

NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN GIỮA DI CĂN HẠCH VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ MÔ BỆNH HỌC CỦA UNG THƯ HẮC TỔ DA

Vũ Thanh Phương ✉, Nguyễn Văn Chủ

Bệnh viện K

Ung thư hắc tố da là bệnh lý rất ác tính, tiến triển nhanh, di căn sớm, kết quả sống thêm sau điều trị thấp. Chúng tôi chọn đề tài này vì Việt Nam chưa có nghiên cứu. Mục tiêu là nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và liên quan giữa di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học của ung thư hắc tố da tại viện K. 60 bệnh nhân ung thư huyết tố da giai đoạn II, III được điều trị tại viện K. Thiết kế mô tả hồi cứu và tiến cứu. Hay gặp tuổi 40 - 70, nữ/nam 1,2. Xuất hiện nhiều chi dưới 70%, u màu đen 65%, nốt ruồi to 38,3%, thể lan tràn nông 73,3%, di căn hạch 28,3%, bề dày u > 2 mm 86,7%, loét 23,3%, Clark IV,V 78,4%. Giai đoạn phát triển thẳng 90%, xâm nhập mạch 18,3%, vệ tinh 31,7%. nhóm thưa thớt lympho xâm nhập 61,1%. Di căn hạch thể nốt 75%. Di căn hạch nhóm T3, T4 cao hơn T1, T2, 34% so với 7,7%, nhóm có loét cao hơn nhóm không loét, 42,8% so với 23,9%, ở Clark IV - V cao hơn Clark I - II - III, 34% so với 7,7%, nhóm có giai đoạn phát triển thẳng đứng cao hơn nhóm không có thẳng đứng, 31,5% so với 0%, nhóm có xâm nhập mạch cao hơn nhóm không có, 90,9% so với 14,3%, nhóm có nhân vệ tinh cao hơn nhóm không có, 47,4% so với 19,5%. Di căn hạch 0% nhóm lympho bào xâm nhập dày đặc, 20% nhóm thưa thớt, 52,6% nhóm không có. Kết luận thường gặp ở tuổi 40 - 70, nữ/nam 1,2, bệnh hay gặp chi dưới, màu đen, nốt ruồi to, thể lan tràn nông, bề dày u > 2 mm, Clark IV, V, có giai đoạn phát triển thẳng đứng, di căn hạch thể nốt, nhóm thưa thớt lympho bào xâm nhập, u có loét 23,3%, di căn hạch 28,3%, xâm nhập mạch 18,3%, nhân vệ tinh 31,7%. Di căn hạch tăng khi độ dày u tăng, loét u, Clark tăng, có giai đoạn phát triển, có xâm nhập mạch, có nhân vệ tinh và lympho xâm nhập u giảm.

Từ khóa: di căn hạch vùng, mô bệnh học, ung thư hắc tố da.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hắc tố da 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,... Ung thư huyết tố da là bệnh rất ác tính, tiến triển nhanh, di căn sớm.^{1,2} Tỷ lệ mắc ung thư huyết tố da tăng liên tục ở hầu hết các nước trong nhiều thập kỷ qua. Tỷ lệ mắc mỗi năm tăng lên nhanh chóng 4 - 6%. Bệnh này đang ngày càng có xu hướng thành bệnh phổ biến ở các nước châu Âu, châu Mỹ, Úc và Newzealand.

Tác giả liên hệ: Vũ Thanh Phương,

Bệnh viện K

Email: vuthanhphuonghm@gmail.com

Ngày nhận: 13/09/2021

Ngày được chấp nhận: 20/01/2021

Tại Mỹ, theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ, 2020 ước tính 100.350 ca mắc mới trong đó 60.190 nam, 40.160 nữ và 6.850 ca tử vong do bệnh này trong đó 4.610 nam và 2.240 nữ. Là bệnh phổ biến thứ năm ở nam giới và thứ 6 ở nữ giới, và là một trong những ung thư phát triển nhanh nhất trong các bệnh ung thư ở Mỹ. Bệnh chiếm phần lớn các ca tử vong do ung thư da, trong khi bệnh chỉ chiếm dưới 2% các ca ung thư da.^{3,4} Ở Việt Nam, những năm gần đây, chưa có công bố cụ thể về tỷ lệ mắc và tử vong ung thư huyết tố da. Theo ghi nhận của Đoàn Hữu Nghị năm 1990, tỷ lệ mắc là 0,3 - 0,4/100.000 dân. Ung thư huyết tố da là bệnh ít gặp, nhưng đến khám và điều trị tại bệnh viện K tăng lên hàng năm. Do hiểu biết về bệnh này còn hạn chế nên phần nhiều bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn.⁵

Điều trị ung thư huyết tố, hiện nay phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu khi bệnh ở giai đoạn tại chỗ, tại vùng, phương pháp điều trị bằng hóa chất ít hiệu quả, mang tính chất hỗ trợ khi bệnh ở giai đoạn muộn. Trên thực tế, nghiên cứu về ung thư huyết tố da rất ít, chưa có nghiên cứu nào về liên quan di căn hạch với các yếu tố mô bệnh học. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu liên quan giữa di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học của ung thư hắc tố da tại Bệnh viện K” nhằm hai mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư hắc tố da; liên quan giữa di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học của chúng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

60 bệnh nhân ung thư huyết tố da giai đoạn II, III, có u nguyên phát, được điều trị bằng phẫu thuật tại Bệnh viện K từ 2015 - 2020.

Tiêu chuẩn chọn: được chẩn đoán xác định là ung thư huyết tố da nguyên phát bằng mô bệnh học tại Bệnh viện K.

- Được điều trị triệt căn. Có đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

- Còn tiêu bản lưu trữ, đảm bảo chất lượng để chẩn đoán.

- Còn khối nén có đủ bệnh phẩm để chẩn đoán mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Tiêu chuẩn loại trừ: Tất cả các trường hợp không đủ tiêu chuẩn như trên

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, kết hợp tiến cứu và hồi cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích. Cỡ mẫu của chúng tôi là 60 trường hợp (hồi cứu 22, tiến cứu 38).

Kỹ thuật thu thập số liệu

Trực tiếp khám bệnh nhân và khai thác hồ

sơ bệnh án, điền đầy đủ theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, bao gồm các thông tin: Tuổi, giới, vị trí u, hình thái, màu sắc, một số yếu tố mô bệnh học

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Tuổi chia thành các nhóm < 20 tuổi, 20 - 29 tuổi, 30 - 39 tuổi, 40 - 49 tuổi, 50 - 59 tuổi, 60 - 69 tuổi, 70 - 79 tuổi, ≥ 80 tuổi. Giới: nam và nữ.

- Vị trí u: đầu mặt cổ, thân mình, chi trên, chi dưới. Màu sắc: đen, nâu sẫm, không nhiễm sắc tố. Hình thái: loét, loét sùi, sùi, nốt ruồi to, phẳng.

- Mô bệnh học thể lan tràn nông, thể nốt, thể nốt ruồi son, thể nốt ruồi son đỉnh.

- Di căn hạch: có, không

- Xâm nhập mạch: Có, không

- Bề dày u theo bề dày Breslow (mm): Kết nối kính hiển vi và màn hình máy tính, dùng chức năng thước đo chiều dài của phần mềm DP2 - BSW, cách đo như sau

+ Đo thẳng đứng (vuông góc so với bề mặt da).

+ Đo từ lớp tế bào hạt cao nhất của thượng bì và không phải từ lớp hắc tố bào cao nhất.

+ Đo tới chỗ các tế bào hắc tố nằm sâu nhất ngay cả nếu chỉ là một tế bào hay một đảo tế bào cô lập.

+ Đo từ đáy của ổ loét nếu u hắc tố bị loét và chỉ đo như vậy khi u dày nhất ở vị trí này.

- Mức độ xâm lấn vi thể theo hệ thống Clark:

+ Loét vi thể: Có, không

+ Vệ tinh vi thể: Có, không

- Lympho xâm nhập u: Dày đặc, thưa thớt và không có lympho xâm nhập u.

- Giai đoạn phát triển thẳng đứng: Có, không

Quy trình nghiên cứu

- Thu nhập thông tin về tuổi, giới, vị trí u, màu sắc, hình thái u

- Xét nghiệm mô bệnh học:

+ Xét nghiệm mô bệnh học để khẳng định

chẩn đoán ung thư huyết tố da và phân loại theo tiêu chuẩn phân loại của WHO năm 2006. Thu thập các đặc điểm u như bề dày Breslow, xâm lấn Clark, vệ tinh vi thể, loét, lympho xâm nhập u, giai đoạn phát triển hình tỏa tia hay thẳng đứng.

+ 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.

+ Các tiêu bản được đọc trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 40, 100, 200, 400 lần, dưới sự giúp đỡ của nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm.

- Hóa mô miễn dịch với các trường hợp nghi ngờ, dấu ấn Melan - A, S - 100, HMB45

+ Các tiêu bản dùng để nhuộm hóa mô miễn dịch được cắt từ chính khối bệnh phẩm u đúc trong paraffin, đã được cắt nhuộm HE trước đó và được nhuộm theo quy trình.

+ Đánh giá kết quả nhuộm HMMD: Đối với HMB - 45 và Melan - A thì dương tính khi có trên 10% tế bào u bắt màu nâu đỏ lan tỏa trong bào tương.

2. Xử lý số liệu

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư hắc tố da

Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới

Tuổi trung bình $52,2 \pm 11,2$, tuổi thấp nhất là 20 và tuổi cao nhất là 85; độ tuổi hay gặp nhất từ 40 đến 69 tuổi, chiếm 75,8%, tỷ lệ nữ/nam là 1,2.

Bảng 1. Phân bố theo tuổi, giới

Lứa tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 20	0	0	0	0	0	0
20 - 29	1	1,7	2	3,3	3	5
30 - 39	3	5	4	6,7	7	11,7
40 - 49	10	16,7	11	18,3	21	35

Số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng máy vi tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm. Sử dụng test kiểm định χ^2 để phân tích mối liên quan giữa các biến (trường hợp mẫu quan sát dưới 5 sẽ dùng phương pháp kiểm định chính xác (Exact Probability Test: Fisher và Phi and Cramer's...). Sự khác biệt khi $p < 0,05$.

Hạn chế sai số của nghiên cứu

- Hạn chế các trường hợp khó chẩn đoán bằng đảm bảo kỹ thuật cắt nhuộm tốt, đạt tiêu chuẩn, những trường hợp có lỗi kỹ thuật sẽ cắt nhuộm lại.

- Hạn chế âm tính giả và dương tính giả khi nhuộm HMMD bằng cách tuân thủ đúng quy trình kỹ thuật, tất cả các tiêu bản nhuộm đều có chứng âm và chứng dương.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Thời gian từ 1.2017 đến 6.2020, nghiên cứu được tiến hành tại viện K.

3. Đạo đức trong nghiên cứu

- Kế hoạch nghiên cứu được sự đồng ý của lãnh đạo bệnh viện K.

- Đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt.

- Tất cả biến số, chỉ số nghiên cứu được thu thập một cách trung thực và khoa học.

Lứa tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
50 - 59	7	11,7	8	13,3	15	25
60 - 69	5	8,3	5	8,3	10	16,7
70 - 79	1	1,7	2	3,3	3	5
> 80	0	0	1	1,7	1	1,7

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và yếu tố mô bệnh học (n = 60)

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đầu cổ	4	6,6
Thân mình	6	10,0
Chi trên	8	13,3
Chi dưới	42	70,0
Tổng số	60	100
Màu sắc	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Màu đen	39	65,0
Màu nâu sẫm	15	25,0
Không nhiễm sắc	6	10,0
Tổng số	60	100
Hình thái	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Loét	5	8,3
Loét sùi	15	25,0
Nốt ruồi to	23	38,3
Sùi	11	18,3
Phẳng	6	10,0
Tổng	60	100
Di căn hạch	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
N0	43	71,7
N1	7	11,7
N2	6	10
N3	4	6,6
Tổng	60	100
Típ mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thể lan tràn nông	44	73,3
Thể nốt	8	13,3
Thể nốt ruồi son	5	8,3

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thể nốt ruồi son đỉnh	3	5,0
Các típ khác	0	0
Tổng	60	100
Bề dày u (mm)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
≤ 1	0	0,0
1,01 - 2	8	13,3
2,01 - 4	33	55,0
≥ 4	19	31,7
Tổng	60	100
Loét u	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Không	46	76,7
Có	14	23,3
Tổng	60	100
Xâm lấn Clark	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
I	0	0,0
II	4	6,6
III	9	15,0
IV	34	56,7
V	13	21,7
Tổng	60	100
Giai đoạn phát triển	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Có phát triển thẳng đứng	54	90,0
Không có giai đoạn phát triển thẳng đứng	6	10,0
Tổng	60	100
Xâm nhập mạch	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Có xâm nhập mạch	11	18,3
Không có xâm nhập mạch	49	81,7
Tổng	60	100
Vệ tinh vi thể	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Có	19	31,7
Không	41	68,3
Tổng	60	100
Mức độ lympho xâm nhập u	Số bệnh nhân (n = 54)	Tỷ lệ (%)
Dày đặc	4	7,4

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thừa thớt	33	61,1
Không có lympho bào	17	31,5
Tổng	54	100

- Vị trí gặp nhiều ở chi dưới 70%. Màu đen tỷ lệ cao 65,%. Nốt ruồi to tỷ lệ 38,3%. Có di căn hạch chiếm 28,3%. Thể lan tràn nông tỷ lệ cao 73,3%, thể nốt 13,3%.

- Bề dày u T3, T4 tỷ lệ cao 86,7%. Có loét u chiếm 23,3%.

- Clark IV, V tỷ lệ cao 78,4%.

- Có phát triển thẳng đứng 90,0%. Có xâm nhập mạch 18,3%. Có vệ tinh 31,7%, nhóm thừa thớt lympho bào xâm nhập tỷ lệ cao 61,1%.

2. Liên quan giữa di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học

Bảng 3. Liên quan di căn hạch với típ mô bệnh học, bề dày u, loét u (n = 60)

Típ mô bệnh học (n = 60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Có di căn hạch	Không di căn hạch	
Thể lan tràn nông	6	38	13,6
Thể nốt	6	2	75,0
Thể nốt ruồi son	1	4	20,0
Thể nốt ruồi son đỉnh	2	1	66,7
p	< 0,05		
Bề dày khối u (n = 60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Có di căn hạch	Không di căn hạch	
T1, T2	1	12	7,7
T3, T4	16	31	34,0
p	< 0,05		
Loét u (n = 60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn hạch	
Có	6	8	42,8
Không	11	35	23,9
P	< 0,05		

Di căn hạch nhóm có vệ tinh 47,4% cao hơn nhóm không có vệ tinh 19,5%, có sự khác biệt $p < 0,05$. Nhóm lympho bào xâm nhập dày đặc u không có di căn hạch 0%. Nhóm lympho bào xâm nhập thừa thớt di căn hạch 21,2%. Nhóm không có lympho bào xâm nhập u di căn hạch là 58,8%, có sự khác biệt $p < 0,05$.

Bảng 4. Liên quan di căn hạch với Clark, giả phát triển, xâm nhập mạch (n = 60)

Clark (n = 60)	Di căn hạch		Tỷ lệ Di căn hạch (%)
	Có di căn hạch	Không di căn hạch	
I - II - III	1	12	7,7
IV - V	16	31	34,0
p	< 0,05		
Giai đoạn phát triển (n = 60)	Di căn hạch		Tỷ lệ Di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn hạch	
Không có pha phát triển thẳng đứng	0	6	0,0
Có pha phát triển thẳng đứng	17	37	31,5
p	< 0,05		
Xâm nhập mạch (n = 60)	Di căn hạch		Tỷ lệ Di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn hạch	
Có sự xâm nhập mạch	10	1	90,9
Không có sự xâm nhập mạch	7	42	14,3
Giá trị p	p < 0,05		

Clark I - II - III di căn hạch là 7,7%, ít hơn Clark IV - V di căn hạch là 34,0%, sự khác biệt $p < 0,05$. Di căn hạch ở nhóm có phát triển thẳng đứng cao hơn nhóm phát triển không thẳng đứng, 31,5% so với 0%, sự khác biệt $p < 0,05$. Nhóm có xâm nhập mạch có di căn hạch cao hơn nhóm không có xâm nhập mạch, 90,9% so với 14,3%, sự khác biệt $p < 0,05$.

Bảng 5. Liên quan di căn hạch với vệ tinh vi thể, lympho xâm nhập u (n = 60)

Vệ tinh vi thể (n = 60)	Di căn hạch		Tỷ lệ Di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn hạch	
Có	9	10	47,4
Không	8	33	19,5
p	< 0,05		
Mức độ lympho xâm nhập u (n = 54)	Di căn hạch		Tỷ lệ Di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn hạch	
Dày đặc	0	4	0
Thưa thớt	7	26	21,2
Không có lympho bào	10	7	58,8
p	< 0,05		

- Di căn hạch nhóm có vệ tinh 47,4% cao hơn nhóm không có vệ tinh 19,5%, sự khác biệt $p < 0,05$.

- Có giai đoạn phát triển thẳng đứng, nhóm lympho bào xâm nhập dày đặc u không có di căn hạch 0%. Nhóm lympho bào xâm nhập thưa thớt có di căn hạch 21,2%. Nhóm không có lympho bào xâm nhập u có di căn hạch là 58,8%, sự khác biệt $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng của ung thư hắc tố da

Phân bố theo tuổi, giới: Kết quả này phù hợp với kết quả của Masback A⁶, tuổi trung bình là 53,2, trẻ nhất 12 tuổi, già nhất 86 tuổi; nhóm tuổi hay gặp 50 đến 80 là 76,6%.

Tỷ lệ nữ/nam là 1,2. Thấp hơn kết quả của Garbe C⁷, trên 6599 BN là 1,4.

Vị trí, màu sắc, hình thái u nguyên phát

Gặp nhiều ở chi dưới 70%. Gặp ở chi dưới của chúng tôi cao hơn kết quả của Garbe C⁷ là 34,9%. Sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn và bệnh nhân thuộc chủng tộc và địa lý khác nhau.

U màu đen tỷ lệ cao 65%, u màu nâu sẫm 25%, kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Bartoli C,⁸ trên 5620 bệnh nhân màu đen và nâu sẫm là 77%. Chúng tôi nhận xét ung thư hắc tố màu đen và nâu sẫm chiếm đa số.

Hình thái loét đơn thuần, loét sùi, nốt ruồi to chiếm tỷ lệ cao 71,6%. Sùi và phẳng là 18,3%, 10%. Kết quả này khác với kết quả của Bartoli C,⁸ với sùi đơn thuần và thể phẳng chiếm tới 60,2%. Sự khác nhau này có thể bệnh nhân của chúng tôi được phát hiện muộn hơn, nên tỷ lệ thể phẳng thấp.

Đặc điểm di căn hạch

Nghiên cứu của chúng tôi di căn hạch là 28,3%. Tỷ lệ này cao hơn của M. Mandala⁹ trên 394 bệnh nhân di căn hạch 18,8%. Nguyên nhân là bệnh nhân của chúng tôi thường đến viện ở giai đoạn muộn. Nhiều nghiên cứu cũng đánh giá bề dày u, loét, số lượng di căn hạch là các yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư

huyết tố da. Nghiên cứu của Elder,¹⁰ tỷ lệ sống 5 năm của bệnh nhân ung thư hắc tố da khi có 1 hạch di căn là 70% nếu không có loét u, và nếu có loét thì là 50%, có 2 - 3 hạch di căn thì sống 5 năm là 60% đối với không có loét ở u và 37% nếu có loét ở u. Số lượng hạch di căn 4 hạch trở lên thì sống trên 5 năm chỉ còn 27%.

Mối liên quan di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học

Đặc điểm các típ mô bệnh học

Nghiên cứu của chúng tôi, thể lan tràn nông chiếm tỷ lệ cao 73,3%, thể nốt là 13,3%, thể nốt ruồi son là 8,3% và thấp thể nốt ruồi son đỉnh 5%. Kết quả này tương tự kết quả của Balch,¹¹ trên 17600 bệnh nhân, thể lan tràn nông 70%, thể nốt 15%, thể nốt ruồi son 8% và thấp là thể nốt ruồi son đỉnh 5%. Chúng tôi thấy di căn hạch thể nốt cao 75%, thể nốt ruồi son đỉnh 66,7%, thể nốt ruồi son 20% và thấp nhất thể lan tràn nông 13,6%. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Garbe C,⁷ trên 6599 bệnh nhân, di căn hạch thể lan tràn nông, thể nốt, thể nốt ruồi son, thể nốt ruồi son đỉnh lần lượt là 12,3%, 64,3%, 22,1%, 49,3%. Các tác giả đều cho rằng thể lan tràn nông phát triển chủ yếu theo bề ngang, ít di căn hạch vùng hoặc di căn xa nên có tiên lượng tốt. Thể nốt và thể nốt ruồi son đỉnh thường tiến triển nhanh, di căn hạch sớm nên có tiên lượng kém hơn.

Bề dày u nguyên phát

Nghiên cứu của chúng tôi, u có bề dày T1 0%, u T2 là 13,3%, u T3 là 55% và u T4 là 31,7%. Nghiên cứu của Farhad Azimi,¹² trên 1865 bệnh nhân, cho thấy u T1 là 18,1%, u T2 là 29,9%, u T3 là 30,5% và u T4 là 16,3%. Nghiên cứu của Barnhill RL¹³, thấy u T3 là 32,1% và T4 là 15,2%, u T2 là 28,4%, u T1 là 24,3%. Các nghiên cứu đều cho kết quả chung là u ở giai đoạn T3 chiếm tỷ lệ chủ yếu, thấp nhất là giai đoạn T1, điều đó cho thấy u được phát hiện chủ yếu ở giai đoạn muộn. Kết quả của chúng tôi

thấy nhóm có bề dày u càng lớn thì di căn hạch càng cao, cụ thể nhóm có bề dày u T1, T2 di căn hạch là 7,7% và T3, T4 di căn hạch 34,0%. Sự khác biệt $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Madala,⁹ trên 392 bệnh nhân, di căn hạch của nhóm T1, T2, T3, T4 lần lượt là 4,2%, 25,0%, 30,5%, 40,3%. Nghiên cứu của Balch CM,¹¹ trên 17600 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ sống 10 năm của bệnh nhân có T1, T2, T3, T4 lần lượt là 92%, 80%, 63%, 50%. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy bề dày u là một yếu tố tiên lượng độc lập và có vai trò quan trọng nhất trong tiên lượng bệnh, có liên quan đặc biệt đến di căn hạch, di căn xa, tỷ lệ sống thêm. Yếu tố bề dày u được đưa vào bảng phân loại giai đoạn bệnh theo hiệp hội ung thư Mỹ 2009.¹⁰

Loét u nguyên phát

Nghiên cứu của chúng tôi, có loét là 23,3%, di căn hạch của nhóm có loét cao hơn nhóm không loét, tương ứng là 42,8% so với 23,9%, có khác biệt với $p < 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đó, nghiên cứu của Hege,¹⁴ trên 235 bệnh nhân, thấy có 27,2% trường hợp u có loét. Nghiên cứu này cho thấy loét có liên quan trực tiếp tới di căn hạch, bề dày u và thời gian sống thêm của bệnh nhân. Nghiên cứu của Balch,¹⁵ trên 17600 bệnh nhân thấy u có loét tăng 6 - 12,5% ở u T1 và 63 - 72,5% ở u T4. Tác giả nhận 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%. Các kết quả này đã dẫn đến yếu tố loét là 1 trong các yếu tố có trong bảng phân loại T theo phân loại giai đoạn của Hiệp hội ung thư Mỹ 2009.

Mức độ xâm lấn vi thể Clark

Nghiên cứu của chúng tôi, 78,4% bệnh nhân có Clark IV và V. Kết quả này cao hơn của Barnhill RL,¹³ với 50,2% bệnh nhân ở Clark

IV và V, và cũng cao hơn kết quả của Madala⁹ và cộng sự với bệnh nhân Clark IV và V chiếm 67,3%. Điều đó do bệnh nhân của chúng tôi thường đến viện ở giai đoạn muộn hơn. Nghiên cứu của chúng tôi, nhóm Clark I - II - III di căn hạch là 7,7%, ít hơn nhóm Clark IV - V di căn hạch là 34,0%, có sự khác biệt với $p < 0,05$. Kết quả này cũng giống như kết quả của Madala,⁹ trên 394 bệnh nhân tỷ lệ di căn hạch ở nhóm Clark I - II - III 7,6% thấp hơn nhóm Clark IV - V 32,2%. Tác giả Barnhill RL,¹³ cũng thấy di căn hạch ở nhóm Clark I - II - III 5,4% thấp hơn nhóm Clark IV - V 30,2%. Theo Clark và cộng sự¹⁶ thì 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. Nghiên cứu của Richard,¹⁷ cũng cho thấy có sự liên quan rõ rệt giữa mức xâm lấn vi thể và di căn hạch, thời gian sống thêm sau điều trị.

Giai đoạn phát triển

Đánh giá trên 60 bệnh nhân, chúng tôi thấy có mô u phát triển thẳng đứng chiếm 90%. Kết quả này cao hơn kết quả của Roberto,¹⁸ trên 105 trường hợp, thấy 62,9% trường hợp có phát triển thẳng đứng và kết quả của Barnhill¹³ thấy 58,2% trường hợp có phát triển thẳng đứng. Điều này là do bệnh nhân của chúng tôi thường đến viện ở giai đoạn muộn hơn. Nghiên cứu của Barnhill,¹³ thấy sống trên 5 năm của các trường hợp có giai đoạn phát triển thẳng đứng là 84%, trong khi các trường hợp không có giai đoạn phát triển thẳng đứng là 98,2%. Ở nghiên cứu của chúng tôi, không có di căn hạch trong trường hợp chỉ có giai đoạn phát triển tỏa tia thấp hơn tỷ lệ di căn hạch ở bệnh nhân có pha phát triển thẳng đứng 30,9%. Kết quả này tương tự như kết quả của Taran,¹⁹ trên 1716 bệnh nhân, khi chỉ có pha phát triển tỏa tia thì tỷ lệ di căn hạch chỉ là 3,9%, có pha phát triển thẳng đứng thì tỷ lệ di căn hạch là 31,2%.

Xâm nhập mạch

Nghiên cứu của chúng tôi, có xâm nhập mạch là 18,3%. Nhóm xâm nhập mạch cho di căn hạch 90,9% cao hơn di căn hạch ở nhóm không có xâm nhập mạch là 14,3%. Có sự khác biệt $p < 0,05$. Kết quả tương tự như kết quả của Xiaowei,²⁰ trên 106 bệnh nhân, thấy tỷ lệ xâm nhập mạch là 34,9%, không có xâm nhập mạch là 65,1% và di căn hạch tương ứng là 85,4 và 12,7%, nghiên cứu của Barnhill,¹³ trên 540 bệnh nhân, thấy tỷ lệ sống trên 5 năm của bệnh nhân có xâm nhập mạch là 42,8% và không có xâm nhập mạch là 42,1%.

Vệ tinh vi thể

Nghiên cứu của chúng tôi, có vệ tinh vi thể là 31,7%. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của Edmund K²¹ với vệ tinh vi thể là 6,04% và kết quả của Shaikh L²² là 8,9%. Các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ xuất hiện vệ tinh vi thể tăng từ 4,6% ở u có bề dày dưới 1,5 mm đến 65% ở những u trên 4 mm.²³ Nhiều nghiên cứu cũng cho rằng sự xuất hiện của vệ tinh vi thể làm giảm thời gian sống thêm.²⁴ Nghiên cứu của Barnhill¹³ trên 540 bệnh nhân, thấy rằng sống trên 5 năm của bệnh nhân không có vệ tinh vi thể và có vệ tinh vi thể lần lượt là 90 và 66,7%.

Nghiên cứu của chúng tôi, di căn hạch của nhóm có vệ tinh vi thể là 47,4% cao hơn di căn hạch của nhóm không có vệ tinh vi thể với 19,5%, sự khác biệt $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Edmund K²¹ trên 1621 bệnh nhân, với di căn hạch của nhóm có vệ tinh vi thể là 64,2% và nhóm không có vệ tinh vi thể là 18,2%; Shaikh L²² nghiên cứu trên 504 bệnh nhân, di căn hạch của nhóm có vệ tinh vi thể 67,2% và nhóm không có vệ tinh vi thể 21,2%. Hiện nay tiêu chuẩn vệ tinh vi thể có mặt trong bảng theo phân loại giai đoạn của AJCC 2009.

Tỷ lệ nhân chia

Nghiên cứu của chúng tôi thấy trong 54 TH có u xâm lấn trung bì, số nhân chia $< 1/ \text{mm}^2$ là

5,6%, số nhân chia 1 - 6/ mm^2 là 55,6%; số nhân chia $> 6 \text{ mm}^2$ là 38,8%. Trung bình số nhân chia trên 1 mm^2 ở nhóm có u T1 là 0,5; ở nhóm có u T2 là 3,1, ở nhóm có u T3 là 5,2, ở nhóm có u T4 là 7,5. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Jonh F cho rằng số lượng trung bình của nhân chia/ mm^2 tăng lên khi bề dày u tăng (1,0 ở nhóm T1, 3,5 ở nhóm T2, 7,3 ở nhóm T3 và 9,6 ở nhóm T4). Nghiên cứu của Barnhill¹³ trên 540 bệnh nhân thấy sống thêm 5 năm là 98,7% với bệnh nhân có nhân chia 0/ mm^2 ; sống thêm 5 năm là 85,1% có nhân chia 0,1 - 6,0/ mm^2 ; sống thêm 5 năm là 68,2% có nhân chia trên 6/ mm^2 . Nhiều nghiên cứu đã thấy có mối liên hệ giữa tỷ lệ nhân chia cao và di căn hạch. Vì vậy, tỷ lệ nhân chia đóng vai trò quan trọng, là một yếu tố tiên lượng độc lập.¹⁰

Sự xâm nhập lympho vào u

Có giai đoạn phát triển thẳng đứng, nhóm lympho xâm nhập thưa thớt chiếm tỷ lệ cao 61,1%, nhóm không có lympho bào xâm nhập là 31,5%, thấp nhất là nhóm có lympho xâm nhập dày đặc là 7,4%. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đương với nghiên cứu của Farhad A¹² trên 1865 bệnh nhân, với tỷ lệ lympho bào không xâm nhập 4,3%, xâm nhập dày đặc và thưa thớt chiếm tỷ lệ 95,7%.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng ở bệnh nhân có giai đoạn phát triển thẳng đứng, nhóm lympho bào xâm nhập dày đặc u không có trường hợp nào di căn hạch 0%. Nhóm lympho bào xâm nhập thưa thớt di căn hạch 20,6%. Nhóm không có lympho bào xâm nhập u di căn hạch là 58,8%. Mức độ xâm nhập lympho bào càng tăng thì di căn hạch càng giảm, có sự khác biệt $p < 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đương với nghiên cứu của Farhad A¹², với di căn hạch càng cao ở các bệnh nhân có xâm nhập lympho ít với tỷ lệ: 5,5%, 18,3% và 27,8% tương ứng với mức độ lympho xâm nhập u: không có lympho bào, thưa thớt, dày

đặc. Nghiên cứu của Roberto¹² thấy tỷ lệ sống 5 và 10 năm của bệnh nhân 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 ở nhóm vắng mặt sự xâm nhập của lympho là 37% và 27%.

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư hắc tố da

- Bệnh hay gặp 40 - 60 tuổi, tuổi trung bình là $52,3 \pm 10,6$, tỷ lệ nữ/nam 1.2, đặc điểm u hay gặp ở chi dưới, màu đen, hình thái là nốt ruồi to và loét sùi, thể lan tràn nông, bề dày u > 2 mm, Clark IV,V, giai đoạn phát triển thẳng đứng, nhóm thưa thớt lympho bào xâm nhập.

- Di căn hạch vùng là 28,3%, loét u 23,3%, u xâm nhập mạch 18,3%, có nhân vệ tinh 31,7%.

Liên quan di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học

- Tỷ lệ di căn hạch có liên quan đến các thể mô bệnh học.

- Tỷ lệ di căn hạch tăng khi bề dày u tăng, có loét bề mặt u, xâm lấn Clark tăng, có giai đoạn phát triển, u xâm nhập mạch máu, có nhân vệ tinh, có lympho xâm nhập giảm.

Cam kết: không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đình Roanh. U hắc tố ác tính, giải phẫu bệnh học. *Nhà xuất bản Y học, Bình Dương*. 1998.

2. Albino A. P, Reed J. A., McNutt N. S et al. Molecular Biology of Cutaneous Melanoma, Principles and practice of Oncology. *Lippincott Raven*. 1997; 2: 46.

3. Cutaneous melanoma: Etiology and therapy. Chapter 1: Epidemiology of melanoma. *Brisbane (AU): Codon Publications*. 2017.

4. Marc Hurlbert. 2020 Melanoma mortality rates decreasing despite ongoing increase in incidence. *Melanoma research Alliance*. 2020

5. Đoàn Hữu Nghị. U hắc tố ác tính; Hướng dẫn thực hành chẩn đoán, điều trị ung thư. *Nhà xuất bản Y học, Hà Nội*. 1999; 1: 67 - 78

6. Masback A., Westerdahl J., Ingvar et al. Cutaneous malignant melanoma in southern Sweden 1965, 1975 and 1985 - prognostic factors and histologic correlations. *Cancer*. 1997; 83: 275 - 83.

7. Garbe C., Butner P., Bertz J. et al. Primary cutaneous melanoma, identification of prognostic group and estimation of individual prognostic for 6599 patients. *Cancer*. 1995; 75: 2484 - 91.

8. Bartoli. Clinical Diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. *Cancer*. 1996; 177: 888 - 92.

9. M. Mandala, G. L. Imberti, et al. Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lympho node positivity. *European journal of cancer*. 2009; 45: 2537 - 2545

10. Elder, David E, et al. Melanocytic tumors of the skin. American Registry of Pathology, USA. 2010.

11. Balch CM, Joong SJ, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Co mmittee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19 (16): 3622 - 34.

12. Farhad Azimi, Richard A. Scolyer, et al. Tumor - Infiltrating Lymphocyte Grade Is an Independent Predictor of Sentinel Lymph Node Status and Survival in Patients With Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol*. 2012; 19 (21): 2678 - 2683.

13. 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: 427 - 432.

14. Hege Grande Sarpa, MD, Kara Reinke, et al. Prognostic Significance of Extent of Ulceration in Primary Cutaneous Melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1396 - 1400.
15. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer.* 1980; 45: 3012 - 3017.
16. Clark WH Jr, Elder DE, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *JNCI.* 1980; 81:1893 - 1904.
17. Richard. Interobserver Reproducibility of Histopathologic Prognostic Variables in Primary Cutaneous Melanomas. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 1571 - 1576.
18. Roberto Betti, Elena Agape, Raffaella Vergani, et al. An observational study regarding the rate of growth in vertical and radial growth phase superficial spreading melanomas. *Oncol Lett.* 2016; 12 (3): 2099 - 2102.
19. Taran JM, Heenan PJ. Clinical and histological features of level 2 cutaneous malignant melanoma associated with metastasis. *Cancer.* 2001; 91: 1822 - 1825.
20. Xiaowei Xu MD, Phyllis A. et al. Lymphatic invasion revealed by multispectral imaging is common in primary melanomas and associates with prognosis. *Human Pathology.* 2008; 39: 901 - 909.
21. Edmund K., Meera G, et al. Prognosis of Patients with Melanoma and Microsatellitosis Undergoing Sentinel Lymph Node Biops. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (3): 1016 - 1023.
22. Shaikh L., Sagebiel RW, Ferreira CM, et al. Role of microsatellites as a prognostic factor in primary malignant melanoma. *Arch Dermatol.,* 2005; 141 (6): 739 - 42.
23. Day CL Jr, Harrist TJ, Gorstein F, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg.* 1981; 194: 108 - 112.
24. Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr, et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer.* 1984; 53: 2183 - 2187.

Summary

THE RELATIONSHIP BETWEEN LYMPH NODE METASTASIS FEATURES AND SOME HISTOPATHOLOGICAL ELEMENTS OF CUTANEOUS MELANOMA AT K HOSPITAL

Cutaneous melanoma is a known malignant cancer that progresses rapidly, metastasizes early and is hardly to survive. In Vietnam, there is no previous research on cutaneous melanoma. This is a retrospective and prospective study aimed to describe clinical features, histopathologies, relationship between lymph node metastasis features and some histopathological elements of cutaneous melanoma in Vietnam. This study analyzed data from 60 patients in stage II, III cutaneous melanoma at K hospital. The common age was from 40 to 70, and the female to male ratio was 1.2:1. Tumors often located in lower limbs (70%). The proportion of black tumors was 65%, big mole was 38.3%, superficial spreading melanoma was 73.3%, lymph node metastasis was 28.3%, and T3 was 55%. Tumor with ulceration occurred in 23.3% of the participants and Clark IV occurred in 56.7%. In tumors that invaded the mesoderm, mitosis 1 - 6/ mm² was 55,6%. The vertical development stage was 90%, invasion to blood vessel was 18,3%, satellite around the tumor was 31.7%. In the vertical development stage,

the less invasive lymph node group was 61.1%. Lymph node metastasis in nodular melanoma was 75% and acral lentiginous melanoma was 66.7%. Lymph node metastasis occurred more frequently in thickness tumor (T3, T4) than T1, T2 tumors (34% vs. 7.7%). Lymph node metastasis was more frequent in tumors with ulceration than tumors without ulceration (42.8% vs. 23.9%). Lymph node metastasis was more frequent in vasive group (Clark IV - V) than Clark I - II - III group (34% vs. 7.7%). Lymph node metastasis was more frequent in the vertical development stage group than in group without the vertical development stage (31.5% vs. 0%). Lymph node metastasis was more frequent in invasive group to blood vessel than group without invasive to blood vessel (90.9% vs. 14.3%). Lymph node metastasis was more frequent in tumors with satellite than tumors without satellite (47.4% vs. 19.5%). The frequency of lymph node metastasis was 0% in dense invasive lymph node group, 20% in sparse invasive lymph node group, and 52.6% in group without invasive lymph node. In conclusion, lymph node metastasis increases with thickness, ulcerative tumor surface, invasion of Clark, the vertical development stage, invasive group to blood vessel and satellite around the tumor. As the ratio of lymph node metastasis decreases, the degree of invasion to blood vessel increases.

Keywords: lymph node metastasis, histopathological, cutaneous melanoma