

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ TẦN SUẤT XUẤT HIỆN P53 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ KHOANG MIỆNG

Lê Ngọc Tuyền<sup>1\*</sup>, Phạm Việt Hưng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Răng Hàm Mặt TW Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của ung thư biểu mô khoang miệng và xác định tần suất xuất hiện p53 trong ung thư biểu mô khoang miệng. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 37 trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô khoang miệng. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 54,3 bệnh nhân cao nhất là 81, thấp nhất là 16 tuổi, không có sự khác biệt nam nữ. Vị trí hay gặp u là lợi hàm dưới (40,5%), hình thái tổn thương hay gặp đó là sùi loét (59,5%), hay gặp nhất là giai đoạn II (54,1%). Về mô bệnh học, ung thư biểu mô tế bào vảy hay gặp nhất 91,9%, độ mô học mức độ II hay gặp (56,8%). Tỷ lệ p53 dương tính là 64,9%. Bệnh nhân giai đoạn IV và độ mô học loại 3 có p53 dương tính 100%.

**Từ khóa:** Ung thư miệng, p53.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô khoang miệng là bệnh phát sinh do sự biến đổi ác tính niêm mạc miệng phủ toàn bộ khoang miệng bao gồm: Ung thư môi, lợi hàm trên, lợi hàm dưới, khe liên hàm, khẩu cái cứng, lưỡi (phần di động), niêm mạc má và sàn miệng [1]. Trên toàn thế giới, ung thư biểu mô khoang miệng là một trong mười nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Tại Mỹ, trong số hơn một triệu người phát hiện ung thư mỗi năm có hơn 5% là ung thư miệng và mũi hầu, riêng ung thư khoang miệng chiếm khoảng 3%. Ở Đông Nam Á và Ấn Độ tỷ lệ này cao hơn. Tại Việt Nam, tính đến năm 2008, ung thư biểu mô khoang miệng là một trong mười ung thư nam giới phổ biến nhất [2], [3], [4], [5]. Trong ung thư đầu cổ nói riêng ung thư miệng chiếm 40% - 50%. Trong ung thư khoang miệng chủ yếu gặp là ung thư tế bào vảy chiếm khoảng 95%, các ung thư khác chiếm khoảng 5% [6]. Chẩn đoán ung thư biểu mô khoang miệng theo kinh điển dựa vào hai đặc điểm chính là lâm sàng và giải phẫu bệnh. Những năm gần đây, các xét nghiệm hóa mô miễn dịch được sử dụng nhiều để đánh giá mức độ tiến triển của khối u, nguy cơ tái phát, khả năng điều trị, tiên

lượng, xác định nguồn gốc tế bào... của bệnh nhân như p53, Ki67, CK5/6, P63, PCNA... [9], [10]. Trong đó, p53 là một protein kim chế khối u được mã hóa bởi gen tp53, p53 đảm nhiệm chức năng kiểm soát chu trình tế bào, làm chậm tiến trình phân bào. Khi gen tp53 đột biến sẽ tạo ra những phân tử protein p53 không có chức năng tích tụ trong tế bào, làm tế bào rối loạn phát triển, có thể gây ra nhiều loại ung thư ở nhiều cơ quan khác nhau. Ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về ung thư khoang miệng. Tuy nhiên các nghiên cứu đánh giá về giá trị và tác dụng của các xét nghiệm hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng chưa nhiều. Vì vậy nghiên cứu này được tiến hành nhằm hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ung thư biểu mô khoang miệng tại khoa Phẫu thuật bệnh lý hàm mặt - Bệnh viện răng hàm mặt Trung Ương năm 2014
2. Xác định tần suất xuất hiện của p53 trong ung thư biểu mô khoang miệng.

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tế bào biểu mô khoang miệng, có xét nghiệm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch p53 tại Khoa

\* Tel 0913363631

phẫu thuật và tạo hình hàm mặt - Bệnh viện Răng Hàm Mặt TW Hà Nội từ tháng 1 năm 2014 đến hết tháng 10 năm 2014.

### Phương pháp nghiên cứu

\* Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

\* Cỡ mẫu: chọn chủ đích 37 trường hợp trong khoảng thời gian nghiên cứu.

\* Phương pháp thu thập số liệu: Bệnh nhân được thu thập thông tin lâm sàng (tuổi, giới, lý do khám, vị trí u, triệu chứng thực thể...); xét nghiệm mô bệnh học xác định loại tế bào ung thư (ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô túi tuyến, ung thư biểu mô tuyến nang...) và mức độ biệt hóa theo WHO (cao, vừa, thấp); Xét nghiệm hóa mô miễn dịch p53.

Âm tính: Nhân tế bào u không bắt màu nâu khi nhuộm hóa mô miễn dịch của p53

Dương tính (+): Khi có 10%-30% tế bào u có nhân bắt màu nâu.

Dương tính (++) : Khi có >30% tế bào u có nhân bắt màu nâu.

Dương tính (+++) : Khi có >30% tế bào u bắt màu nâu đậm.

\* Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0

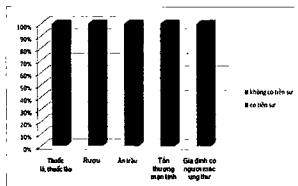
### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua phân tích số liệu thu được từ 37 bệnh nhân chúng tôi thu được kết quả.

#### Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

##### Đặc điểm lâm sàng

Tuổi trung bình là 54,3 cao nhất là 81, thấp nhất là 16 tuổi. Không có sự khác biệt về giới trong nhóm nghiên cứu.



Biểu đồ 1. Tiền sử của bệnh nhân ung thư tế bào biểu mô khoang miệng

**Nhận xét:** Các tổn thương mạn tính có tỷ lệ cao nhất 18/37 (48,6%). Tỷ lệ ăn trâu thấp 8,1%.

Bảng 1. Vị trí u

Vị trí u	n	Tỷ lệ %
Sàn miệng	8	21,6
Lưỡi	4	10,8
Niêm mạc má	3	8,1
Lợi hàm dưới	15	40,5
Lợi hàm trên & khẩu cái cứng	6	16,2
Môi	1	2,7
<b>Tổng</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Trong nghiên cứu tỷ lệ gặp nhiều nhất là lợi hàm dưới 15/37 (40,5%), thấp nhất là môi 1/37 (2,7%).

Bảng 2. Hình thái u

Hình thái u	n	Tỷ lệ %
Sùi	6	16,2
Loét	5	13,5
Sùi + loét	22	59,5
Thâm nhiễm cứng	4	10,8
<b>Tổng số</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Hình thái tổn thương hay gặp nhất là sùi kết hợp loét hoặc từ 22/37 (59,5%).

Bảng 3. Phân loại giai đoạn theo T,M,N

Giai đoạn bệnh	n	Tỷ lệ %
I	2	5,4
II	20	54,1
III	12	32,4
IV	3	8,1
<b>Tổng số</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Giai đoạn 2 chiếm nhiều nhất 20/37 bệnh nhân chiếm 54,1%. Thấp nhất là giai đoạn 1 có 2/37 bệnh nhân chiếm 5,4 %.

#### Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 4: Phân loại theo mô bệnh học

Mô bệnh học	n	Tỷ lệ %
Carcinoma vảy	34	91,9
Carcinoma dạng tuyến nang	1	2,7
Carcinoma dạng bì nhày	2	5,4
<b>Tổng số</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Có 34/37 BN trong nghiên cứu mắc ung thư biểu mô vảy chiếm đa số với 91,9%. Chúng tôi không gặp trường hợp nào bị carcinoma túi tuyến.

**Bảng 5. Độ mô học của ung thư biểu mô**

Độ mô học	n	Tỷ lệ %
Độ I	14	37,8
Độ II	21	56,8
Độ III	2	5,4
<b>Tổng số</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Độ II hay gặp nhất với 21 trường hợp chiếm 56,8%. Độ III ít gặp nhất với 5,4%.

#### Tán suất xuất hiện p53

**Bảng 6. Mức độ dương tính của p53**

Mức độ dương tính (+)	n	Tỷ lệ %
Độ 1 (1+)	7	18,9
Độ 2 (2+)	5	13,5
Độ 3 (3+)	12	32,4
Âm tính (-)	13	35,1
<b>Tổng số</b>	<b>37</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ dương tính của p53 là 64,9% (24/37). Trong đó độ 3 chiếm 50% (12/24) trong số dương tính.

**Bảng 7. Mối liên quan giữa p53 và giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh	P53(+)		P53(-)	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
I	1	4,2	1	7,7
II	13	54,2	7	53,8
III	7	29,2	5	38,5
IV	3	12,5	0	0
<b>Tổng số</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Bệnh nhân ở giai đoạn IV dương tính toàn bộ với p53. Không có trường hợp nào có p53 âm tính.

**Bảng 8. Mối liên quan giữa p53 với độ mô học**

Độ mô học	P53(+)		P53(-)	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Độ I	11	45,8	3	23,1
Độ II	11	45,8	10	76,9
Độ III	2	8,3	0	0
<b>Tổng số</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Những bệnh nhân ung thư có độ mô học III không có trường hợp nào có p53 âm tính.

#### BÀN LUẬN

##### Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình hay gặp nhất từ 50-60 tuổi. Phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây của tác giả như Hàn Thị Văn Thanh, Nguyễn Thị Hồng. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Trần Đăng Ngọc Linh (1999) tại bệnh viện Ung Bướu TP HCM, tuổi mắc bệnh trung bình là 64. Có 12/37 BN dưới 40 tuổi, điều này cho thấy ung thư ngày nay có xu hướng gặp nhiều ở người trẻ. Ung thư miệng có một số các yếu tố nguy cơ, trong nghiên cứu của chúng tôi hút thuốc chiếm 37,8%; hầu hết bệnh nhân đã hút trên 10 năm. Tỷ lệ uống rượu 29,7%, ăn trầu chiếm 8%. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử viêm nhiễm mạn tính cao chiếm 48,6%. Theo Nguyễn Thị Hương Giang (2002) nghiên cứu 288 trường hợp ung thư biểu mô (UTBM) khoang miệng thấy tỷ lệ hút thuốc là 67,7%, uống rượu là 62,2% và ăn trầu ở nữ là 61,8%. So với chúng tôi các yếu tố nguy cơ của tác giả cao hơn. Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương mạn tính trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn cho thấy đa phần bệnh nhân tới muộn, viêm nhiễm để lâu ngày. Vị trí khối u gặp nhiều nhất là lợi hàm dưới (40,5%) sau đó tới sàn miệng (21,6%), lợi hàm trên và khẩu cái cứng (16,2%), lưỡi (10,8%), niêm mạc má (8,1%) cuối cùng là môi (2,7%). Tỷ lệ này khác nhau giữa các nghiên cứu, như trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng và cộng sự (2006) cho thấy ung thư lưỡi chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là sàn miệng, lợi, khẩu cái, tam giác sau hàm, má và cuối cùng là môi. Về hình thái tổn thương, khối u chia làm 4 loại: Loét đơn thuần, sùi đơn thuần, loét phối hợp sùi và tổn thương thâm nhiễm cứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi hình thái tổn thương loét sùi chiếm tỷ lệ cao nhất 59,5%. Các hình thái còn lại gần như tương đương nhau: sùi chiếm 16,2%, loét chiếm 13,5%, thâm nhiễm

cứng chiếm 10,8%. Tỷ lệ loét sùi của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu trước của Nguyễn Thị Hồng và cộng sự là 39%, Vũ Quang Phong là 37,4%. Đa số bệnh nhân đến khám và điều trị vào giai đoạn II và giai đoạn III chiếm 86,5%. Đây là giai đoạn muộn, khối u đã phát triển lớn, có thể xâm lấn tổ chức mô đệm xung quanh, dễ có nguy cơ di căn xa gây khó khăn cho quá trình điều trị. Điều này một lần nữa cho thấy các bệnh nhân ung thư được khám, phát hiện và điều trị rất muộn.

#### Đặc điểm mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM vảy chiếm 91,9%. UTBM tuyến nang chiếm 2,7%, UTBM bì nhày chiếm 5,4%. Tỷ lệ này cũng tương tự các nghiên cứu trước đó. Độ mô học càng cao tương ứng với các tế bào càng kém biệt hóa, ung thư sẽ phát triển càng nhanh. Tỷ lệ độ mô học I là 37,8%, độ II là 56,8%, độ III chiếm 5,4%. Như vậy, độ II chiếm đa số.

#### P53 và mối liên quan với giai đoạn bệnh và độ mô học

Do p53 là gen ức chế u nên gen này sản xuất ra một protein (một lượng rất nhỏ và thời gian bán hủy rất ngắn nên hầu như không phát hiện được ở những tế bào bình thường). Tuy nhiên, trong những trường hợp ung thư thì chính bản thân gen p53 bị biến đổi và những protein do chúng sản xuất không còn chức năng sửa chữa, ngăn chặn những tế bào có bộ genoma bất thường phân bào nữa. Đồng thời khi protein p53 bất thường có hàm lượng cao trong tế bào thì cũng xuất hiện kháng thể chống lại nó và người ta có thể phát hiện bằng huyết thanh kháng protein p53. Đây là cơ sở cho phương pháp hóa mô miễn dịch áp dụng ở hầu hết các nước trên thế giới. Nghiên cứu p53 không chỉ giúp tiên lượng ung thư mà trong tương lai có thể là một hướng mới mở ra khả năng điều trị ung thư nhờ kỹ thuật chuyển gen thông qua các adenovirus. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ p53 dương tính là 64,9%, mức dương tính trung bình là

34,9% với  $p < 0,001$ . Trong đó, dương tính độ 3 chiếm 32,4%, độ 2 là 13,5% và độ 1 là 18,9%, âm tính chiếm 35,1%. Về giai đoạn bệnh, có 3 bệnh nhân ở giai đoạn 4 có p53 (+) 100% với mức dương tính là 2(+) và 3(+). Tỷ lệ p53 dương tính độ 1 là 50%, độ 2 là 65%, độ 3 là 58,3%. Bệnh nhân có phân độ mô học bằng III có tỷ lệ p53 (+) là 100%, độ II là 52,4% và độ I có 78,6% p53 (+).

#### KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu triệu chứng lâm sàng, mô bệnh học và xét nghiệm HMMD p53 của 37 bệnh nhân UTBM khoang miệng chúng tôi có kết luận như sau:

UTBM khoang miệng hay gặp ở lứa tuổi 50-60. Viêm nhiễm mạn tính kéo dài không được điều trị là yếu tố nguy cơ cao gây ung thư trong nghiên cứu. Bệnh nhân đến khám và điều trị thường giai đoạn II, III. Hình thái tổn thương chủ yếu là sùi kết hợp với loét. Loại ung thư biểu mô hay gặp nhất là ung thư biểu mô vảy (91,9%) với phân độ mô học chủ yếu là độ II. Có mối liên quan giữa UTBM khoang miệng với sự xuất hiện p53. Tần suất dương tính của p53 là 64,9%. Các bệnh nhân ở giai đoạn 4 và độ mô học loại 3 cho kết quả p53 dương tính 100%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bailey B.J. (1993), Neoplasm of the oral cavity, *Head and Neck Surgery*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1160-1174.
2. Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Mạnh Quốc, Nguyễn Bá Đức và cs (2001), Tình hình bệnh ung thư ở Việt nam năm 2000, *Tạp chí thông tin Y-Dược*, 2, 19-26.
3. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Hoài Nga và cs (2010), Khảo sát các kiểu thức, thực hành về phòng một số bệnh ung thư phổ biến của cộng đồng dân cư tại một số tỉnh thành, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, 118-122.
4. Childers E.C., Ong W.C., Lim J., Lim T.C., (2005), Nasolabial fasciocutaneous free flap for cheek defects, *J Reconstr Microsurg*, 13(7), 515-518.
5. Hirsch D.L., Garfein E.S., Christensen A.M. (2009), Use of computer-aided design and computer-aided manufacturing to produce

orthognathically ideal surgical outcomes: a paradigm shift in head and neck reconstruction, *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 2115-2122.

6. Martin S. Greenberg, Dds., Michael Glick, Dmd (2003), *Burket's Oral Medicine Diagnosis & Treatment*, BC Decker Inc, 194 - 227.

7. Trần Bảo Ngọc.(2013) *Nghiên cứu điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IV (mô) bằng hóa xạ trị tuần tự*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

8. Trịnh Văn Minh (1998), *Giải phẫu người tập I*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 451-484.

9. Qin HX, Nan KJ, Yang G et al (2005). *Expression and clinical significance of Tap73alpha, p53, PCNA and apoptosis in hepatocellular carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 11(18), 2709-2713.

10. Qin LX, Tang ZY (2002), *The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma*. *World J Gastroenterol*, 8, 385-92.

## SUMMARY

### CLINICAL, PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND FREQUENCY OF P53 IN ORAL CANCER

Le Ngọc Tuyền<sup>1\*</sup>, Phạm Việt Hưng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Hospital of Odonto - Stomatology

<sup>2</sup>Vinh Phuc General Hospital

**Objectives.** To describe the clinical, pathological characteristics of oral cancer. To comment the frequency of p53 in oral cancer. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. Subjects studied 37 patients. **Results:** Mean age: 54,3, the oldest patient was 81, the lowest was 16, there was not difference between male and female. The most common site of tumor is the mandibular gingivae (40,5%), the most common appearance is ulcer combined with wale (59,5%), the patient usually seek treatment at the stage II (54,1%). Histopathologically, squamous cell carcinoma was seen 91,9%, and the histological grade II was higher than others (56,8%). Positive percentage of p53 was 64,9%. Patients with stage IV and/or grade III had positive percentage of p53 was 100%.

**Key words:** Oral cancer, p53.

Ngày nhận bài: 18/02/2016; Ngày phản biện: 16/3/2016; Ngày duyệt đăng: 29/4/2016

**Phản biện khoa học:** PGS.TS. Nguyễn Minh Tuấn - Trường Cao đẳng Y tế Thái Nguyên

\* Tel: 0913363631