

NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ TÌM HIỂU MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ SỐNG THÊM SAU MỔ UNG THƯ HẮC TỐ DA

Vũ Thanh Phương[✉], Nguyễn Văn Chủ, Nguyễn Đại Bình

Bệnh viện K Hà Nội

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị UTHTD. Mô tả tiến cứu và hồi cứu 130 bệnh nhân giai đoạn 2,3 được mổ tại Bệnh viện K từ 2013 đến 2019. Kết quả như sau: nam/nữ 1,03, hay gặp ở tuổi > 40 tuổi (88,4%), chi dưới (46,9%), thể lan tràn nông (52,3%), bề dày > 2 mm (97,7%), Clark IV,V (80,8%), giai đoạn phát triển thẳng đứng (76,2%), nhân vệt tinh chỉ gặp 33,8%, loét u: 49,2%, u xâm nhập mạch: 20,8%, số nhân chia > 6/mm²: 40,8%, lympho xâm nhập thưa thớt: 46,2%, di căn hạch khu vực 48,5%, giai đoạn 2, 3: 43,1%, 56,9%. Sống thêm 5 năm toàn bộ 47,1%. Các yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm sau phẫu thuật là thể cục, thể nốt ruồi son đĩnh,, độ dày u tăng, mức độ Clark tăng, giai đoạn phát triển thẳng đứng, nhân vệt tinh, loét u, u xâm nhập bạch mạch, nhân chia tăng, lympho xâm nhập u giảm, số hạch khu vực di căn tăng, giai đoạn bệnh tăng.

Từ khóa: ung thư hắc tố da, yếu tố tiên lượng, mô bệnh học

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hắc tố da (UTHTD) là bệnh lý ác tính của các tế bào sinh sắc tố melanin ở da. Các tế bào này phân bố chủ yếu ở lớp đáy của thượng bì (90%), niêm mạc, màng não, võng mạc mắt, sinh dục, đại trực tràng, ống hậu môn, là bệnh rất ác tính, tiến triển nhanh, di căn sớm.^{1,2} Tỷ lệ mắc tăng liên tục ở các nước trong nhiều thập kỷ qua, bệnh ngày càng phổ biến ở các nước châu Âu, châu Mỹ. Tại Mỹ, theo hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, 2020 có 100.350 ca mắc mới và 6.850 ca tử vong do bệnh này, là bệnh phổ biến thứ 5 ở nam và thứ 6 ở nữ và là một trong những ung thư phát triển nhanh nhất trong các bệnh ung thư ở Mỹ.³ Ở Việt Nam, chưa có công bố cụ thể về tỷ lệ mắc và tử vong, theo Phạm Thị Hoàng Anh 2002 tỷ lệ mắc và tử vong, theo Phạm Thị Hoàng Anh 2002 tỷ lệ mắc 0,3-0,4/100.000 dân, bệnh ít gặp nhưng đến khám, điều trị tại

viện K tăng lên.⁴ Do hiểu biết về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học còn hạn chế nên phần lớn bệnh nhân đến khám ở giai đoạn 2, 3,⁵ vì lẽ đó nghiên cứu chúng là việc cần thiết. Điều trị phẫu thuật là chủ yếu khi bệnh ở giai đoạn tại chỗ, tại vùng, tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sau mổ, mục đích để cho phẫu thuật viên lựa chọn phẫu thuật cho từng bệnh nhân và chỉ định điều trị hỗ trợ thuốc miễn dịch, đích. Các yếu tố này, được đưa ra trong các nghiên cứu nước ngoài, các tác giả cho rằng bề dày u là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất, các yếu tố khác như loét, vệt tinh... cũng là các yếu tố tiên lượng quan trọng.^{6,7} Trong nước chưa có nghiên cứu vấn đề này, vậy chúng tôi tiến hành đề tài “ Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sau mổ ung thư hắc tố da” nhằm 2 mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học UTHTD.
2. Xác định tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ và một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

Tác giả liên hệ: Vũ Thanh Phương,

Bệnh viện K Hà Nội

Email: vuthanhphuonghn@gmail.com

Ngày nhận: 30/11/2021

Ngày được chấp nhận: 28/12/2021

5 năm sau mổ của các bệnh nhân UTHTD tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

130 bệnh nhân UTHTD giai đoạn 2,3, có u nguyên phát, được phẫu thuật đơn thuần tại viện K từ 2013 đến 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: UTHTD giai đoạn 2, 3, được mổ cắt rộng u, vét hạch khu vực đơn thuần, có hồ sơ bệnh án lưu trữ, bệnh nhân UTHTD được chẩn đoán xác định typ mô bệnh học từ bệnh phẩm mổ trên các tiêu bản nhuộm HE và hóa mô miễn dịch.

Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân có kèm thêm ung thư khác, không mắc các bệnh lý nền ảnh hưởng đến sống thêm, các bệnh nhân ung thư tái phát.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả tiến cứu và hồi cứu có theo dõi dọc.

Địa điểm, thời gian nghiên cứu: tại Bệnh viện K, từ 1/2016 đến 10/2021.

Cỡ mẫu, chọn mẫu: công thức tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2 là

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

Trong đó:

n = số bệnh nhân tối thiểu cần nghiên cứu.

$Z_{1-\alpha/2}$ = hệ số giới hạn độ tin cậy đối với độ tin cậy 95%, tra bảng = 1,96.

p = tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ UTHTD, theo nghiên cứu trước là 25%,⁵ suy ra p là 0,25.

$q = 1 - p$ = tỷ lệ tái phát di căn sau mổ UTHTD, $q = 1 - 0,25 = 0,75$.

d = sai số tuyệt đối cho phép = 0,1.

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,25 \times 0,75}{(0,1)^2} = 72$$

Cỡ mẫu thực tế đủ tiêu chuẩn trên là 130 trường hợp.

Các biến số, chỉ số: nhóm tuổi < 20, 20 – 39, 40 – 59, 60 – 79 và ≥ 80, và nhóm tuổi < 50 và ≥ 50, giới nam, nữ, vị trí khối u đầu cổ, thân mình, chi trên, chi dưới, thể mô bệnh học lan tràn nông, nốt, nốt ruồi son, nốt ruồi son đỉnh. Bề dày u ≤ 1,0, 1,01 – 2,0, 2,01 – 4,0, > 4,0 mm. ClarkI, II, III, IV, V, và Clark 2,3 và Clark 4,5, giai đoạn phát triển tỏa tia hay thẳng đứng, loét u có hay không, vệ tinh có hay không, u xâm nhập bạch mạch có hay không, lympho xâm nhập u dày đặc, thưa thớt và không lympho bào, số nhân chia < 1 / mm², 1 – 6 / mm², > 6 / mm², hạch khu vực N0 chưa di căn, N1 di căn 1 hạch, N2: 2 – 3 hạch, N3 > 3 hạch, giai đoạn bệnh 2, 3. Sống thêm 5 năm toàn bộ tính theo tháng kể từ ngày mổ đến ngày kết thúc nghiên cứu, kết cục 5 năm còn sống hay mất do ung thư.

Quy trình nghiên cứu: thu nhận thông tin qua khám bệnh nhân và hồ sơ bệnh án, xét nghiệm cận lâm sàng, chẩn đoán giai đoạn 2,3 vào mẫu bệnh án. Nhóm tiến cứu thì bệnh phẩm sau phẫu thuật được cố định trong formon trung tính 10%, trong vòng 48 giờ; sau đó bệnh phẩm được pha, đúc và cắt mảnh, nhuộm theo phương pháp HE thường quy. Nhóm hồi cứu, mượn tất cả các tiêu bản, khối nén tại trung tâm giải phẫu bệnh viện K. Được đọc bởi các nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm viện K về thể mô bệnh học, bề dày u, Clark, giai đoạn phát triển, vệ tinh, loét u, u xâm lấn mạch, tỷ lệ nhân chia, lympho xâm nhập u, số hạch khu vực di căn. Phân tích yếu tố liên quan đến sống thêm 5 năm toàn bộ, đầu vào của phân tích là nhóm bệnh nhân có tiêu chuẩn thuần nhất (UTHTD giai đoạn 2, 3 theo AJCC 2009, được cắt rộng u và vét hạch khu vực cho các trường hợp). Đầu ra của phân tích là tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ. Theo dõi bệnh nhân hẹn khám định kỳ 3 tháng 1 lần để phát hiện tái phát di căn. Thời gian sống thêm với bệnh nhân đã chết được tính theo tháng kể từ ngày mổ cho đến ngày

chết do ung thư, với bệnh nhân còn sống được tính từ ngày mổ cho đến ngày kết thúc nghiên cứu.

3. Xử lý số liệu

Dùng SPSS 20.0 để nhập, phân tích số liệu, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ dùng Kaplan – Meier. Phân tích đơn yếu tố dùng kiểm định Log rank tính giá trị p khi phân tích từng yếu tố liên quan đến sống thêm 5 năm toàn bộ. Không phân tích đa biến vì dung lượng bản thảo cho phép có hạn.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt số 4759, ngày chấp thuận 25/12/2015. Biện số, chỉ số nghiên cứu thu thập một cách trung thực và khoa học.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học (n =130)

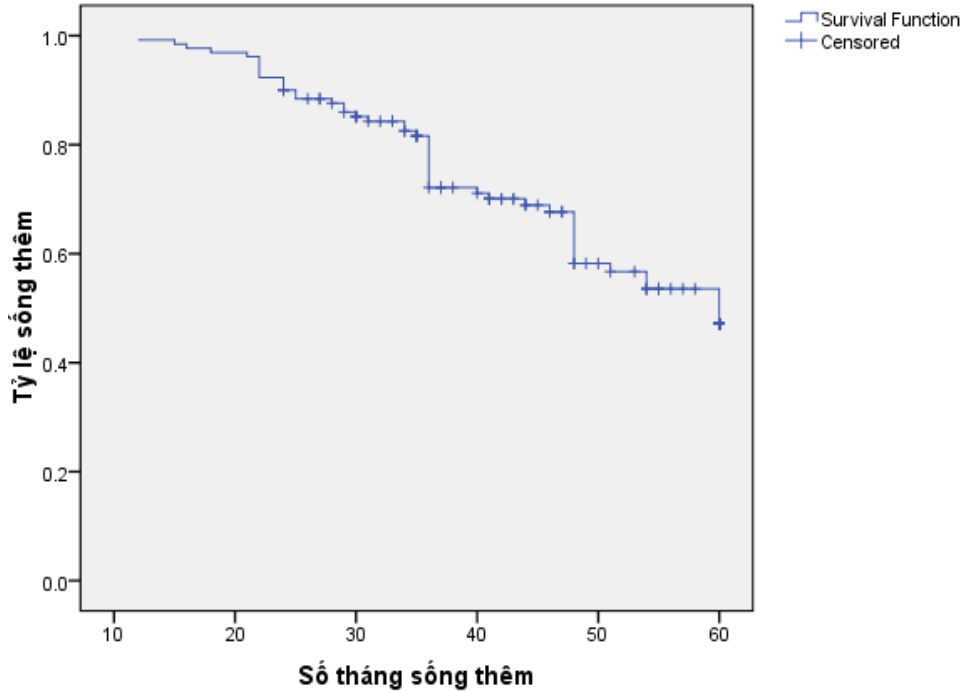
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Nhóm tuổi	< 20	1	0,5
	20 - 39	14	11,1
	40 - 59	64	53,1
	60 - 79	47	30,4
	≥ 80	4	4,9
Giới	Nam	66	50,7
	Nữ	64	49,3
Vị trí u	Đầu cổ	19	14,6
	Thân mình	29	22,3
	Chi trên	21	16,2
	Chi dưới	61	46,9
Thể mô bệnh học	Lan tràn nông	68	52,3
	Nốt	27	20,8
	Nốt ruồi son	19	14,6
	Nốt ruồi son đỉnh	16	12,3
Bề dày u (mm)	≤ 1,0	0	0
	1,1-2,0	3	2,3
	2,1-4,0	53	40,8
	> 4,0	74	56,9

		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Clark	I	0	0
	II	2	1,5
Clark	III	23	17,7
	IV	42	32,3
	V	63	48,5
Giai đoạn phát triển	Tỏa tia	31	23,8
	Thẳng đứng	99	76,2
Vệ tinh	Có	44	33,8
	Không	86	66,2
Loét u	Không	66	50,8
	Có	64	49,2
Xâm nhập mạch	Có	27	20,8
	Không	103	79,2
Nhân chia/mm ²	<1	37	28,4
	1-6	40	30,8
	> 6	53	40,8
Lympho xâm nhập u	Dày đặc	26	20
	Thưa thớt	60	46,2
	Không có lympho	44	33,8
Hạch khu vực	Chưa di căn	67	51,5
	Di căn 1 hạch	20	15,4
	2 -3 hạch	18	13,9
	> 3 hạch	25	19,2
Giai đoạn	2	56	43,1
	3	74	56,9

Tuổi TB $56,0 \pm 1,8$, nam / nữ 1.03. Vị trí khối u hay gặp chi dưới 46,9%, thể lan tràn nông 52,3%, bề dày khối u 2,1 – 4,0mm 40,8%, > 4,0mm 56,9%, mức độ Clark V 48,5%, giai đoạn phát triển thẳng đứng 76,2%, nhân vệ tinh quanh u 33,8%, loét khối u 49,2%, u xâm nhập mạch 20,8%. U xâm lấn trung bì có số nhân chia > 6 / mm² là 40,8%, lympho xâm nhập u thưa thớt 46,2%, di căn hạch khu vực 48,5%, giai đoạn bệnh 2, 3 là 43,1%, 56,9%.

2. Kết quả một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm sau điều trị

Sống thêm 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật: là 47,1%.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ

Một số yếu tố ảnh hưởng:

Bảng 2. Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm 5 năm toàn bộ

Yếu tố		Sống thêm 5 năm%	Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	95% khoảng tin cậy	Số chết	p
Tuổi (n =130)	< 50 tuổi	57,2	49,24 ± 2,35	44,62 – 53,85	13	0,648
	≥ 50 tuổi	42,9	48,93 ± 1,60	45,79 – 52,07	37	
Giới (n =130)	Nam	44,8	48,55 ± 1,89	44,83 – 52,26	28	0,703
	Nữ	49,8	49,54 ± 1,90	45,81 – 53,26	22	
Vị trí u (n =130)	Đầu cổ	52,8	49,83 ± 3,59	42,77 – 56,88	5	0,263
	Thân	51,9	52,25 ± 2,37	47,59 – 56,91	10	
	Chi trên	50,9	53,13 ± 2,60	48,03 – 58,24	7	
Typ mô bệnh học (n =130)	Chi dưới	41,8	45,61 ± 2,16	41,37 – 49,86	28	0,0001
	Lan tràn nông	67,2	56,24 ± 1,13	54,02 – 58,46	12	
	Cục	7,9	33,96 ± 2,79	28,47 – 39,44	22	
	Nốt ruồi son	58,9	53,34 ± 2,55	48,34 – 58,35	6	

	Yếu tố	Sống thêm 5 năm%	Thời gian sống thêm trung bình (tháng)	95% khoảng tin cậy	Số chết	p
	Nốt ruồi son đỉnh	13,1	39,15 ± 3,69	31,92 – 46,38	10	
Độ dày u (n =130)	T2	100	59,18 ± 0,68	57,83 – 60,53	0	0,0001
	T3	58,6	41,23 ± 1,59	38,10 – 44,36	13	
	T4	36,4	35,83 ± 3,57	33,15 – 38,26	37	
Clark (n =130)	Clark 2,3	79,8	57,78 ± 0,91	55,99 – 59,57	7	0,0001
	Clark 4,5	19,7	38,43 ± 1,76	34,97- 41,90	46	
Giai đoạn phát triển (n=130)	Tỏa tia	75,3	58,61 ± 1,15	56,35 – 60,86	3	0,0001
	Thẳng đứng	38,6	46,23 ± 1,58	43,13 – 49,33	47	
Nhân vệ tinh (n =130)	Có vệ tinh	21,8	37,38 ± 2,30	32,85 – 41,90	31	0,0001
	Không	60,3	55,27 ± 1,11	53,07 – 57,46	19	
Loét u (n =130)	Có loét	29	43,58 ± 1,95	39,76 – 47,41	36	0,0001
	Không	65,5	54,62 ± 1,15	51,66 – 57,58	14	
Xâm nhập bạch mạch (n =130)	Có	0	28,88 ± 2,17	24,63 – 33,14	26	0,0001
	Không	61,6	54,63 ± 1,03	52,60 – 56,66	24	
Nhân chia (n =130)	< 1 / mm ²	88,1	58,76 ± 0,82	57,15 – 60,38	2	0,0001
	1 – 6 / mm ²	66,3	52,20 ± 2,32	47,65 – 56,75	12	
	> 6 / mm ²	15,2	40,42 ± 2,01	36,74 – 44,38	36	
Lympho xâm nhập u (n =130)	Dày đặc	89,5	58,73 ± 0,84	57,08 – 60,39	2	0,0001
	Thưa thớt	50,2	52,19 ± 1,73	49,51 – 56,31	17	
	Không lympho	6,7	37,77 ± 2,11	33,62 – 41,91	31	
Hạch khu vực (n =130)	Hạch (-)	83,1	59,11 ± 0,55	58,02 – 60,19	5	0,0001
	1 hạch (+)	28,7	48,43 ± 2,35	43,83 – 53,04	9	
	2- 3 hạch (+)	17,4	41,63 ± 2,95	35,84 - 47,41	15	
	>3 hạch (+)	10	28,21 ± 1,88	24,52 – 31,89	21	
Giai đoạn (n =130)	2	75,3	58,79 ± 0,73	57,34 – 60,24	5	0,0001
	3	28	42,30 ± 1,82	38,72 – 45,87	45	

Các bệnh nhân có tuổi < 50 và ≥ 50, giới, vị trí u sống thêm 5 năm toàn bộ là khác nhau, nhưng

không có ý nghĩa với $p > 0,05$. Các bệnh nhân có thể mô bệnh học, độ dày u, mức độ Clark, giai đoạn phát triển, nhân vệ tinh, loét u, u xâm nhập bạch mạch, số nhân chia, lympho xâm nhập u, số hạch khu vực di căn, giai đoạn bệnh sống thêm 5 năm toàn bộ là khác nhau, có ý nghĩa với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

Tuổi, giới, vị trí u: kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình 56,0, nam / nữ là 1,03. Vị trí gặp nhiều ở chi dưới 46,9%, thân mình 22,3%. Kết quả này tương tự với kết quả của Balch, tuổi trung bình 55,2; nam / nữ là 1,2, vị trí hay gặp chi dưới 51%, thân mình 23,4%.⁶ Chúng tôi có nhận xét tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc bệnh càng tăng, rất ít gặp ở thanh thiếu niên, trong nhóm nghiên cứu này chỉ gặp một trường hợp nam 18 tuổi, vị trí u hay gặp ở chi dưới đặc biệt ở gót chân và gan bàn chân, gặp 45 / 130 trường hợp chiếm 34,6% u ở gót chân và gan bàn chân, vị trí này tiếp xúc cọ sát nhiều, da dày sừng hóa.

Mô bệnh học, độ dày u, Clark u: kết quả nghiên cứu này, các bệnh nhân có thể lan tràn nông tỷ lệ cao 52,3%, thể cục 20,8%. Bề dày chủ yếu T3,T4 là 40,8%, 56,9%. Gặp nhiều Clark IV,V là 32,3%, 48,5%. Nghiên cứu của Balch trên 17600 bệnh nhân, thể lan tràn nông 70%, thể cục 15%, u có bề dày T3,T4 là 30,5%, 21,5%, Clark IV, V chỉ có 47,3%.⁶ Kết quả của chúng tôi, bệnh nhân có độ dày u T3,T4 và Clark IV,V tỷ lệ cao hơn, do bệnh nhân của chúng tôi thường đến viện ở giai đoạn không sớm, kết quả nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân có thể lan tràn nông gặp nhiều, là thể phát triển theo bề mặt da, tiến triển chậm, ít cho di căn hạch khu vực. Độ dày u, chúng tôi không gặp trường hợp nào ở T1, còn T2 chỉ 3 trường hợp, Clark 1 không gặp trường hợp nào, Clark 2 chỉ có 2 trường hợp.

Giai đoạn phát triển, vệ tinh quanh u, loét u: kết quả nghiên cứu này, các bệnh nhân có giai đoạn phát triển thẳng đứng hay gặp 76,2%, có vệ tinh 33,8%, có loét u 49,2%. Nghiên cứu của Garbe C, thấy 62,9% trường hợp có phát triển thẳng đứng, 18,3% có vệ tinh và 25% có loét khối u,⁷ sự khác nhau này do các bệnh nhân của họ thường phát hiện ở giai đoạn sớm nên giai đoạn phát triển thẳng đứng, có vệ tinh, loét u có tỷ lệ thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Giai đoạn phát triển thẳng đứng chủ yếu gặp ở những khối u có độ dày T4, có nhân vệ tinh quanh u được xếp là N_{2c} theo hiệp hội phòng chống ung thư Mỹ (AJCC).⁸

Xâm nhập bạch mạch, nhân chia, lympho xâm nhập u: kết quả của chúng tôi, các bệnh nhân có xâm nhập bạch mạch 20,8%, u xâm lấn trung bì thì có số nhân chia $> 6 / \text{mm}^2$ là 40,8%, không có lympho bào xâm nhập u 33,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Garbe C, cụ thể là xâm nhập bạch mạch 16,2%, u xâm lấn trung bì có số nhân chia $> 6 / \text{mm}^2$ là 23,4% và không có lympho bào 22,6%.⁷

Số hạch khu vực di căn, giai đoạn bệnh: nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân di căn hạch vùng là 48,5%, cao hơn nhiều so với kết quả của Garbe C là 18,8% và giai đoạn 3 cũng cao hơn nhiều kết quả của Garbe C cụ thể là 56,9% so với 26,5%.⁷ Nguyên nhân là bệnh nhân của chúng tôi thường đến viện ở giai đoạn muộn hơn.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm sau mổ

Nhóm tuổi, giới, vị trí u: nghiên cứu này, các bệnh nhân có nhóm < 50 và ≥ 50 tuổi, sống thêm 5 năm là khác nhau, tương ứng 57,2% so với 42,9%, không có ý nghĩa, $p > 0,05$. Nam và nữ sống thêm 5 năm là khác nhau, tương ứng 44,8% so với 49,8% ($p > 0,05$). Các bệnh nhân có vị trí u, sống thêm 5 năm là khác nhau,

cụ thể là đầu cổ, thân mình, chi trên chi dưới tương ứng là 52,2%, 51,9%, 50,9% và 41,8% ($p > 0,05$). Của Balch sống thêm 5 năm nhóm < 50 tuổi cao hơn nhóm ≥ 50 tuổi, nhóm nữ cao hơn nam, không có ý nghĩa, $p > 0,05$, vị trí u ở đầu cổ, thân mình, chi trên, chi dưới sống thêm 5 năm tương ứng là 51,5%, 53,2, 48,6 và 45,3%, khác nhau không có ý nghĩa, $p > 0,05$.⁶

Típ mô bệnh học, độ dày u: nghiên cứu của chúng tôi, sống thêm 5 năm các bệnh nhân có thể lan tràn nông, thể cục, thể nốt ruồi son và thể nốt ruồi son đỉnh tương ứng là 67,2%, 7,9%, 58,9%, 13,1% ($p = 0,0001$). Sống thêm 5 năm các bệnh nhân có độ dày khối u T2, T3, T4 tương ứng là 100%, 58,6%, 36,4%. Nghiên cứu của Balch, trên 17600 bệnh nhân, sống thêm 5 năm thể lan tràn nông, thể cục, thể nốt ruồi son và thể nốt ruồi son đỉnh tương ứng là 78%, 15%, 68,2%, 21,5%, sống thêm 10 năm ở bệnh nhân có T1, T2, T3, T4 lần lượt là 92%, 80%, 63%, 50% ($p < 0,05$).⁶ Qua các kết quả nghiên cứu cho thấy thể lan tràn nông và thể nốt ruồi son, sống thêm 5 năm cao hơn hẳn hai thể còn lại, vì chúng chủ yếu phát triển theo bề ngang, tiến triển chậm hơn, ít di căn hạch khu vực và di căn xa, trái ngược với 2 thể cục và thể nốt ruồi son đỉnh phát triển theo bề dọc, tiến triển nhanh hơn, cho di căn hạch khu vực, di căn xa sớm, ảnh hưởng đến sống thêm sau mổ. Bề dày u tăng ảnh hưởng đến sống thêm sau mổ, là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất.^{6,7,9}

Mức độ Clark, giai đoạn phát triển: nghiên cứu này, sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân có Clark 2,3 là 79,8% và Clark 4,5 là 19,7% ($p = 0,0001$). Theo nghiên cứu của tác giả Clark sống thêm 8 năm là 96,3% ở bệnh nhân Clark II, 76,1% ở Clark III, 60,7% ở Clark IV, 38,5% ở Clark V.¹⁰ Của chúng tôi, sống thêm 5 năm của các bệnh nhân có nhóm có giai đoạn phát triển thẳng đứng là 38,6%, nhóm có giai đoạn tỏa tia là 75,3% ($p = 0,0001$). Nghiên cứu của

Barnhill trên 540 bệnh nhân, sống trên 5 năm của nhóm có giai đoạn phát triển thẳng đứng 34%, trong khi nhóm có giai đoạn tỏa tia 98,2% ($p < 0,05$).¹¹ Các bệnh nhân có mức độ Clark tăng thì sống thêm 5 năm sau mổ giảm đáng kể trên các nghiên cứu, khi xuất hiện giai đoạn phát triển thẳng đứng thì độ dày khối u và mức độ Clark tăng.

Nhân vệ tinh, loét u: nghiên cứu này, sống thêm 5 năm của các bệnh nhân có vệ tinh 21,8%, không có vệ tinh 60,3%. Sống thêm 5 năm của các bệnh nhân có loét 29,% và không loét 65,5% ($p = 0,0001$). Nghiên cứu của Barnhill, sống trên 5 năm ở các bệnh nhân không có vệ tinh và có vệ tinh lần lượt là 90 và 66,7%.¹¹ Của Balch, trên 17600 bệnh nhân, thấy sự có mặt của loét làm giảm tỷ lệ sống của bệnh nhân ở tất cả các nhóm bề dày u, u T1 có loét giảm tỷ lệ sống sót 5% so với u không có loét, đối với u T4 tỷ lệ giảm này lên tới 22%.⁶ Yếu tố loét là yếu tố tiên lượng độc lập về khả năng sống sót ở những bệnh nhân bị UTHTD, là một trong các yếu tố có trong bảng phân loại T theo phân loại giai đoạn của hiệp hội ung thư Mỹ (AJCC).⁸

Xâm nhập bạch mạch, tỷ lệ nhân chia: nghiên cứu này, sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân có xâm nhập bạch mạch là 0%, nhóm không xâm nhập bạch mạch 61,6% ($p = 0,0001$). Sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân có nhân chia $< 1 / \text{mm}^2$ là 88,1%, nhân chia $1 - 6 / \text{mm}^2$ là 66,3% và nhân chia $> 6 / \text{mm}^2$ là 15,2%. Nghiên cứu của Barnhill, sống trên 5 năm ở các bệnh nhân có xâm nhập bạch mạch 12,8% và không xâm nhập bạch mạch là 42,1%. Sống thêm 5 năm 98,7% với bệnh nhân có nhân chia $< 1 / \text{mm}^2$, 85,1% có nhân chia từ $1 - 6 / \text{mm}^2$, 68,2% có nhân chia trên $6 / \text{mm}^2$.¹¹ Nghiên cứu của tác giả Xiaowei trên 106 bệnh nhân, thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm không có xâm nhập bạch mạch và nhóm có xâm nhập bạch mạch tương ứng là 85,4 và 12,7% ($p < 0,05$).¹² Yếu tố nhân chia là yếu

tổ tiên lượng độc lập về khả năng sống sót ở những bệnh nhân bị UTHTD trong các nghiên cứu khác, ^{13,14} và là một trong các yếu tố có trong bảng phân loại T theo phân loại giai đoạn của hiệp hội ung thư Mỹ (AJCC). ⁸

Lympho xâm nhập u, số hạch khu vực di căn, giai đoạn: nghiên cứu này sống thêm 5 năm ở giai đoạn phát triển thẳng đứng nhóm lympho xâm nhập dày đặc là 89,5%, nhóm thưa thớt là 50,2% và nhóm không có lympho bào xâm nhập là 6,7% (p = 0,0001). Sống thêm 5 năm nhóm chưa di căn hạch khu vực 83,1%, nhóm có 1 hạch di căn 28,7%, nhóm 2 đến 3 hạch di căn 17,4%, nhóm > 3 hạch di căn 10%. Sống thêm 5 năm giai đoạn 2,3 là 75,3%, 28%. Nghiên cứu của Garbe C, sống 5 và 10 năm ở giai đoạn phát triển thẳng đứng có lympho xâm nhập u dày đặc lần lượt là 77% và 55%, trong khi đó lympho xâm nhập thưa thớt là 53% và 45% và nhóm vắng mặt sự xâm nhập của lympho là 37% và 27%. Sống thêm 5 năm khi 1 hạch khu vực di căn là 50%, có 2-3 hạch di căn là 37%, di căn 4 hạch trở lên chỉ còn 27%. Sống thêm 5 năm giai đoạn 2,3 là 79,5% và 26,4%. ⁷ Cấp độ tế bào lympho xâm nhập u là một yếu tố dự báo độc lập về tình trạng di căn hạch khu vực và khả năng sống sót ở những bệnh nhân bị UTHTD. ¹³

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

Bệnh hay gặp: trên 40 tuổi, vị trí chi dưới, thể lan tràn nông.

Nam/nữ là 1,03, bề dày u > 2,0mm 97,7%, Clark IV,V 80,8%, số nhân chia > 6/mm² 40,8%, lympho xâm nhập u thưa thớt và không có lympho bào 80%, giai đoạn phát triển thẳng đứng 76,2%. Vệ tinh 33,8%, loét u 49,2%, u xâm nhập mạch 20,8%, di căn hạch khu vực 48,5%, giai đoạn 2 là 43,1%, giai đoạn 3 là 56,9%.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm sau mổ

Sống thêm 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật là 47,1%.

Các yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm toàn bộ sau phẫu thuật: thể nốt, thể nốt ruồi son đỉnh, độ dày u tăng, mức độ Clark tăng, giai đoạn phát triển thẳng đứng, nhân vệ tinh, loét u, u xâm nhập bạch mạch, nhân chia tăng, lympho xâm nhập u giảm, số hạch khu vực di căn tăng, giai đoạn bệnh tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albino A.P, Reed J.A., McNutt N.S. Molecular Biology of Cutaneous Melanoma, Principles and practice of Oncology. Lippincott Raven. 1997;2(46).
2. Lê Đình Roanh. *U hắc tố ác tính, giải phẫu bệnh học*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 1998.
3. Marc Hurlbert. *2020 Melanoma mortality rates decreasing despite ongoing increase in incidence*. Melanoma research Alliance2020.
4. Phạm Thị Hoàng Anh, Nguyễn Thị Hoài Nga, Trần Hồng Trường. Tình hình bệnh ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1996-1999 *Tạp chí y học thực hành*. 2002;4-11.
5. Đào Tiến Lục. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố tiên lượng của ung thư hắc tố ác tính*. Hà Nội: Luận văn bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội; 2001.
6. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(16):3622-3634.
7. Garbe C, Büttner P, Bertz J, et al.

Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer*. 1995;75(10):2484-2491.

8. Ogata D, Namikawa K, Takahashi A, Yamazaki N. A review of the AJCC melanoma staging system in the TNM classification (eighth edition). *Japanese journal of clinical oncology*. 2021;51(5):671-674.

9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2452-2459.

10. Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry Dt, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(24):1893-1904.

11. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer*. 1996;78(3):427-432.

12. Xiaowei Xu MD, Phyllis A. Lymphatic invasion revealed by multispectral imaging is common in primary melanomas and associates with prognosis. *Human Pathology*. 2008;39:901-909.

13. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(6):449-458.

14. Mandalà M, Galli F, Cattaneo L, et al. Mitotic rate correlates with sentinel lymph node status and outcome in cutaneous melanoma greater than 1 millimeter in thickness: A multi-institutional study of 1524 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):264-273.e262.

Summary

CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL FEATURES AND RELATED FACTORS AFFECTING SURVIVAL RESULTS AFTER SURGERY OF CUTANEOUS MELANOMA

This is a retrospective and prospective study on 130 cutaneous melanoma patients in stage 2,3 who were operated at K hospital from 2013 to 2019. Results:male/female 1.03, common age over 40 years old, lower limbs 46.9%, superficial spreading melanoma 52,3%, thickness > 2 mm 97.7%, Clark IV,V 80.8%, vertical growth phase 76.2 %, satellite 33.8%, ulceration 49.2%, lymphovascular/angiolymphatic invasion 20.8%, mitotic rate > 6/mm² 40.8%, sparse tumor infiltrating lymphocytes 46.2%, positive regional lymph nodes 48.5%, stage 2, 3 is 43.1%, 56.9%, respectively. Overall 5-year survival rate 47.1%. Adverse prognostic factors affect overall 5-years survival: nodular, acral lentiginous, increasing tumor thickness, high Clark level, vertical growth phase, satellite, ulceration, lymphovascular/angiolymphatic invasion , high mitotic rate, decreasing tumor infiltrating lymphocytes, increasing number of regional lymph nodes metastases and upstage.

Keywords: Cutaneous melanoma, prognostic factors, histopathology