khi đến khám tổn thương đã lan rộng. Kích thước tổn thương từ 1 - 2cm chiếm 44,3%, kích thước  $> 2\text{cm}$  chiếm đến 40,5%, và kích thước  $< 1\text{cm}$  chiếm tỷ lệ thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác so với kết quả nghiên cứu của Hoàng Anh Tuấn [11]. Theo tác giả này, bệnh nhân có khối u có kích thước  $\leq 1\text{cm}$  gặp nhiều nhất (41,3%). Sự khác biệt này có thể do tác giả nghiên cứu UT tế bào đáy giới hạn ở vùng mi mắt. Các khối u ở vùng mi mắt ảnh hưởng đến khả năng nhìn của bệnh nhân nên họ đến khám sớm hơn. Một số ít trường hợp (6,9%) khi đến khám tổn thương đã xâm lấn sâu vào tổ chức xung quanh như

mắt, mũi, tai,... Điều này cho thấy hiểu biết của người bệnh về UT tế bào đáy còn hạn chế. Mặt khác ngay cả ở tuyến tỉnh kinh nghiệm của cán bộ y tế về ung thư da nói chung và UT tế bào đáy nói riêng còn kém, thiếu trang thiết bị, các khoa giải phẫu bệnh không chuyên sâu về các bệnh da. Vì vậy, nhiều bệnh nhân không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời.

#### 4.1.2.2. Đặc điểm mô bệnh học

Những năm về trước, việc nghiên cứu về mô bệnh học UT tế bào đáy mới chỉ dừng ở chẩn đoán loại ung thư da mà chưa đi sâu vào từng thể lâm sàng của bệnh. Do đó, trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 131 bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ năm 2012-2013 với 145 khối u và đánh giá theo cách phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới (2006). Việc chẩn đoán và phân thể mô bệnh học của UT tế bào đáy là hết sức cần thiết nhằm giúp chẩn đoán xác định, lập kế hoạch điều trị và tiên lượng bệnh.

Kết quả nghiên cứu mô bệnh học của chúng tôi cho thấy:

\* Thể nốt: chiếm 53,1% các trường hợp UT tế bào đáy. Các nghiên cứu khác đều cho thấy thể nốt là thể gặp nhiều nhất và dao động theo từng vùng khác nhau, từ trên 40% đến gần 90%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về thể nốt cũng tương đương với kết quả nghiên cứu khác ở các nước châu Á như Trung quốc 53,9% [27], Nhật Bản 54% [64], Hàn Quốc 60,3% [66] và Singapore 40% [94] nhưng thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Chen và CS tại Đài loan [65]. Theo tác giả này, thể nốt chiếm tới 86,5%. Trong khi đó, theo nghiên cứu tại Úc thì tỷ lệ UT tế bào đáy thể nốt là 48,1% [57], còn tại Anh thì tỷ lệ này cũng cao (78,7%) [7]. Sở dĩ tỷ lệ thể nốt ở các nghiên cứu trên khác nhau có thể do trên một bệnh nhân có nhiều hơn một thể mô bệnh học

nên đánh giá kết quả phụ thuộc vào sự chú quan của người đọc. Đây có thể là lý do góp phần làm thay đổi tỷ lệ các thể mô bệnh học của các nghiên cứu. Theo Cohen thì có khoảng 40% các trường hợp UT tế bào đáy có phối hợp đặc điểm của các thể khác nhau, vì vậy nhiều trường hợp không được định thể một cách chính xác nếu chỉ sinh thiết một phần u [98]. Mặt khác, sự khác nhau về tỷ lệ của các thể trong UT tế bào đáy có thể là do sự khác nhau về tiêu chuẩn và ngưỡng để phân loại [99].

Một đặc điểm mô bệnh học thường gặp trong UT tế bào đáy là có một số thể phối hợp với các thể khác. Theo nhiều nghiên cứu tỷ lệ này giao động từ 11-39% [98],[99],[100]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 77 trường hợp thể nốt có 11,7% trường hợp phối hợp với đặc điểm của các thể khác như thể vi nốt 5,2%, thể xơ 2,6%, thể dạng tuyến 2,6% và thể nông 1,3%. Các nghiên cứu đều cho thấy, các trường hợp có mô bệnh học hỗn hợp đều gặp ở vùng đầu-mặt-cổ đặc biệt là ở vùng mũi, sau đó đến vùng tai, má và da đầu. UT tế bào đáy ở vùng mũi (bao gồm cả tiên phát và tái phát) hay tái phát sau điều trị có thể do vùng đó có mô bệnh học hỗn hợp [98].

\* Thể vi nốt: là thể chiếm tỷ lệ khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi (20,6%). Đây là thể khó điều trị hơn rất nhiều so với thể nốt vì khả năng tái phát cao. Các nghiên cứu đã cho thấy thể vi nốt thường xâm nhập một cách kín đáo và sâu hơn so với thể nốt, do đó khó phát hiện ranh giới của nó [63],[70]. Đây có thể là lý do khi phẫu thuật khó lấy hết khối u và tỷ lệ tái phát cao hơn so với thể nốt. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Betti và CS thể vi nốt chiếm 1,6% các trường hợp UT tế bào đáy. Sự khác nhau này có thể do tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau [101]. Thể này được mô tả chủ yếu dựa vào mô bệnh học, còn trên lâm sàng triệu chứng thường nghèo nàn. Tỷ lệ thể này theo



nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả của các tác giả khác (7,8% và 3,7%) [27],[57]. Khả năng xâm lấn ở vùng mặt và quanh tai của thể vi nốt là rất cao với 77,3% ở mức III và 18,2% ở mức IV theo mức độ Clark sửa đổi [101]. Rất tiếc là trong nghiên cứu này chúng tôi chưa đánh giá được mức độ xâm lấn của các thể ác tính theo phân loại này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 30 trường hợp UT tế bào đáy thể vi nốt thì có 6,7% các trường hợp phối hợp với thể xơ và 6,7% phối hợp với thể dạng tuyến.

\* Thể xơ: trong nghiên cứu của chúng tôi thể xơ chiếm tỷ lệ rất thấp (4,1%) và gặp chủ yếu ở vùng mũi và trán. Thể này có đặc điểm gần giống với thể xâm nhập nên rất khó phân biệt. Một số tác giả thường ghép 2 thể này với nhau [27]. Theo Crowson thì thể này xâm lấn sâu và dễ tái phát [39].

\* Thể đáy - vảy: Chúng tôi gặp 1 bệnh nhân thể đáy- vảy chiếm 0,7% các trường hợp UTBM tế bào đáy. Bệnh nhân này có tiền sử làm nghề đúc nhôm, xuất hiện đa khối u ở vùng cẳng tay và ngực, là vùng da tiếp xúc với nguồn nhiệt cao và có thể đây là một trong những nguyên nhân gây nên ung thư tế bào đáy. Các nghiên cứu đưa ra các tỷ lệ của thể này là khác nhau và dao động trong khoảng 0,4 - 12% [73],[74]. Hiện nay vẫn còn tranh cãi thể này là dạng của UT tế bào vảy hay là có sự chồng lấp của 2 loại UT tế bào đáy và UT tế bào vảy. Thuật ngữ “đáy - vảy” được sử dụng để xác định tổn thương mang cả hai nét đặc trưng về mô bệnh học của UT tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy và có cùng chung vùng chuyển tiếp. Thể này có nguy cơ di căn cao hơn rất nhiều so với UT tế bào đáy và UT tế bào vảy đơn thuần. Cần sinh thiết hạch vùng lân cận đối với thể đáy - vảy có nguy cơ cao như kích thước lớn hơn 2 cm, xâm lấn dây thần kinh và hạch bạch huyết.

\* Thể dạng tuyến: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thể dạng tuyến chiếm

10,3% các trường hợp UT tế bào đáy. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Zhang và CS [102]. Theo tác giả này thể dạng tuyến chiếm 11,5% nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Kikuchi, Chen và Cho [64],[65],[66].

\* Thể sắc tố: Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể sắc tố là 11,1% . Kết quả này cao hơn các nghiên cứu ở châu Âu [7],[57] nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Kikuchi (69,1%) [64]. Theo tác giả này thì hiện tượng tăng sắc tố là do hạt melanin lắng đọng trong khối u và đây là dấu hiệu lâm sàng đặc trưng của UT tế bào đáy ở người châu Á và là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán UT tế bào đáy ở Nhật Bản. Cũng trong nghiên cứu của chúng tôi, tăng sắc tố thường xuất hiện ở 2 thể là thể nốt và thể dạng tuyến và ít gặp ở các thể khác.

Đặc biệt trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp trường hợp thể nông đơn thuần nào. Trong khi đó, các nghiên cứu ở châu Âu và châu Á thì thể nông là thể thường gặp thứ 2 sau thể nốt. Theo Scrivener và CS thì nguyên nhân hình thành UT tế bào đáy thể nông là do tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời với cường độ mạnh (tắm nắng), trong khi đó nguyên nhân gây nên UT tế bào đáy thể nốt là do tiếp xúc mạn tính kéo dài với ánh sáng mặt trời (làm việc ngoài trời nắng). Chính sự khác nhau về nguyên nhân này có thể giải thích tại sao thể nông thường gặp ở thân mình và thể nốt thường gặp ở vùng đầu mặt cổ [7]. Kaur và CS cũng đưa ra giả thuyết về sự phát triển từng bước một của UT tế bào đáy và cho rằng thể nông có thể phát triển thành thể nốt và thể xâm nhập [99]. Chính các giả thuyết này đã giải thích vì sao trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp thể nông nào, có thể là

do bệnh nhân của chúng tôi thường đến muộn nên lúc đầu khởi phát là thể nông nhưng sau đó phát triển thành các thể khác của UT tế bào đáy.

**Bảng 4.1. Thể mô bệnh học của một số nghiên cứu**

Thể MBH	Người châu Á					Người da trắng	
	Tan [94]	Cho [66]	Kikuchi [64]	Chen [65]	Chúng tôi	Raasch [57]	Miller [103]
Nốt	40	60,3	54	86,5	<b>53,1</b>	48,1	50-54
Nông	8	11,5	14,4	7,8	–	26,2	9-11
Dạng tuyến	2	5,1	6,6	3,1	<b>10,3</b>	–	1-7
Xơ	16	9		0,5	<b>4,1</b>	14,2	2
Đáy-vảy	–	1,3	12,3	–	<b>0,7</b>	–	1
Vi nốt	6	–		–	<b>20,7</b>	7,4	–
Tuyến bã	–	2,6		0,5	–	30,6	6
Sừng hoá	–	1,3		1,6	–		
Nang	–	7,7	4,4	–			
Sắc tố	–	–	69,1	–	<b>11,1</b>	–	–

Khi nghiên cứu mối liên quan giữa thể mô bệnh học với tuổi và giới, chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình ở cả nam và nữ của các bệnh nhân UT tế bào đáy thể nốt là  $66 \pm 12,3$ ; thể vi nốt là  $63,9 \pm 15,1$ ; thể dạng tuyến là  $63,0 \pm 16,5$  và thể xơ là  $75,5 \pm 12,9$ . Tuổi trung bình thể dạng tuyến ở nam giới ( $48,8 \pm 18,9$ ) thấp hơn so với thể nốt ( $65,8 \pm 10,2$ ), thể vi nốt ( $63,6 \pm 14,0$ ), thể xơ ( $70,0 \pm 21,2$ ) và thể sắc tố ( $64,5 \pm 11,1$ ). Trong khi đó, tuổi trung bình của thể dạng tuyến ở nữ giới ( $68,3 \pm 12,7$ ) cao hơn nam giới ( $48,8 \pm 18,9$ ) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuổi trung bình của bệnh nhân thể xơ

ở vùng đầu mặt cổ ( $79,6 \pm 9,9$ ) cao hơn so với các thể khác có cùng vị trí ở vùng đầu mặt cổ, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Vị trí đầu-mặt-cổ là vị trí thường gặp nhất của thể nốt (97,1%), thể vi nốt (96,2%), thể xơ (83,3%), thể dạng tuyến (100%) và thể sắc tố (100%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể nốt và thể vi nốt ở nam và nữ gần tương đương với nhau. Trong khi đó, thể dạng tuyến thì lại gặp ở nữ nhiều hơn nam (73,4% và 26,6%). Tuy nhiên khi phân tích mối liên quan giữa các thể mô bệnh học với giới thì thấy sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Chang và CS về UT tế bào đáy ở người Trung Quốc lại cho thấy thể nốt và vi nốt gặp ở nam nhiều hơn nữ và tác giả này cho rằng không có mối liên quan giữa giới tính và thể mô bệnh học [27].

#### ***4.1.3. Một số yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy***

##### ***4.1.3.1. So sánh đặc điểm của nhóm bệnh và nhóm chứng***

Kết quả nghiên cứu trong luận án này cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính, tuổi, tình trạng hôn nhân, trình độ học vấn, dân tộc, tôn giáo, nghề nghiệp và nơi cư trú giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng. Điều này là rất tốt để so sánh về yếu tố nguy cơ giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng, giảm tối đa được các yếu tố nhiễu xen vào mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh. Để tránh được các yếu tố nhiễu trong nghiên cứu bệnh-chứng thông thường có 3 cách: (1) hạn chế tiêu chuẩn cho đối tượng nghiên cứu tức là làm đồng nhất hoá các yếu tố đặc trưng cá nhân (không có sự khác biệt) giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng; (2) ghép cặp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng và (3) phân tích đa biến [104]. Ngô Văn Toàn và cộng sự đã nghiên cứu về mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh của viêm phế quản mạn tính (tiếp xúc với khói thuốc lá) và mối liên quan giữa

một số yếu tố nguy cơ và ung thư cổ tử cung. Trong các nghiên cứu này tác giả đã sử dụng cả 3 phương pháp trên trong quá trình thiết kế nghiên cứu và phân tích số liệu [105].

Mặc dù trong nghiên cứu này sự khác biệt về các yếu tố cá nhân và UT tế bào đáy là không rõ nhưng các nghiên cứu khác trên thế giới cũng chỉ ra rằng các chủng tộc người khác nhau có nguy cơ mắc UT tế bào đáy khác nhau. Da bị tổn thương khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời còn phụ thuộc vào màu sắc da. Trên lâm sàng, mức độ tổn thương da do ánh sáng mặt trời phụ thuộc vào độ dày thượng bì hoặc số lượng tế bào hắc tố. Dưới tác dụng của tia cực tím ánh sáng mặt trời, gây ra hiện tượng cháy nắng sau vài giờ phơi nắng. Ánh sáng mặt trời cũng kích thích các tế bào hắc tố tăng sản xuất melanin, kích thích các tế bào sừng tăng sinh gây hiện tượng tăng sắc tố và dày sừng ở thượng bì. Hiện tượng tăng sắc tố sẽ làm giảm sự xâm nhập của các photon của tia UV vào các lớp dưới của thượng bì. Nghiên cứu của Matsuoka và CS [106] cho thấy UVB kích thích sự tổng hợp vitamin D3 ở người châu Á và người da đen giảm hơn so với người da trắng. Tác giả này cho rằng việc giảm tiếp xúc với tia UV có thể làm giảm tỷ lệ biến đổi ác tính ở da.

Tương tự, nguy cơ của ung thư da nói chung và UT tế bào đáy nói riêng đều liên quan đến tuổi. Người lớn tuổi thường dễ bị mắc ung thư da hơn người trẻ tuổi. Tỷ lệ UT tế bào đáy gia tăng theo tuổi, có khoảng 90% xuất hiện ở tuổi 50 và cao hơn. Tỷ lệ UT tế bào đáy ở nam giới cao hơn nữ giới từ 1,1-1,9 lần. Tuy nhiên, ở tuổi dưới 50 thì tỷ lệ UT tế bào đáy ở nữ giới lại nhỉnh hơn so với nam giới [107]. Một nghiên cứu ở Lithuania giai đoạn 1996–2010 cho thấy, ở độ tuổi từ 70 trở lên, tỷ lệ mới mắc UT tế bào đáy ở nam cao hơn ở nữ giới [18].

Trong số nam giới, tỷ lệ mới mắc ở nhóm tuổi 50-69 và  $\geq 70$  tuổi cao nhất và tỷ lệ mới mắc tăng 4%/năm. Trong số nữ giới tỷ lệ mới mắc cao nhất ở độ tuổi 50-69 cao hơn độ tuổi  $\geq 70$  tuổi. Tỷ lệ mới mắc cao nhất của UT tế bào đáy tăng khoảng 2,4% và 1,7% hàng năm cho nam và nữ.

#### 4.1.2.2. Các yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy

Việc nghiên cứu và đánh giá đúng vai trò của các yếu tố nguy cơ có ý nghĩa quan trọng trong thiết kế các chương trình can thiệp phòng chống bệnh tật. Đối với UT tế bào đáy, các nghiên cứu đã chỉ ra một số yếu tố nguy cơ có liên quan đến quá trình phát triển của bệnh, trải rộng từ yếu tố tự nhiên, kinh tế - xã hội đến môi trường.

##### \* *Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời*

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy, UT tế bào đáy có xu hướng gia tăng theo thâm niên tiếp xúc với ánh nắng. Những người làm việc ngoài trời dưới ánh nắng gắt từ 10 giờ -16 giờ có nguy cơ mắc UT tế bào đáy gấp 3 lần những người làm việc dưới trời nắng nhẹ trước 10 giờ và sau 16 giờ. Sự khác biệt này mang ý nghĩa thống kê với 95% CI: 1,66-5,28. Điều này là hoàn toàn hợp lý, do khoảng thời gian từ 10 giờ sáng đến 16 giờ chiều là thời gian nắng gắt có nhiều tia cực tím gây ung thư da. Tia cực tím trong ánh sáng mặt trời gây ung thư da theo 3 cơ chế: tác động trực tiếp lên ADN, tạo ra các phân tử oxy hóa làm biến đổi ADN và cấu trúc các tế bào, ức chế miễn dịch bẩm sinh chống ung thư của cơ thể [108]. Tia cực tím của ánh nắng mặt trời gây ung thư da đã được chứng minh trên thực tiễn ở một số nước khu vực Bắc Âu và Úc là 2 khu vực được biết đến là bị thủng tầng O zôn và từ đó không ngăn cản được tia cực tím xâm nhập vào trái đất. Tỷ lệ bệnh nhân mắc ung thư da ở các quốc gia thuộc 2 khu vực này cao hơn rất nhiều những quốc gia khác. Những

người làm việc ngoài trời có tỉ lệ mắc ung thư da rất cao [3],[25],[109] và theo một số nghiên cứu thì 80% các thương tổn ung thư da xuất hiện ở vùng da hở. Một nghiên cứu khác 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 [110]. Những người có nghề nghiệp phải làm việc ngoài trời (như nông dân, ngư dân, thủy thủ...), thói quen phơi nắng và sự gia tăng du lịch đến các nước nhiệt đới về mùa hè của những người da trắng là các yếu tố quan trọng làm gia tăng tỉ lệ ung thư da. Có sự liên quan chặt chẽ giữa yếu tố ánh nắng mặt trời với UT tế bào đáy đó là yếu tố địa dư, ở những vùng gần đường xích đạo thì có tỷ lệ UT tế bào đáy cao hơn nhiều so với vùng khác. Một nghiên cứu tại Mỹ cho thấy tỷ lệ UT tế bào đáy ở Hawaii cao gấp 4 lần so với vùng đất liền [38]. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của Rosso, theo tác giả này thì người nông dân có nguy cơ UT tế bào đáy tăng gấp 2 lần khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời [37].

Những người khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời mà không sử dụng các biện pháp chống nắng thường có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao hơn so với những người có sử dụng các biện pháp chống nắng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, những người không sử dụng các biện pháp bảo vệ khi tiếp xúc với ánh nắng có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 1,3 lần so với nhóm có sử dụng các biện pháp chống nắng. Chính vì vậy, bảo vệ da khỏi tia cực tím của ánh sáng mặt trời là yếu tố dễ dàng can thiệp và ít tốn kém.

Các nghiên cứu trên thế giới và trong nước thậm chí ngay cả trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí tổn thương UT tế bào đáy chủ yếu là ở vùng da hở, không có quần áo hoặc các phương tiện bảo hộ che nắng. Các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng UT tế bào đáy cho thấy gần 80% các trường hợp khối u xuất hiện ở vùng đầu, mặt, cổ, cánh tay và mu tay, đây là những vùng

da tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời [27],[65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đầu-mặt-cổ là nơi không được quần áo và phương tiện bảo hộ lao động che nắng là vị trí thường gặp nhất của UT tế bào đáy (96,9%).

*\* Tiếp xúc với nguồn nhiệt cao*

Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng những người đã từng tiếp xúc với nguồn nhiệt cao, có tần suất tiếp xúc hàng ngày và không sử dụng biện pháp bảo hộ lao động có khả năng mắc UT tế bào đáy cao gấp từ 1,4-2,6 lần những người chưa từng tiếp xúc với nguồn nhiệt cao, có tần suất tiếp xúc không thường xuyên và có sử dụng biện pháp bảo hộ lao động.

*\* Tiếp xúc với hoá chất*

Những người có tiếp xúc với hóa chất có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao hơn 1,2 lần những người chưa từng tiếp xúc với hóa chất, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Những người không sử dụng các biện pháp bảo hộ khi tiếp xúc với hóa chất có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 2,6 lần so với nhóm có sử dụng biện pháp bảo hộ. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho thấy rằng nhiễm độc một số kim loại nặng như arsenic cũng là nguyên nhân của ung thư da, nhất là ung thư tế bào vảy [40]. Ngoài ra, rất nhiều nghiên cứu đề cập đến tác dụng của thuốc lá, hắc ín, các chất diệt cỏ, thuốc trừ sâu hoá chất diệt nấm cũng là những nguyên nhân gây ung thư tế bào vảy [37],[50]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tỉ lệ ung thư da cao ở những vùng nước sinh hoạt bị nhiễm asen [40]. 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 [40]. Vai trò của asen gây ung thư tế bào đáy ở người còn chưa rõ, tuy nhiên các nghiên cứu trên chuột cho thấy asen có khả năng gây bệnh. Một số tác giả cho rằng asen là tác nhân điều biến các con



đường tín hiệu tế bào làm biến đổi các yếu tố tăng trưởng và biến đổi quá trình tăng sinh, oxy hóa, biệt hóa và chết tế bào theo chương trình. Hơn nữa, asen còn có thể làm tăng nguy cơ gây ung thư bằng cách kích thích khối u phát triển, hoạt hóa các hormon [40]. Theo các tác giả này thì khi có sự tương tác giữa tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tiếp xúc với asen nó sẽ làm cho UT tế bào đáy phát triển mạnh lên rất nhiều.

*\* Tiếp xúc với sóng điện từ*

Những người tiếp xúc với sóng điện từ có nguy cơ mắc bệnh cao gấp 1,9 lần những người chưa từng tiếp xúc với sóng điện từ. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Những người có tần suất tiếp xúc với sóng điện từ hàng ngày có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 1,9 lần so với những người không tiếp xúc. Tuy nhiên, không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê.

*\* Tiếp xúc với tia X*

Những người tiếp xúc với tia X có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp 3 lần so với nhóm chưa từng tiếp xúc với tia X. Bức xạ ion hóa có khả năng gây ung thư đã được ghi nhận từ những năm đầu thế kỷ XX khi ung thư da thường xuất hiện ở tay các bác sĩ và kỹ thuật viên có tiếp xúc với tia X. Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định rằng xạ trị cũng làm tăng nguy cơ phát triển UT tế bào đáy, xạ trị trứng cá làm tăng nguy cơ UT tế bào đáy gấp 3 lần và xạ trị nám da đầu ở trẻ em làm tăng nguy cơ từ 4 - 6 lần [41],[60].

Trên phương trình hồi quy đa biến, những người làm việc ngoài trời nắng, có tiếp xúc sóng điện từ và có tiếp xúc tia X có nguy cơ mắc UT tế bào đáy cao gấp từ 3,2-4,3 lần những người không tiếp xúc với tia X. Những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Nhìn chung, các phát hiện về yếu tố nguy

cơ trên đây của UT tế bào đáy có thể liên quan nhiều đến khả năng đột biến gen *TP53* mà ở phần dưới đây chúng tôi sẽ đề cập đến.

#### **4.2. Protein p53 và đột biến gen *TP53* trong ung thư tế bào đáy**

Ung thư nói chung thường do hai yếu tố gen và môi trường gây nên. Những thương tổn DNA do ánh nắng mặt trời gây ra luôn được sửa chữa. Quá trình sửa chữa này do một số gen đảm nhiệm. Vì một lý do nào đó, các gen này bị đột biến và không kiểm soát được sự phát triển của các tế bào ung thư. Có rất nhiều gen tham gia vào quá trình ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư.

Ngày nay, hầu hết các nhà khoa học đều cho rằng ung thư là bệnh do đột biến gen. Những tế bào ung thư thường là những tế bào có đột biến (đột biến gen hoặc đột biến nhiễm sắc thể). Các đột biến này tạo nên các protein bất thường, tác động gây tăng quá trình phân bào hoặc tăng phân bào quá nhiều dẫn đến tế bào không còn khả năng sửa chữa các bất thường trước và sau mỗi quá trình phân bào gây ra các đột biến và gây ra hiện tượng quá sản. Có 2 nhóm gen liên quan đến ung thư là nhóm gen gây ung thư (các proto-oncogen) và các gen chống ung thư. Proto-oncogen có 2 loại C-proto-oncogen là gen ở trong tế bào và V-oncogen (có nguồn gốc từ vi rút). Các proto-oncogen là các gen tiền ung thư, khi các gen này được kích hoạt thành dạng hoạt động gọi là oncogen. Nếu các proto-oncogen chuyển thành oncogen nó sẽ gây ung thư. Nhóm thứ 2 là các gen chống ung thư. Nếu các gen chống ung thư bị đột biến thì nó không còn khả năng khống chế ung thư và sẽ gây ra ung thư.

Với ung thư da, gen gây ung thư thường gặp là RAF với 3 biến thể (ARAF, BRAF và CRAF), trong đó BRAF và CRAF liên quan nhiều hơn và

liên quan nhiều nhất là BRAF [111],[112],[113]. Các gen chống ung thư liên quan nhiều đến với ung thư da là *TP53*, gen *Hedgehog*, gen *Patched*. Theo các tác giả đột biến gen *TP53* gặp cao nhất ở 70% bệnh nhân ung thư da. Theo các tác giả khác đột biến BRAF cũng gặp cao nhất là 70%, chủ yếu trong ung thư tế bào hắc tố và đột biến hay gặp nhất là V600E [113],[114],[115].

Gen *TP53* là gen nằm trên nhiễm sắc thể 17, mã hóa cho protein p53 có trọng lượng phân tử là 53.000 MU. Protein này cấu tạo nên yếu tố sao chép (transcription factor) có tác dụng điều chỉnh sự nhân lên của tế bào. Yếu tố sao chép này có nhiệm vụ phát hiện ra những sai sót trong quá trình nhân đôi của sợi DNA, từ đó ức chế tế bào nhân lên và hướng tế bào chết theo chương trình. Như vậy, những biến đổi ở các gen do tia UV gây ra luôn được kiểm soát bởi p53. Dưới tác dụng của UVB, gen *TP53* bị đột biến do chuyển đổi vị trí pyrimidin này bằng pyrimidin khác (C→T) hoặc cặp pyrimidine này bằng một cặp pyrimidine khác (CC→TT). Đột biến gen *TP53* xuất hiện ở khoảng 56% các trường hợp UT tế bào đáy. Ở những bệnh nhân có gen *TP53* 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.

Gen *Patched* (PTCH) nằm trên nhiễm sắc thể 9q22.3, có tác dụng ức chế sự phát triển các tế bào ung thư do gen có tác dụng trực tiếp làm tăng cường quá trình chết theo chương trình của các tế bào u. Rối loạn chức năng gen *patched* dẫn tới xuất hiện ung thư da. Gen này bị đột biến liên qua tới sự khởi phát hội chứng Gorlin và bệnh khô da sắc tố. Đây là 2 bệnh rối loạn di truyền có liên quan đến ung thư tế bào đáy. Đột biến gen *patched* gặp ở 30- 40% các trường hợp UT tế bào đáy.

Gen *Hedgehog* chịu trách nhiệm sản xuất protein hedgehog của màng tế bào có tác dụng dẫn truyền tín hiệu vào nhân tế bào làm hoạt hóa một số gen trong đó có gen *Patched*. Trường hợp gen *Hedgehog* bị đột biến, nó sẽ không được hoạt hóa cũng là nguyên nhân dẫn đến ung thư da.

Gen BRAF là gen mã hóa của protein thuộc họ raf/mil có vai trò điều hòa sự dẫn truyền thông tin trong tế bào theo hệ thống MAP kinase / ERKs trong quá trình phân chia và biệt hóa của tế bào [115]. Đột biến của gen BRAF bẩm sinh có thể gây nên những dị dạng bẩm sinh về tim mạch hay tâm thần kinh. Những đột biến của gen này trong quá trình phát triển cơ thể thường gây nên một số loại ung thư (có vai trò như oncogene) như u lympho không-Hodgkin, ung thư trực tràng ung thư phổi, ung thư tuyến giáp và nhất là ung thư tế bào hắc tố ở da, 66% bệnh nhân ung thư tế bào hắc tố có đột biến gen BRAF [115].

#### **4.2.1. Xác định protein p53**

Quá trình hình thành và phát triển khối u là một quá trình phức tạp, nó có thể xảy ra tự nhiên hoặc sau khi tiếp xúc với các yếu tố gây độc cho gen. Trong ung thư da, các nghiên cứu dịch tễ học phân tử đã cho thấy rằng bức xạ tia cực tím có thể gây ra đột biến, dẫn đến việc kích hoạt các gen gây ung thư như gen RAF, hoặc mất chức năng của các gen ức chế khối u TP53 [87]. Đột biến gen TP53 là biến đổi di truyền hay gặp trong nhiều loại ung thư ở người. Hậu quả làm cho protein sản phẩm mất chức năng nhưng nó lại trở nên bền vững hơn và gây tích tụ với một nồng độ cao trong nhân tế bào, tạo ra các sản phẩm gọi là protein p53 đột biến. Bình thường protein của gen p53 có đời sống bán huỷ ngắn và không thể phát hiện bằng kỹ thuật nhuộm hoá miễn dịch mô. Đột biến gen này dẫn đến protein của gen P53 bị biến đổi, đời sống

bán huỷ của nó sẽ kéo dài nên có thể phát hiện được bằng nhuộm hoá mô miễn dịch.

Trong nghiên cứu này, 131 bệnh nhân được làm hoá mô miễn dịch với p53 trong đó 24,4% bệnh nhân có dương tính với p53, 75,6% âm tính với protein p53. Đa số bệnh nhân có dương tính mô bệnh học 1+ chiếm 14,5%, dương tính 4+, và 3+ đều chiếm 3,8%. Kết quả của các nghiên cứu về biểu hiện protein p53 trong UT tế bào đáy là khác nhau. Người da trắng có tỷ lệ đột biến p53 trong UT tế bào đáy đơn lẻ là từ 40-56% [9]. Một nghiên cứu mới đây ở Ấn Độ cho thấy đột biến p53 ở 100% các trường hợp UT tế bào đáy [116]. Sự khác biệt về tỷ lệ đột biến của gen ức chế khối u trong UT tế bào đáy trong các nghiên cứu có thể giải thích là do sự khác nhau về chủng tộc và địa dư của các bệnh nhân UT tế bào đáy.

Xác định mối liên quan giữa các thể mô bệnh học với đột biến gen *TP53*, chúng tôi nhận thấy: thể vi nốt dương tính với p53 là 40,6%, thể nốt: 18,6%, thể xơ: 30%, thể dạng tuyến dương tính: 26% và thể sắc tố là 15,4%. Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa bậc lộ protein p53 với mức độ ác tính của UT tế bào đáy. Tuy nhiên, các nghiên cứu về mối liên quan giữa bậc lộ protein p53 với mức độ ác tính của UT tế bào đáy ở đưa ra là khác nhau. Kết quả nghiên cứu của De Rosa và CS cũng như nghiên cứu của Barrett và CS cho thấy bậc lộ protein p53 phản ánh độ ác tính của UT tế bào đáy [117],[118]. Ngược lại, nghiên cứu của Healy và Auepemkiate lại cho thấy bậc lộ protein p53 không phản ánh độ ác tính của UT tế bào đáy [119],[120].

#### 4.2.2. Đột biến gen *TP53*

Trong nghiên cứu này, gen *TP53* được giải trình tự 3 đoạn: đoạn 1 từ exon 2 - 4, đoạn 2 là 5 - 6 và đoạn 3 là 7 - 9.

Khi khuếch đại các đoạn gen *TP53* bằng PCR, chúng tôi thu được đúng các sản phẩm theo phân đoạn, exon 2 - 4 là 611bp; exon 5 - 6 là 378bp; exon 7 - 9 là 755bp so sánh với thang chuẩn DNA (M). Với kết quả khuếch đại gen này việc phân tích (giải trình tự các đoạn gen) sau này là đảm bảo chất lượng.

Để giải trình tự gen, chúng tôi thiết kế các đoạn nối các đoạn của gen *TP53* từ exon 2 đến exon 9. Quá trình khuếch đại này được chia thành 3 đoạn gen: exon 2 ÷ 4, exon 5 ÷ 6 và exon 7 ÷ 9. Sản phẩm khuếch đại gen *TP53* các mẫu UT tế bào đáy thu được bao gồm trình tự từ exon 2 cho đến exon 9 (trong đó có cả trình tự của intron 1 - IVS1, exon 2, IVS2, exon 3, IVS3, exon 4, IVS4, exon 5, IVS5, exon 6, IVS6, exon 7, IVS7, exon 8, IVS8, exon 9). Đây là những đoạn được các tác giả trước nghiên cứu và cho thấy thường có các biến đổi khi bệnh nhân bị ung thư da [83],[121],[122].

Kết quả nghiên cứu cho thấy trên hình ảnh điện di mẫu 3,6 mất đoạn exon 2-4; mẫu 2,5 mất đoạn exon 5-6. Tỷ lệ đột biến ở exon 2-4 chiếm 22,5% và đột biến ở exon 7-9 là 12,5%. Đặc biệt, không thấy đột biến ở exon 5-6.

Nghiên cứu cũng cho thấy với gen *TP53*, đột biến gặp ở cả 3 dạng: đột biến điểm, đột biến mất đoạn nhỏ và đột biến mất đoạn lớn. Số mẫu có 1 đột biến chỉ chiếm 17,85% trong các mẫu đột biến. Số còn lại, có từ 2 đột biến trở lên. Với những trường hợp có 2 hoặc trên 2 đột biến trên một bệnh nhân có thể là: hoặc đột biến mất đoạn lớn và đột biến điểm; hoặc đột biến mất đoạn nhỏ và đột biến điểm; hoặc có trên 2 đột biến điểm. Đặc biệt có 1 bệnh nhân

có đến 8 đột biến, và đều là các đột biến điểm. Các đột biến điểm phần lớn là thay thế nucleotid, xảy ra ở tất cả các đoạn gen được phân tích và tìm thấy biến đổi. Ngoài ra, có các đột biến chèn thêm nucleotid được phát hiện ở các đoạn IVS1 và IVS6. Kết quả này cũng tương tự với kết quả của các tác giả khác [83], [121],[122].

Nghiên cứu của Trần Đức Phấn trên 150 mẫu ung thư tế bào đáy năm 2015 phát hiện có hai đột biến đồng thời xảy ra tại exon 6 là đột biến c.733T>G và c.735A>C. Đột biến này xảy ra tại 1 codon, GGC mã hóa cho acid amin Glycine (G) bị biến đổi thành TGA là mã kết thúc (X). Do xuất hiện mã kết thúc sớm nên gen sẽ ngừng lại. Các đột biến này sẽ gây ảnh hưởng đến kiểu hình ở người mang gen bị ngừng lại. Tuy nhiên, trên exon 6 có biến đổi g.14062A>C (p.G245G) không gây thay đổi acid amin trên phân tử protein nên không gây thay đổi kiểu hình ở bệnh nhân [81]. Nghiên cứu này cũng cho thấy các biến đổi phần lớn ở trạng thái đồng hợp tử, một số ít ở trạng thái dị hợp tử, như các biến đổi: g.11827-11828insC (IVS1); g.12139G>C (exon 3); g.13150T>C và g.13151T>C (exon 4); g.13248A>G (IVS4); g.13451C>G (IVS5); g.14133A>C, g.14183C>T, g.14189C>T và g.14203T>G (IVS6). Biến đổi g.12139G>C ở exon 3 gặp với tỷ lệ rất cao, biến đổi ở exon 4 có 2 loại thì cả 2 loại này đều gặp dị hợp tử. Tuy nhiên, các biến đổi xảy ra hầu hết là biến đổi phối hợp, nên trong 1 mẫu nếu có biến đổi dị hợp với một exon nào đó thì cũng lại còn một biến đổi ở exon khác. Biến đổi gặp nhiều nhất là ở IVS1 và IVS6, biến đổi ở 2 vùng này gặp với tỷ lệ cao với cả UT tế bào đáy, UT tế bào vảy và ung thư tế bào hắc tố. Tuy nhiên, các biến đổi ở các vùng intron này hầu hết đều không gây hậu quả gì, rất hiếm các trường hợp biến đổi vùng intron có gây hậu quả hoặc tạo những thay đổi trong tế bào và cơ thể. Với các biến đổi ở các vùng exon là các vùng có sao

mã, ở các mẫu ung thư da chúng tôi phát hiện thấy có các biến đổi ở các exon 3, exon 4 và exon 6. Các biến đổi ở các exon gặp chủ yếu ở UT tế bào đáy với tỷ lệ: biến đổi ở exon 3 là 84,8%, exon 4 là 3,0% và exon 6 là 12,1%. UT tế bào gai cũng có các biến đổi ở exon 3 với tỷ lệ 14,9%. Ở ung thư tế bào hắc tố thì không gặp các biến đổi ở các vùng exon. Nếu tính chung cho các loại ung thư da thì tỷ lệ biến đổi ở exon 3 là 61,5%, exon 4 là 2,3% và exon 6 là 8,3% [58].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đột biến gen *TP53* ở các trường hợp UT tế bào đáy là 35%. Theo một số tác giả, đột biến gen *TP53* trong UT tế bào đáy gặp trên 50% [86],[123],[124]. Kết quả của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ người bị đột biến gen *TP53*, gen tham gia vào điều chỉnh quá trình phân bào và ức chế ung thư ở người Việt Nam thấp hơn so với các nước khác. Điều này cũng lý giải tại sao tỷ lệ UT tế bào đáy ở các nước lại cao hơn tỷ lệ này ở Việt Nam.

Vị trí đột biến ở các exon của gen *TP53* trong các báo cáo là khác nhau. Theo nghiên cứu của Rady thì tất cả các đột biến gặp ở exon 7 và 8 [9]. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi thì đột biến xuất hiện ở cả exon 2-4 và exon 7-8.

Nghiên cứu của Trần Đức Phấn cũng chỉ ra rằng tổng số loại biến đổi mà tác giả gặp là 56 loại. Trong đó thay thế nucleotide có 50 loại đột biến, chiếm 88,9% đột biến đã gặp, loại chèn nucleotide có 6 loại đột biến chèn chiếm 11,1%. Vị trí các đột biến cũng khác nhau. Đột biến thay thế nucleotid gặp ở vùng intron có đến 38 loại, đột biến thay thế nucleotid gặp ở vùng exon là 12 loại. Đột biến chèn thêm nucleotid chỉ gặp ở vùng exon và có 6 loại [81]. Cũng theo tác giả này, trong số 12 loại biến đổi phát hiện được: 10 biến đổi nucleotid có sự thay đổi acid amin trong phân tử protein, 2 loại biến đổi



không gây biến đổi acid amin. 2 biến đổi không gây thay đổi acid amin trên phân tử protein là ở exon 4 (vị trí biến đổi trên bộ gen là g.13150T>C, vị trí tương ứng trên cDNA là c.471T>C, có sự thay thế T thành C, gen hoang dã là GTC đổi thành GTT nhưng acid amin không thay đổi vẫn quy định valin) và exon 6 (vị trí biến đổi trên bộ gen là g.14062A>C, vị trí tương ứng trên cDNA là c.735A>C, có sự thay thế A thành C, mã quy định là GGC nay bị biến đổi thành GGA nhưng acid amin không thay đổi vẫn quy định glycine). Những biến đổi không gây thay đổi acid amin này không gây ảnh hưởng đến kiểu hình và cũng không phải là nguyên nhân gây nên các bất thường ở bệnh nhân có biến đổi. Có hai đột biến đồng thời xảy ra tại exon 6 là đột biến c.733T>G và c.735A>C, đột biến này xảy ra tại 1 codon, GGC mã hóa cho acid amin Glycine (G) bị biến đổi thành TGA là mã kết thúc (X). Trường hợp này, sự biến đổi trong phân tử protein là nhiều vì gen sẽ ngừng lại, kết thúc ngay khi xuất hiện đột biến [81].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện đột biến điểm chiếm 7,91%, đột biến mất đoạn nhỏ là 6,47% và đột biến mất đoạn lớn chiếm 5,76%. Đột biến điểm ở gen *TP53* liên quan đến độ nhạy cảm khác nhau so với đột biến mất đoạn. Đột biến điểm thường được gắn liền với giai đoạn đầu khi hình thành khối u da, trong khi đột biến mất đoạn làm cho khối u phát triển mạnh hơn khi tiếp xúc với tia cực tím [102].

Cũng theo một số nghiên cứu khác, có khoảng từ 15- 50% các trường hợp có 1 đột biến [84],[87],[125],[126],[127]. Còn nghiên cứu của chúng tôi số mẫu có 1 đột biến chỉ chiếm 17,85%, còn lại có từ 2 đột biến trở lên.

#### **4.3. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu và điểm mới của đề tài**

Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu phối hợp giữa 3 loại thiết kế nghiên cứu khác nhau: nghiên cứu mô tả cắt ngang để xem xét các đặc

điểm lâm sàng và mô bệnh học, nghiên cứu bệnh-chứng để xác định các yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy và các nghiên cứu hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử để xác định các đột biến gen. Thiết kế nghiên cứu là khá tổng hợp sử dụng nhiều kỹ thuật thu thập và phân tích số liệu khác nhau, do vậy đã đưa ra được các bằng chứng khách quan, đặc biệt là các yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy và đột biến gen *TP53* trong UT tế bào đáy. Trên thế giới các nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của chúng tôi không có nhiều mà chủ yếu là sử dụng từng loại thiết kế đơn lẻ và số bệnh nhân được nghiên cứu cũng bị hạn chế. Đặc biệt trong nghiên cứu này chúng tôi đã sử dụng kỹ thuật phân tích số liệu đa biến (multi-variate regression analysis) để loại các yếu tố nhiễu và xếp loại yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy. Kỹ thuật này chưa được dùng để phân tích yếu tố nguy cơ trong ung thư biểu tế bào đáy ở Việt Nam.

Các sai số và hạn chế: Các sai số chủ yếu trong nghiên cứu này bao gồm (1) các sai số nhớ lại và sai số chọn nhóm đối chứng trong nghiên cứu bệnh-chứng; (2) sai số trong xác định đột biến gen *TP53* trong UT tế bào đáy. Đối với các sai số nhớ lại trong việc phỏng vấn bệnh nhân ung thư và nhóm đối chứng được khắc phục bằng cách đào tạo cho điều tra viên thành thực về bộ công cụ phỏng vấn, từng câu hỏi được hiểu và chi tiết cho đối tượng nghiên cứu, tạo không khí thân mật, cởi mở khi tiếp xúc với đối tượng nghiên cứu, trao đổi rõ về mục đích nghiên cứu và tính bảo mật thông tin để đối tượng thoải mái, cởi mở trong quá trình phỏng vấn và từ đó họ sẽ cung cấp đầy đủ các thông tin chính xác cho nghiên cứu. Để khắc phục sai số trong chọn nhóm đối chứng, chúng tôi áp dụng kỹ thuật hạn chế tiêu chuẩn nghiên cứu để làm sao cho nhóm đối chứng khá tương đồng về đặc trưng cá nhân giống như nhóm bệnh về tuổi, giới, nơi ở. Nghĩa là khi tìm được một bệnh nhân ung thư da thì sẽ chọn một người đối chứng cùng giới, độ tuổi tương đồng và ở gần nhà của bệnh nhân để phỏng vấn. Để hạn chế yếu tố nhiễu

chúng tôi áp dụng kỹ thuật phân tích đa biến. Để tránh các sai số trong việc xác định các đột biến chúng tôi lựa chọn Bộ môn Y sinh học di truyền thuộc trường Đại học Y Hà Nội để thực hiện các kỹ thuật giải trình tự gen. Đây là một cơ sở có đội ngũ cán bộ có trình độ cao, có kinh nghiệm và có hệ thống máy móc hiện đại. Do vậy kết quả thu được và trình bày trong luận án có độ chính xác và tin cậy cao.

Điểm mới của nghiên cứu này là đã khẳng định lại được yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy là tiếp xúc với ánh nắng mặt trời có cường độ mạnh và thời gian tiếp xúc lâu, có tiếp xúc sóng điện từ và có tiếp xúc tia X. Đồng thời, nghiên cứu này cũng đã xác định được các đột biến của gen *TP53* trong ung thư tế bào đáy.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy

#### 1.1. Đặc điểm lâm sàng

- UT tế bào đáy gặp chủ yếu ở nhóm tuổi 50-79 (72,6%). Tỷ lệ nữ : nam = 1,1 : 1.

- Bệnh thường gặp ở người nông dân (64,9%).

- Thời gian mắc bệnh trung bình là 4,5 năm. Hầu hết bệnh nhân thường đến khám muộn.

- Đa số bệnh nhân bị bệnh lần đầu (93,2%) và có 1 tổn thương (93,9%).

- Hình thái lâm sàng thường gặp là nốt loét (45,8%) và nốt rắn chắc (42%).

- Hiện tượng tăng sắc tố (42%), giãn mạch (19,1%) và hạt ngọc ung thư (39,7%) trên tổn thương là các dấu hiệu thường gặp.

- Vị trí thường gặp ở đầu - mặt - cổ (95,8%). Trong đó, hay gặp nhất vùng má (23%), vùng mũi là (22,3%), và vùng quanh mi mắt (12,9%).

- Đa số các bệnh nhân UT tế bào đáy có kích thước thương tổn từ 1 - 2cm (44,3%) và > 2cm (40,5%),

- Các thương tổn ung thư chỉ xâm lấn da đơn thuần (93,1%).

#### 1.2. Đặc điểm mô bệnh học

- Thể mô bệnh học hay gặp là thể nốt (53,1%), thể vi nốt (20,7%). Thể xơ và thể đáy - vảy chiếm tỷ lệ thấp (4,1% và 0,7%).

- Có 11,7% thể nốt phối hợp với đặc điểm của các thể khác. Trong đó, 5,2% phối hợp với thể vi nốt, 2,6% phối hợp với thể xơ, 2,6% phối hợp với thể dạng tuyến và 1,3% với thể nông.

- Có 13,4% thể vi nốt có phối hợp với đặc điểm của các thể khác, trong đó 6,7% phối hợp với thể xơ và 6,7% với thể dạng tuyến.

### **1.3. Một số yếu tố nguy cơ**

Những người làm việc ngoài trời nắng, có tiếp xúc sóng điện từ và có tiếp xúc tia X có nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào đáy cao gấp từ 3,2-4,3 lần có ý nghĩa thống kê so với những người không làm việc ngoài trời nắng, không tiếp xúc sóng điện từ, không tiếp xúc tia X. Những người có tiếp xúc với tiếp xúc hóa chất, tiếp xúc nguồn nhiệt cao, tiếp xúc chất phóng xạ có nguy cơ mắc ung thư tế bào đáy cao hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

## **2. Xác định protein p53 và đột biến gen TP53**

### **2.1. Protein p53 trong ung thư tế bào đáy**

- 24,4% bệnh nhân UT tế bào đáy có dương tính với protein P53, 75,6% âm tính.

- Đa số bệnh nhân có dương tính mô bệnh học 1+ chiếm 14,5%, dương tính 4+, và 3+ đều chiếm 3,8%.

### **2.2. Đột biến gen TP53**

Tỷ lệ đột biến gen TP53 là 35%. Trong đó:

- Đột biến gen TP53 trong UT tế bào đáy gặp ở cả 3 dạng: đột biến điểm, đột biến mất đoạn nhỏ và đột biến mất đoạn lớn.

- Tỷ lệ đột biến ở exon 2-4 là khá cao (22,5%) và đột biến ở exon 7-9 (12,5%).

- Tỷ lệ có một đột biến chiếm 17,85%. Với những trường hợp có từ 2 đột biến trở lên thì thường gặp đột biến mất đoạn lớn và đột biến điểm; hoặc đột biến mất đoạn nhỏ và đột biến điểm; hoặc  $\geq 2$  đột biến điểm.



## KIẾN NGHỊ

1. Nên chẩn đoán sớm ung thư tế bào đáy bằng cách cho làm mô bệnh học khi gặp các tổn thương da là nốt cứng, nốt loét ở vùng đầu mặt cổ đặc biệt là những người có tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ.

2. Khuyến cáo để đề phòng mắc ung thư tế bào đáy

- Hạn chế làm việc ngoài trời nắng, tiếp xúc với tia X, chất phóng xạ, hóa chất độc hại, nguồn nhiệt cao.
- Sử dụng các biện pháp bảo vệ khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, đặc biệt trong thời điểm 10 -16 giờ.
- Sử dụng các biện pháp bảo hộ đúng quy định khi tiếp xúc với các hóa chất độc hại, nguồn nhiệt cao, các chất phóng xạ, tia X.

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Một số hiểu biết về ung thư da.....</b>	<b>3</b>
<i>1.1.1. Mô học của da thường .....</i>	<i>3</i>
<i>1.1.2. Phân loại ung thư da.....</i>	<i>6</i>
<b>1.2. Thuật ngữ, dịch tễ học và yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy .....</b>	<b>7</b>
<i>1.2.1. Lịch sử và thuật ngữ.....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.2. Dịch tễ học và yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy .....</i>	<i>8</i>
<b>1.3. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của UT tế bào đáy .....</b>	<b>16</b>
<i>1.3.1. Đặc điểm lâm sàng.....</i>	<i>16</i>
<i>1.3.1.1. Đặc điểm lâm sàng chung của UT tế bào đáy .....</i>	<i>16</i>
<i>1.3.2. Đặc điểm mô bệnh học UT tế bào đáy.....</i>	<i>19</i>
<b>1.4. Cơ chế bệnh sinh UT tế bào đáy .....</b>	<b>25</b>
<i>1.4.1. Cấu trúc và vai trò của gen TP53 trong cơ chế bệnh sinh UT tế bào</i> <i>đáy.....</i>	<i>27</i>
<i>1.4.2. Vai trò của gen Patched và gen Hedgehog trong cơ chế bệnh sinh</i> <i>UT tế bào đáy.....</i>	<i>34</i>
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1. Đối tượng nghiên cứu.....</b>	<b>35</b>
<i>2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....</i>	<i>35</i>
<i>2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....</i>	<i>35</i>



<b>2.2. Phương pháp nghiên cứu.....</b>	<b>36</b>
2.2.1. <i>Thiết kế nghiên cứu: .....</i>	36
2.2.2. <i>Cỡ mẫu.....</i>	36
2.2.3. <i>Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu.....</i>	38
2.2.4. <i>Các nội dung và chỉ số nghiên cứu.....</i>	38
2.2.5. <i>Các kỹ thuật xét nghiệm.....</i>	41
<b>2.3. Phân tích số liệu.....</b>	<b>54</b>
<b>2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu .....</b>	<b>54</b>
2.4.1. <i>Thời gian nghiên cứu: Thời gian thu thập số liệu từ năm 2012 đến năm 2013.....</i>	54
2.4.2. <i>Địa điểm nghiên cứu: .....</i>	54
<b>2.5. Đạo đức trong nghiên cứu .....</b>	<b>55</b>
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>57</b>
<b>3.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy .....</b>	<b>57</b>
3.1.1. <i>Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu .....</i>	57
3.1.2. <i>Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học .....</i>	58
3.1.3. <i>Các yếu tố nguy cơ của UT tế bào đáy.....</i>	69
<b>3.2. Protein p53 và đột biến gen TP53 trong UT tế bào đáy.....</b>	<b>79</b>
3.2.1. <i>Protein p53 .....</i>	79
3.2.2. <i>Đột biến gen TP53 trong UT tế bào đáy .....</i>	80
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>85</b>
<b>4.1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố nguy cơ .....</b>	<b>85</b>

4.1.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân UT tế bào đáy .....	85
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học .....	90
4.1.3. Một số yếu tố nguy cơ của ung thư tế bào đáy .....	100
<b>4.2. Protein p53 và đột biến gen TP53 trong ung thư tế bào đáy .....</b>	<b>106</b>
4.2.1. Xác định protein p53 .....	108
4.2.2. Đột biến gen TP53 .....	110
<b>4.3. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu và điểm mới của đề tài.....</b>	<b>113</b>
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>116</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>119</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ XUẤT BẢN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại màu da theo Fitzpatrick .....	13
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới .....	57
Bảng 3.2: Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp .....	58
Bảng 3.3. Phân bố theo thời gian mắc bệnh.....	58
Bảng 3.4. Phân bố tổn thương theo vị trí giải phẫu .....	63
Bảng 3.5. Phân bố vị trí tổn thương ở vùng đầu - mặt - cổ.....	64
Bảng 3.6. Phân bố mô bệnh học.....	65
Bảng 3.7. Sự phối hợp của thể nốt với đặc điểm của các thể khác.....	66
Bảng 3.8. Sự phối hợp của thể vi nốt với đặc điểm của các thể khác.....	66
Bảng 3.9. Phân bố thể mô bệnh học theo tuổi, giới và vị trí tổn thương .....	67
Bảng 3.10. Phân bố thể mô bệnh học theo vị trí giải phẫu .....	68
Bảng 3.11. Phân bố giới tính của nhóm bệnh và nhóm chứng .....	69
Bảng 3.12. Tuổi của nhóm bệnh và nhóm chứng .....	69
Bảng 3.13. Tình trạng hôn nhân của nhóm bệnh và nhóm chứng .....	70
Bảng 3.14. Phân bố theo nơi ở của nhóm bệnh và nhóm chứng .....	70
Bảng 3.15. Phân bố theo trình độ học vấn của nhóm bệnh và nhóm chứng...	71
Bảng 3.16. Phân bố theo dân tộc của nhóm bệnh và nhóm chứng .....	71
Bảng 3.17. Phân bố theo nghề nghiệp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.....	72
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa thâm niên làm việc ngoài trời và UT tế bào đáy .	72
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa thời điểm làm việc ngoài trời, sử dụng biện pháp chống nắng và UT tế bào đáy .....	73
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa tiếp xúc nguồn nhiệt cao, sử dụng bảo hộ lao động và UT tế bào đáy.....	74
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa tiếp xúc hóa chất, sử dụng các biện pháp bảo hộ lao động và UT tế bào đáy.....	75

Bảng 3.22. Môi liên quan giữa tiếp xúc sóng điện từ và UT tế bào đáy .....	76
Bảng 3.23. Môi liên quan giữa tiếp xúc tia X và UT tế bào đáy .....	76
Bảng 3.24. Môi liên quan giữa hút thuốc lá/thuốc lào và UT tế bào đáy .....	77
Bảng 3.25. Liên quan giữa tần suất tiếp xúc khói thuốc và UT tế bào đáy .....	77
Bảng 3.26. Phân tích môi liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ và UT tế bào đáy .....	78
Bảng 3.27. Phân bố tỉ lệ dương tính với p53 bằng hoá mô miễn dịch	79
Bảng 3.28. Phân bố mức độ dương tính p53 bằng hoá mô miễn dịch	79
Bảng 3.29. Phân bố các thể mô bệnh học và protein p53 .....	80
Bảng 3.30. Tỷ lệ đột biến gen TP53 ở các mẫu UT tế bào đáy .....	81
Bảng 3.31. Tỷ lệ đột biến mất đoạn ở gen TP53 và đột biến điểm của UT tế bào đáy.....	82
Bảng 3.32. Tỷ lệ các đột biến xảy ra trên 1 mẫu UT tế bào đáy.....	84
Bảng 4.1. Thể mô bệnh học của một số nghiên cứu .....	99

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố theo hình thái lâm sàng/dạng u .....	59
Biểu đồ 3.2.	Phân bố hình dạng tổn thương .....	60
Biểu đồ 3.3.	Phân bố số lượng tổn thương .....	60
Biểu đồ 3.4.	Phân bố xâm lấn tổ chức xung quanh .....	61
Biểu đồ 3.5.	Phân bố thể bệnh theo tính chất tăng sắc tố .....	61
Biểu đồ 3.6.	Phân bố thể bệnh theo tính chất giãn mạch .....	62
Biểu đồ 3.7.	Phân bố tính chất hạt ngọc trong UTBM tế bào đáy .....	62
Biểu đồ 3.8.	Phân bố ranh giới tổn thương.....	63
Biểu đồ 3.9.	Phân bố kích thước u.....	65

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Mô học của da .....	4
Hình 1.2. Chu kỳ tế bào: M: các giai đoạn phân bào; G1, S, G2 là các pha của giai đoạn gian kỳ .....	28
Hình 2.1. Máy đo quang phổ Nanodrop 2000 .....	47
Hình 2.2. Chuẩn bị thạch, điện di DNA và hệ thống UVP chụp ảnh gel .....	49
Hình 2.3. Máy luân nhiệt PCR.....	51
Hình 2.4. Máy xác định trình tự gen ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer....	52
Hình 2.5. Máy ly tâm .....	53
Hình 3.1. Ảnh điện di sản phẩm PCR của gen mã hóa P53 ở mẫu nghiên cứu81	

## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 1.1. Vai trò của tia UV trong ung thư da.....	11
Sơ đồ 1.2. Cơ chế tác động của tia UV làm biến đổi DNA .....	26
Sơ đồ 1.3. Cấu trúc gen TP53.....	27
Sơ đồ 1.4. Vai trò của P53 trong phân bào.....	31
Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu .....	56