

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



TRƯỜNG HẢI NINH

BIỂU HIỆN PD-L1,
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ GIẢI PHẪU BỆNH
TRONG ĐÁP ỨNG XẠ TRỊ
VÀ TIỀN LƯỢNG UNG THƯ HỐC MIỆNG

Ngành: RĂNG - HÀM - MẶT

Mã số: 62720601

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2024

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

TS. Đặng Huy Quốc Thịnh

PGS. TS. Nguyễn Thị Hồng

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
họp tại

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trương Hải Ninh, Nguyễn Thị Hồng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Đoàn Thị Phương Thảo, Thái Thanh Trúc. BIỂU HIỆN PDL-1 TRONG UNG THƯ TẾ BÀO GAI HỐC MIỆNG. Tạp Chí Y học Việt Nam, 2024; 536(1): 369-373.
<https://doi.org/10.51298/vmj.v536i1.8723>
2. Trương Hải Ninh, Nguyễn Thị Hồng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Thái Thanh Trúc. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, GIẢI PHẪU BỆNH VÀ DI CĂN HẠCH GIẢI PHẪU BỆNH CỦA UNG THƯ TẾ BÀO GAI HỐC MIỆNG. Tạp Chí Y học Việt Nam. 2024; 536(1B): 367-372
<https://doi.org/10.51298/vmj.v536i1B.8848>

1. Giới thiệu luận án:

a) Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ung thư hốc miệng (UTHM) được ghi nhận khá phổ biến tại Việt Nam. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư toàn thân nhưng UTHM dẫn đến tử vong vẫn chiếm tỷ lệ cao, một phần do tỷ lệ phát hiện ung thư giai đoạn trễ khá cao, một phần do đáp ứng hoá trị, xạ trị sau phẫu thuật vẫn chưa đạt kết quả như mong muốn.

Hơn 90% UTHM là carcinôm tế bào gai. Các yếu tố nguy cơ quan trọng bao gồm sử dụng sản phẩm thuốc lá, rượu, cau và biến đổi gen. Di căn hạch cổ là yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng.

PD-L1 có chức năng quan trọng trong việc điều hoà các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, biểu hiện PD-L1 liên quan đến kháng xạ tế bào ung thư đầu cổ và một ung thư khác. Nhiều tác giả cho rằng khảo sát PD-L1 là điều kiện hướng dẫn trước các điều trị miễn dịch.

Đề tài giúp cung cấp thông tin về đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và tiên lượng sống còn của bệnh nhân, từ đó cải thiện phương pháp điều trị và dự đoán kết quả. Nghiên cứu về PD-L1 và liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh (GPB) của UTHM giúp hiểu rõ hơn về tác động của yếu tố này đến tình trạng đáp ứng xạ và tiên lượng sống còn của bệnh nhân.

Với sự phát triển của y học hiện đại, đặc biệt các liệu pháp điều trị miễn dịch trong ung thư (ức chế chốt kiểm miễn dịch), việc nghiên cứu về PD-L1 trong điều trị UTHM là rất cần thiết

để áp dụng các phương pháp mới, giúp cải thiện chất lượng điều trị và tăng thời gian sống còn cho bệnh nhân.

b) Mục tiêu nghiên cứu:

1. Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của UTHM.
2. Khảo sát tỉ lệ biểu hiện PD-L1 và mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với lâm sàng, giải phẫu bệnh của UTHM.
3. Phân tích mối liên quan giữa, lâm sàng, giải phẫu bệnh, biểu hiện PD-L1 với đáp ứng xạ và sống còn 5 năm của UTHM.

c) Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu đoàn hệ theo dõi trong vòng 5 năm 157 Bệnh nhân UTHM đến khám lần đầu từ 01/01/2016 đến 31/12/2017 và điều trị tại Khoa Xạ đầu cổ, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu. Thu thập các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh theo hồ sơ bệnh án. Thu thập mẫu mô sinh thiết vùi nén, nhuộm Hematoxyline và PD-L1. Phân tích mối liên quan giữa tình trạng đáp ứng xạ, sống còn sau 5 năm với các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh và biểu hiện của PD-L1 để tìm ra các yếu tố có thể có giá trị trong tiên lượng đáp ứng xạ và sống còn của UTHM.

d) Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Kết quả nghiên cứu cung cấp thêm số liệu một cách toàn diện để làm sáng tỏ các vấn đề còn tranh cãi: (1) Đặc điểm lâm sàng, GPB, tình trạng đáp ứng xạ và sống còn 5 năm của UTHM; (2) Biểu hiện PD-L1 và mối liên quan với lâm sàng, GPB của UTHM; (3) các yếu tố liên quan đáp ứng xạ, sống còn toàn bộ 5

năm. Kết quả nghiên cứu này sẽ cung cấp thêm các kiến thức về sinh học phân tử liên quan bệnh lý và điều trị UTHM để đạt kết quả thành công là kéo dài thời gian sống còn cho người bệnh.

e) Bố cục của luận án

Luận án gồm 112 trang, bao gồm các phần: đặt vấn đề (2 trang), chương 1: tổng quan tài liệu (25 trang), chương 2: đối tượng và phương pháp nghiên cứu (21 trang), chương 3: kết quả (32 trang), chương 4: bàn luận (29 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (1 trang), các công trình đã công bố liên quan đến luận án (1 trang). Luận án có 29 bảng, 21 hình, 10 biểu đồ, 1 sơ đồ. Tài liệu tham khảo gồm 155 tài liệu, phụ lục (14 trang).

2. Tổng quan tài liệu

2.1. Tổng quan ung thư hốc miệng

UTHM được định nghĩa là sự tân sinh ác tính của hốc miệng, gồm các vị trí môi, niêm mạc má, khẩu cái cứng, lưỡi di động (2/3 trước), sàn miệng, nướu răng và hậu hàm. Trên 90% UTHM là ung thư biểu mô tế bào gai, biệt hóa cao và vừa; xu hướng cao xâm lấn tại chỗ và di căn hạch với tỉ lệ tái phát cao.

Bệnh sinh UTHM liên quan đến các yếu tố nguy cơ như thuốc lá, rượu, virus HPV và quá trình tích tụ các đột biến. Dù có nhiều tiến bộ gần đây trong chẩn đoán và điều trị, tỉ lệ sống còn của UTHM vẫn là một thách thức.

Thực tế cho thấy cùng là UTHM, ở cùng vị trí, cùng giai đoạn ung thư, cùng loại carcinôm tế bào gai, thậm chí cùng độ ác tính mô học, với phác đồ xạ trị như nhau, nhưng đáp ứng xạ có thể khác nhau tùy mỗi người bệnh. Việc tìm hiểu đáp ứng xạ trị ở

khía cạnh sinh học phân tử cũng như lâm sàng sẽ góp phần tìm ra dấu ấn sinh học và đặc điểm lâm sàng gợi ý đáp ứng xạ là cơ sở để tìm kiếm các phương pháp điều trị và phòng ngừa hiệu quả.

2.2. PD-L1 trong ung thư hốc miệng

PD-L1 (Phối tử chết tế bào theo chương trình 1) là một protein xuyên màng, hiện diện trên màng tế bào ung thư và các tế bào miễn dịch, có chức năng quan trọng trong việc điều hòa các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Khi PD-L1 gắn vào thụ thể PD-1 trên tế bào limphô T sẽ ức chế hoạt động của tế bào T khiến cho hệ miễn dịch không thể tiêu diệt tế bào ung thư, giúp tế bào ung thư thoát khỏi miễn dịch của cơ thể, sống sót và tăng sinh.

Tỉ lệ biểu hiện quá mức PD-L1 trong UTHM thay đổi nhiều giữa các nghiên cứu, từ 18% đến 96%. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với một số yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh và tiên lượng của ung thư có kết quả chưa thống nhất.

Ngoài ra, kháng xạ là một trong những nguyên nhân làm giảm tỉ lệ sống còn của UTHM. Một số nghiên cứu cho thấy biểu hiện PD-L1 liên quan với sự kháng xạ của tế bào ung thư đầu cổ và ung thư khác như ung thư cổ tử cung. Như vậy PD-L1 có thể là dấu ấn sinh học tiềm năng liên quan với tình trạng kháng xạ, vừa là yếu tố tiên quyết cần khảo sát trước khi điều trị miễn dịch, đặc biệt khi phối hợp mô thức xạ trị và miễn dịch cùng lúc.

Đến năm 2018, FDA đã phê duyệt Nivolumab và Pembrolizumab là những thuốc đơn trị liệu chỉ định đầu tay cho ung thư đầu cổ tái phát và di căn, mang đến một lựa chọn điều trị

mới cho bệnh nhân UTHM giai đoạn muộn mà không có cơ hội điều trị bằng phẫu thuật hay xạ trị. Tuy bước đầu có hiệu quả trong các nghiên cứu lâm sàng pha II và III đối với UTHM nhưng liệu pháp miễn dịch tương đối tốn kém và nhiều độc tính. Vì vậy, việc xác định những bệnh nhân phù hợp để đạt hiệu quả điều trị miễn dịch là rất quan trọng.

Để chỉ định thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch, trong hầu hết các trường hợp sẽ dựa trên mức độ biểu hiện của PD-L1 trong mô bướu. PD-L1 là một trong những dấu ấn sinh học được nghiên cứu rộng rãi nhất trong liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch. Đến nay ở nước ta, chưa có nghiên cứu PD-L1 trong UTHM, cũng chưa có nghiên cứu về các yếu tố lâm sàng và mô bệnh học dự đoán đáp ứng xạ và tiên lượng 5 năm của UTHM.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu và tiền cứu.

- Hồi cứu: thu thập các dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng theo hồ sơ bệnh án của bệnh nhân UTHM. Thu thập mẫu mô vùi nén, nhuộm HE và hóa mô miễn dịch (HMMD) PD-L1, đọc kết quả GPB và HMMD.

- Tiền cứu: theo dõi tình trạng đáp ứng xạ trị và sống còn 5 năm (từ 21/12/2017 đến 31/12/2022).

3.2. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTHM đáp ứng các tiêu chuẩn chọn mẫu.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Mẫu được chọn khi hội đủ các yếu tố sau:

- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ với chẩn đoán lâm sàng là UTHM và GPB là carcinôm tế bào gai hốc miệng.
- Mẫu mô bệnh phẩm vùi nên có đủ thành phần khảo sát GPB và HMMD.
- Trong kế hoạch điều trị sau hội chẩn có chỉ định điều trị triệt để bằng xạ trị với liều xạ $\geq 50\text{Gy}$.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu (đối với phần tiền cứu).

Tiêu chuẩn loại trừ

Khi có một trong những yếu tố sau:

- UTHM tái phát.
- Ung thư di căn đến hốc miệng.

3.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ 21/12/2017 đến 31/12/2022, tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM và labo giải phẫu bệnh.

3.4. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu tối thiểu được xác định theo công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu đoàn hệ với cỡ mẫu khác nhau.

Cỡ mẫu tối thiểu để khảo sát tình trạng đáp ứng xạ là: $37 + (2 \times 37) = 111$. Vậy cỡ mẫu tối thiểu là 111 ca UTHM.

Nghiên cứu lấy mẫu bệnh nhân đến khám tại năm 2016 và 2017. Sau quá trình thu thập và chọn lọc, có 157 ca hội đủ các tiêu chuẩn chọn mẫu.

Thực tế, có 127 ca đã trải qua quá trình xạ trị đủ ≥ 50 Gy, 30 ca còn lại bệnh nhân không theo đủ liệu trình trong kế hoạch xạ trị. 127 ca > 111 ca theo cỡ mẫu tối thiểu.

3.5. Các biến số độc lập và phụ thuộc

- Các biến số độc lập như: tuổi, giới, thói quen, ...
- Các biến số phụ thuộc như: độ mô học, kích thước bướu, di căn hạch, di căn xa, giai đoạn bệnh, đặc điểm mô bệnh học, biểu hiện PD-L1, tái phát, tử vong, thời gian sống còn toàn bộ, ...

3.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Các biến số thu thập từ hồ sơ bệnh án

- Tuổi: ghi nhận năm sinh từ bệnh án. Tuổi được tính bằng công thức sau: Tuổi = Năm chẩn đoán ung thư – Năm sinh
- Giới tính: nam hoặc nữ.
- Các yếu tố nguy cơ: hút thuốc (có hút thuốc hàng ngày), uống rượu (có uống ít nhất 1 ly rượu mỗi ngày).
- Vị trí, dạng lâm sàng ung thư.
- Xếp giai đoạn ung thư: xếp hạng giai đoạn TNM và giai đoạn ung thư I, II, III, IV theo AJCC phiên bản thứ 7 (2010). cTNM (giai đoạn lâm sàng): được các bác sĩ lâm sàng ung thư xác định qua khám lâm sàng, siêu âm, nội soi, FNA, CT scan, MRI trước phẫu thuật. pTNM (giai đoạn bướu sau phẫu thuật) được xác định thông qua kết quả sau phẫu thuật.
- Phương thức điều trị ung thư: được ghi nhận từ trong hồ sơ bệnh án qua các đợt tham khảo hồ sơ (6 tháng 1 lần) trong 5 năm.

Các tiêu chuẩn đánh giá trên GPB:

Bảng 2.3. Phân loại độ ác tính mô học theo Anneroth (1987)

Các yếu tố mô bệnh học	Số điểm			
	1	2	3	4
A. Hình thái tế bào bướu				
1. Độ sùng hóa	Cao (> 50% tế bào)	Trung bình (21 - 50% tế bào)	Ít (6 - 20% tế bào)	Không sùng hóa (0 - 5% tế bào)
2. Dị dạng nhân	Ít (> 75% số tế bào bướu trưởng thành)	Trung bình (51 - 75% tế bào bướu trưởng thành)	Nhiều (26 - 50% tế bào bướu trưởng thành)	Rất nhiều (0 - 25% tế bào bướu trưởng thành)
3. Số phân bào/ vi trường lớn	0 - 1	2 - 3	4 - 5	> 5
B. Tương quan mô chủ - bướu				
4. Kiểu xâm lấn	Bờ đẩy tới, rõ	Bề, dây, dài	Nhóm lớn ≥ 15 tế bào	Nhóm nhỏ < 15 tế bào và/ hoặc tế bào rời
5. Độ xâm lấn	Carcinoma in situ	Xâm lấn rõ, đến màng đáy	Xâm lấn đến cơ/ tuyến nước bọt/ màng xương	Xâm lấn rộng và sâu, xâm lấn xương
6. Lymphô bào	Rõ, liên tục	Vừa	Ít	Không có

Kết quả tổng điểm: Grad 1: 6 - 12 điểm;

Grad 2: 13 - 18 điểm;

Grad 3: 19 - 24 điểm.

Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) PD-L1

- Nhuộm HMMD trên hệ thống máy tự động Benchmark XT của công ty Ventana tại Labo Giải phẫu bệnh.
- Sử dụng máy nhuộm HMMD tự động BenchMarkXT của hãng Roche - Ventana.
- Kháng thể: PD-L1 28-8 (ab205921, Abcam)

Mức độ biểu hiện PD-L1:

Được đánh giá dựa trên tỉ lệ % số tế bào nhuộm dương tính trên tổng số tế bào nhuộm (TPS). Tỉ lệ này là trung bình cộng của 4 vi trường x 200 dưới kính hiển vi quang học. Điểm cắt như sau: âm tính: $<1\%$; dương tính $\geq 1\%$.

Đánh giá đáp ứng xạ và sống còn:

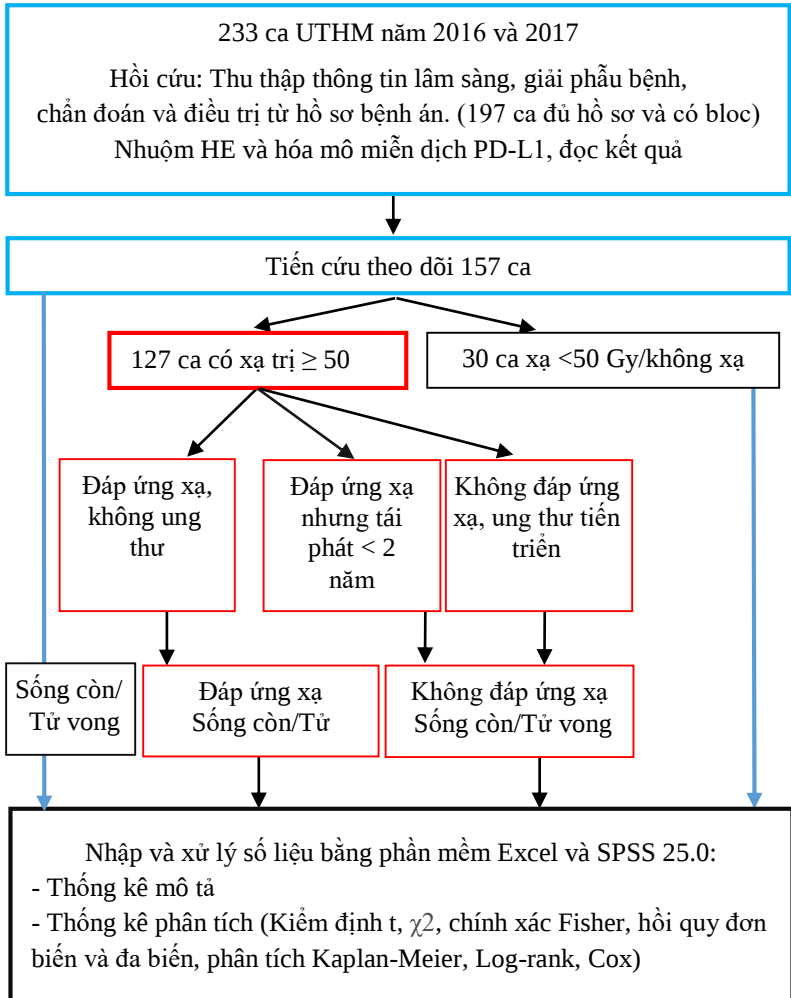
Theo dõi đáp ứng xạ trị, tình trạng tái phát và tình trạng sống còn trong 5 năm: ghi nhận kết quả tái khám trong hồ sơ bệnh án của bệnh viện hoặc gọi điện thoại cho người bệnh hoặc thân nhân người bệnh.

Vào thời điểm kết thúc nghiên cứu (31/12/2022), tất cả các bệnh nhân được gọi điện thoại hỏi thăm sức khỏe và nhắc bệnh nhân tái khám, ghi nhận thông tin sống còn, tái khám, nguyên nhân và tình trạng lúc tái khám. Những bệnh nhân đã có ghi nhận tử vong trong hồ sơ bệnh án thì không gọi điện thoại nữa.

Thời gian tái phát được tính từ khi kết thúc xạ trị đến khi bệnh nhân có thông tin tái phát hoặc tử vong trong hồ sơ, hay không liên lạc được. Tiêu chuẩn chẩn đoán tử vong: bệnh nhân được xem là tử vong khi lần khám cuối cùng bác sỹ bệnh viện ung bướu đánh giá ung thư di căn tiến nặng không điều trị được, hoặc người nhà báo tin bệnh nhân tử vong.

3.7. Quy trình nghiên cứu:

Sơ đồ 2.1. Tóm tắt quy trình nghiên cứu



3.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Nhập và xử lý các dữ liệu bằng phần mềm Excel và SPSS.

• Thống kê mô tả:

- Các biến số định tính: nhóm tuổi, giới tính, thói quen, vị trí, dạng lâm sàng, kích thước bướu, di căn hạch, giai đoạn bệnh, biểu hiện PD-L1, tình trạng kháng xạ, sống còn toàn bộ 2 năm, 5 năm; được tính số ca và tỉ lệ %.

- Các biến số định lượng: tuổi, thời gian tái phát, thời gian sống còn toàn bộ tính trung bình, độ lệch chuẩn và khoảng tin cậy 95%.

• Thống kê phân tích: Phân tích các số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0.

Dùng kiểm định χ^2 nếu 100 % vọng trị > 5 khi so sánh các tỉ lệ %. Dùng kiểm định chính xác Fisher nếu có vọng trị ≤ 5 khi so sánh các tỉ lệ %. Kiểm định Kolmogorov-Smirnov kiểm tra phân phối chuẩn của biến định lượng. Dùng kiểm định t (nếu phân phối chuẩn) hoặc kiểm định Wilcoxon (nếu phân phối không chuẩn) so sánh các giá trị trung bình. Tất cả phép kiểm đều được sử dụng với độ tin cậy 95% và kết luận dựa vào giá trị p: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Đánh giá tiên lượng thông qua: Tỉ lệ kháng xạ, tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm, sử dụng phương pháp Kaplan-Meier so sánh tỉ lệ sống còn theo các yếu tố liên quan, hồi quy Cox phân tích các yếu tố liên quan với sống còn toàn bộ.

- Khi phân tích đa biến, chỉ các biến số có tương quan đơn biến ở mức ý nghĩa $p < 0,10$ và các biến số đã được y văn báo cáo có

liên quan với di căn hạch, kháng xạ hoặc sống còn toàn bộ được đưa vào xây dựng mô hình đa biến.

3.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Khoa học và Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh, của cơ sở đào tạo và nơi lấy mẫu chấp thuận.

Các xét nghiệm chẩn đoán UTHM thường quy và xạ trị là để điều trị triệt để ung thư. Nhuộm hóa mô miễn dịch không xâm lấn do thực hiện trên mẫu mô sinh thiết vùi nên đã có sẵn đang được lưu trữ tại Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM.

Các thông tin của người tham gia nghiên cứu được bảo mật hoàn toàn. Người tham gia nghiên cứu không phải trả chi phí nhuộm HE và PD-L1.

4. Kết quả

4.1. Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của UTHM

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng của UTHM

Nghiên cứu thu thập được 157 trường hợp UTHM gồm 123 nam (chiếm 78%) và 34 nữ (chiếm 22%), với tỉ số nam:nữ là 3,6:1. Đa số ung thư ở người từ 40 tuổi trở lên, chiếm tỉ lệ 86,6%. Tuổi trung bình là $53,4 \pm 10,8$, thấp nhất 21 tuổi và lớn nhất 82 tuổi. Trung vị là 55 tuổi. Trong nhóm dưới 40 tuổi, tỉ số nam:nữ là 1,6:1; nhóm trên 40 tuổi là 4,2:1, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,083$). Thói quen hút thuốc, uống rượu thường gặp ở nam nhưng rất ít gặp ở nữ ($p < 0,001$) (Bảng 3.1).

Bảng 3.1. Phân bố tuổi, giới và thói quen nguy cơ của bệnh nhân UTHM

UTHM	Tổng n (%)	Giới tính		p
		Nam	Nữ	
Tuổi				0,083
< 40	21 (13,4)	13 (10,6)	8 (23,5)	
≥ 40	136 (86,6)	110 (84,4)	26 (76,5)	
Hút thuốc				<0,001
Không	84 (53,5)	52 (44,3)	32 (94,1)	
Có	73 (46,5)	71 (55,7)	2 (5,9)	
Uống rượu				<0,001
Không	104 (66,2)	71 (57,7)	33 (97,1)	
Có	53 (33,8)	52 (42,3)	1 (2,9)	
Tổng	157 (100)	123 (78,3)	34 (21,7)	

Kiểm định chính xác Fisher

Di căn hạch cổ lâm sàng (cN) chiếm tỉ lệ 38,9% các trường hợp UTHM. Phân tích thống kê cho thấy di căn hạch lâm sàng liên quan có ý nghĩa với kích thước bướu nguyên phát ($p=0,019$).

Bảng 3.3. Liên quan giữa di căn hạch với lâm sàng UTHM

UTHM	Tổng n (%)	Di căn hạch lâm sàng		p
		cN1,2,3	cN0	
Tuổi				0,055 ^b
< 40	21 (13,4)	4 (19,0)	17 (81,0)	
≥ 40	136 (86,6)	57 (41,9)	79 (58,1)	
Giới tính				0,094 ^a
Nam	123 (78,3)	52 (42,3)	71 (57,7)	
Nữ	34 (21,7)	9 (26,5)	26 (73,5)	
Vị trí				0,355 ^b
Lưỡi	90 (57,3)	31 (34,4)	59 (65,6)	
Sàn miệng	31 (19,6)	13 (41,9)	18 (58,1)	
Nướu răng	25 (15,9)	13 (52,0)	12 (48,0)	

N.mạc má	8 (5,1)	2 (25,0)	6 (75,0)
Hậu hàm	3 (1,9)	2 (66,7)	1 (33,3)
Bướu (cT)			0,019^b
cT1	7 (4,5)	1 (14,3)	6 (85,7)
cT2	57 (36,3)	18 (31,6)	39 (68,4)
cT3	52 (33,1)	18 (34,6)	34 (65,4)
cT4	41 (26,1)	24 (58,5)	17 (41,5)
Giai đoạn (cTNM)			<0,001^b
I-II	41 (26,1)	0 (0,0)	41 (100,0)
III-IV	116 (73,9)	61 (52,6)	55 (47,4)
Tổng	157 (100)	61 (38,9)	96 (61,1)

^a: Kiểm định Chi bình phương; ^b: Kiểm định chính xác Fisher

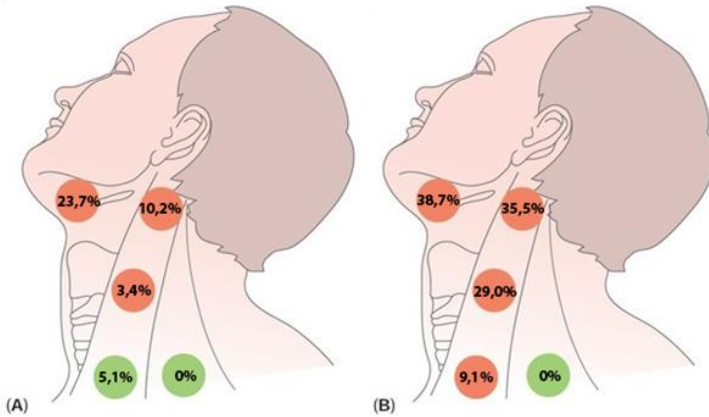
4.1.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh của UTHM

Tỉ lệ độ mô học grad 1, grad 2, grad 3 của UTHM theo phân loại của Anneroth (1987) là 51,6%, 45,2% và 3,2%. So sánh độ mô học giữa hai phân loại, có 148 ca cho kết quả giống nhau giữa hai phân loại, chiếm tỉ lệ 94,2% (Bảng 3.5). Hệ số Kappa giữa phân loại WHO và Anneroth là 0,89 với $p < 0,001$.

Bảng 3.5. Grad mô học UTHM theo phân loại của WHO 2017 và Anneroth 1987

Grad mô học	Tổng n (%)	WHO 2017			p
		Grad 1	Grad 2	Grad 3	
Anneroth					<0,001
Grad 1	81 (51,6)	77 (49,0)	4 (2,5)	0 (0,0)	
Grad 2	71 (45,2)	4 (2,5)	66 (42,0)	1 (0,6)	
Grad 3	5 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	
Tổng	157 (100)	81 (51,6)	70 (44,6)	6 (3,8)	

Kiểm định chính xác Fisher



Hình 3.4. Tỷ lệ hạch cổ di căn âm thầm của ung thư lưỡi

A: Tỷ lệ hạch cổ di căn âm thầm theo nhóm hạch với cN0

B: Tỷ lệ hạch cổ di căn GPB theo nhóm hạch với cN(+)

Khi phân tích đa biến, các biến số có tương quan đơn biến ở mức ý nghĩa $p < 0,10$ hoặc các biến số đã được y văn báo cáo có liên quan với di căn hạch GPB được đưa vào mô hình để kiểm định. Kết quả cho thấy mô hình dự đoán di căn hạch GPB gồm 3 yếu tố: kích thước bướu nguyên phát (cT), tình trạng di căn hạch lâm sàng (cN) và kiểu xâm lấn cho độ phù hợp cao nhất với dữ liệu (Bảng 3.10).

Bảng 3.10. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan di căn hạch GPB

UTHM	Di căn hạch GPB (Đa biến)	
	OR (KTC 95%)	p
Bướu (cT)		
cT1-cT2	1	
cT3-cT4	0,30 (0,12 - 0,77)	0,012
Di căn hạch lâm sàng (cN)		
cN0	1	
cN1,2,3	47,01 (10,74 - 205,85)	<0,001
Kiểu xâm lấn		
Dây, nhóm lớn	1	
≥15 tế bào	4,22 (1,10 - 16,18)	0,036
<15 tế bào	7,85 (2,21 - 29,92)	0,001

Kiểm định độ phù hợp mô hình với dữ liệu: $p_{\text{Hosmer-Lemeshow}} = 0,869$

4.2. Biểu hiện PD-L1 và liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh của ung thư hốc miệng

Khảo sát hóa mô miễn dịch 157 ca UTHM cho kết quả PD-L1 biểu hiện dương tính trên màng tế bào ung thư trong 95 ca, chiếm tỉ lệ 60,5%.

Bảng 3.13. Liên quan giữa biểu hiện PDL-1 với độ mô học

Giải phẫu bệnh UTHM	Tổng n (%)	PD-L1		p
		Dương tính	Âm tính	
Xâm nhập limphô bào				0,037
Rõ, liên tục	70 (44,6)	36 (37,9)	34 (54,8)	
Vừa/ít/không	87 (55,4)	59 (62,1)	28 (45,2)	
Tổng	157 (100)	95 (60,5)	62 (39,3)	

Kiểm định Chi bình phương

Biểu hiện PD-L1 không liên quan với độ sùng hóa, mức độ dị dạng nhân tế bào ung thư, số phân bào, kiểu xâm lấn, độ xâm lấn, grad mô học. Trong 6 thông số mô bệnh học theo Anneroth, tỉ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính trong nhóm ung thư vừa/ít limphô bào (62,1%) cao hơn trong nhóm giàu limphô bào (37,9%) có ý nghĩa thống kê ($p = 0,037$) (Bảng 3.13).

4.3. Liên quan giữa đáp ứng xạ, tiên lượng sống còn với lâm sàng, giải phẫu bệnh, biểu hiện PD-L1 trong UTHM

4.3.1. Tỉ lệ đáp ứng xạ của ung thư hốc miệng

Tỉ lệ kháng xạ trong mẫu nghiên cứu UTHM này là 77,2%.

Khi phân tích hồi quy đa biến, chỉ các biến số có tương quan đơn biến ở mức ý nghĩa $p < 0,1$ hoặc các biến số đã được y văn báo cáo có liên quan với kháng xạ được đưa vào mô hình. Kết quả kiểm định cho thấy mô hình dự đoán sự kháng xạ gồm 3 yếu tố: giới tính, giai đoạn lâm sàng cTNM và biểu hiện PD-L1 trên tế bào ung thư cho độ phù hợp cao nhất với dữ liệu (Bảng 3.18).

Bảng 3.18. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan sự kháng xạ

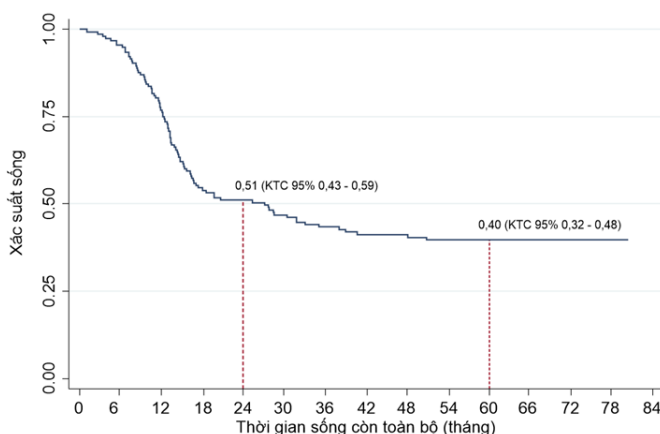
UTHM	Kháng xạ	
	Đa biến	
	OR (KTC 95%)	p
Giới tính		
Nữ		
Nam	3,45 (1,16 – 10,25)	<0,001
Giai đoạn (cTNM)		
I-II	1	
III-IV	3,69 (1,35 – 10,06)	0,011
PD-L1		
Âm tính	1	
Dương tính	5,83 (2,21 – 15,41)	<0,001

Kiểm định độ phù hợp mô hình với dữ liệu: $p_{\text{Hosmer-Lemeshow}} = 0,852$

4.3.2. Liên quan giữa tiên lượng sống còn 5 năm với lâm sàng, giải phẫu bệnh, biểu hiện PD-L1 trong ung thư hốc miệng

Tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của UTHM:

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, số bệnh nhân còn sống sau 5 năm là 52 ca, chiếm tỉ lệ 33,1%. Phân tích Kaplan-Meier của 157 ca UTHM cho kết quả ước lượng tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm là 51%, và tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm là 40% (Biểu đồ 3.2). Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 27,1 tháng (KTC 95% : 15,8-38,4).



Biểu đồ 3.2. Đường cong Kaplan-Meier sống còn toàn bộ

Phân tích hồi quy đa biến và thống kê Harell với chỉ số $C = 0,74$ cho thấy mô hình gồm các yếu tố hút thuốc, cTNM, đáp ứng xạ có ý nghĩa trong tiên lượng tử vong trong 5 năm (Bảng 3.19).

Bảng 3.19. Hồi quy đa biến các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh và biểu hiện PD-L1 với sống còn toàn bộ 5 năm

UTHM	Sống còn toàn bộ 5 năm	
	HR (KTC 95%)	p
Hút thuốc		
Không	1	
Có	2,33 (1,45 - 3,73)	<0,001
Giai đoạn (cTNM)		
I-II	1	
III-IV	2,01 (1,07 - 3,77)	0,030
Đáp ứng xạ		
Đáp ứng	1	
Kháng xạ	17,53 (5,25 - 58,55)	<0,001

Hồi quy Cox, thống kê Harrell C của mô hình đa biến = 0,74

5. Bàn luận

Về đặc điểm lâm sàng, GPB của ung thư hốc miệng

Lưỡi là vị trí thường gặp nhất (57,3%), tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh (47,3%-NT Hồng, 21 49,2%-NTN Ánh).

Tỉ lệ di căn hạch lâm sàng (cN+) là 38,9%, gần tương tự tỉ lệ 43% trong nghiên cứu đa trung tâm của Patel và cs (2013), và liên quan có ý nghĩa với kích thước bướu trên lâm sàng (cT) ($p=0,019$). Tương tự như kết quả của các nghiên cứu trước đây và phù hợp với đặc tính của ung thư là bướu càng lớn càng xâm lấn xung quanh, di căn đến các nơi khác qua con đường mạch bạch huyết đặc biệt là UTHM nơi có nhiều mạch máu, mạch bạch huyết và hạch cổ dồi dào.

Phân tích thống kê cho thấy di căn hạch lâm sàng (cN), chứ không phải di căn hạch GPB (pN), liên quan có ý nghĩa với kích thước bướu nguyên phát lâm sàng (cT) ($p = 0,019$) và với giai đoạn lâm sàng ($p < 0,001$). Tỉ lệ di căn hạch lâm sàng (cN) tăng dần theo kích thước bướu lâm sàng và mức độ trễ của giai đoạn lâm sàng.

Việc tìm ra các yếu tố dự đoán chính xác di căn hạch là rất quan trọng, bởi vì nó quyết định khả năng thành công của điều trị ung thư và tiên lượng sống còn, cũng như để tránh điều trị quá mức khi thực sự chưa di căn hạch. Vì điều trị phẫu thuật nạo hạch cổ là một phẫu thuật lớn để lại nhiều biến chứng sau phẫu thuật và ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị nên cần cân nhắc trong quá trình phẫu thuật.

Về biểu hiện PD-L1 trong ung thư hốc miệng

Tăng biểu hiện hóa mô miễn dịch PD-L1 là một minh chứng cho việc tế bào ung thư tạo ra các cơ chế chống lại các tác động miễn dịch của cơ thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính trong UTHM là 60,5%; tương tự tỉ lệ 65% trong một số nghiên cứu khác.

Về liên quan giữa đáp ứng xạ, tiên lượng sống còn với lâm sàng, giải phẫu bệnh và biểu hiện PD-L1 trong ung thư hốc miệng

Theo dõi trong vòng 5 năm sau xạ trị với tổng liều ≥ 50 Gy trên 127 bệnh nhân UTHM, kết quả nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ kháng xạ cao 77,2%; tương tự tỉ lệ cao 64,6% trong nghiên cứu của NT Hồng (2006).

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm là 40%. Tỉ lệ sống còn 2 năm khoảng 50% cao hơn so với nghiên cứu của NT. Hồng (2006) tỉ lệ sống còn sau 2 năm là 40%.

6. Kết luận và kiến nghị

1-Về đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, tình trạng đáp ứng xạ và sống còn 5 năm của ung thư hốc miệng:

UTHM thường gặp ở nam hơn nữ (gấp 3,6 lần), người trên 40 tuổi (86,6%), liên quan với thói quen hút thuốc (46,5%) và uống rượu (33,8%) ở nam ($p < 0,001$). Vị trí thường xảy ra nhất là lưỡi (57,3%). Tỉ lệ di căn hạch cổ lâm sàng 38,9% và liên quan với kích thước bướu ($p = 0,019$). Đa số phát hiện ở giai đoạn trễ (73,9%), nhất là ở người trên 40 tuổi, vị trí nướu răng và niêm mạc má. Tỉ lệ di căn hạch cổ giải phẫu bệnh là 56,3%; và tỉ lệ di

căn hạch âm thầm là 38,4%. Kích thước bướu nguyên phát cT ($p = 0,012$), di căn hạch lâm sàng cN ($p < 0,001$) và kiểu xâm lấn nhóm nhỏ tế bào ($p = 0,001$) là những yếu tố có ý nghĩa trong dự đoán di căn hạch giải phẫu bệnh (pN+).

Đa số ung thư là carcinôm tế bào gai grad 1 (51,6%) và grad 2 (45,2%), ít gặp grad 3 (3,2%).

Điều trị chủ yếu là phẫu thuật kết hợp xạ trị (81,5%). Tỷ lệ đáp ứng xạ (sống còn không tiến triển ≥ 2 năm) là 22,8%. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm, 5 năm của UTHM tương ứng là 51% và 40%. Trung vị thời gian sống còn toàn bộ (OS) là 27,1 tháng (KTC 95% : 15,8-38,4).

2- Về biểu hiện PD-L1 và mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh của ung thư hốc miệng: Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính trong UTHM là 60,5%. Phân tích hồi quy đa biến cho kết quả biểu hiện PD-L1 có liên quan với thói quen uống rượu ($p = 0,017$) và mức độ xâm nhập limphô bào trong vi môi trường bướu ($p = 0,037$). Đặc biệt PD-L1 dương tính có thể là yếu tố dự báo kháng xạ ($p < 0,001$).

3- Về các yếu tố liên quan đáp ứng xạ, sống còn toàn bộ 5 năm: Người trên 40 tuổi ($p = 0,013$), giai đoạn lâm sàng trễ ($p = 0,010$), kích thước bướu lớn trên 4 cm ($p = 0,036$), biểu hiện PD-L1 dương tính ($p < 0,001$) là những yếu tố độc lập dự báo khả năng kháng xạ. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy mô hình 3 yếu tố gồm giới tính nam ($p < 0,001$), giai đoạn ung thư trễ ($p = 0,011$) và biểu hiện PD-L1 dương tính ($p < 0,001$) có ý nghĩa trong dự đoán khả năng kháng xạ của UTHM.

Về sống còn toàn bộ (OS) 5 năm: Khi có một trong các yếu tố sau: giới tính nữ ($p = 0,042$), không có thói quen hút thuốc hay uống rượu ($p = 0,001$; $p = 0,013$), không có di căn hạch lâm sàng ($p = 0,001$), giai đoạn lâm sàng sớm ($p = 0,021$), không có di căn hạch giải phẫu bệnh ($p = 0,026$), đáp ứng xạ ($p < 0,001$), mô thức điều trị phẫu - xạ ($p < 0,001$) thì tỉ lệ sống còn 5 năm khoảng 50% (cao hơn mức chung là 40%).

Khi có một trong các yếu tố ngược lại các yếu tố trên thì tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm chỉ còn 19 - 36%. Mô hình 3 yếu tố gồm có thói quen hút thuốc ($p < 0,001$), giai đoạn ung thư trễ ($p = 0,030$) và sự kháng xạ ($p < 0,001$) có ý nghĩa trong dự đoán sống còn toàn bộ 5 năm. Biểu hiện dương tính của PD-L1 trên tế bào ung thư nguyên phát không có giá trị tiên lượng sống còn toàn bộ UTHM ($p = 0,552$).

Qua khảo sát lâm sàng, giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch, nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên trong nước cung cấp bằng chứng về UTHM có tỉ lệ kháng xạ cao, sống còn 5 năm tương đối thấp, thường biểu hiện PD-L1 dương tính. Các yếu tố dự đoán kháng xạ là giới tính nam, giai đoạn ung thư trễ và biểu hiện PD-L1 dương tính. Các yếu tố dự đoán tiên lượng sống còn thấp là thói quen hút thuốc, giai đoạn ung thư trễ và sự kháng xạ.

KIẾN NGHỊ

1. Ung thư hốc miệng hiện nay vẫn thường phát hiện trễ, tiên lượng sống còn tương đối thấp; vì vậy cần tiếp tục nghiên cứu và có biện pháp dự phòng các yếu tố nguy cơ cũng như chẩn đoán sớm để tăng khả năng sống còn cho người bệnh.
2. Cần cân nhắc các yếu tố lâm sàng dự đoán kháng xạ và tiên lượng sống còn thấp của UTHM bao gồm giới tính nam, thói quen hút thuốc, giai đoạn ung thư trễ trong quyết định phác đồ điều trị có xạ trị. Biểu hiện PD-L1 dương tính dự đoán kháng xạ nên trong trường hợp cần thiết có thể chỉ định xét nghiệm hóa mô miễn dịch PD-L1 để có thêm thông tin cân nhắc xạ trị.
3. Tiếp tục nghiên cứu biểu hiện PD-L1 trên các mẫu mô UTHM tái phát và đánh giá theo cả hai tiêu chí TPS và CPS để có thông tin đầy đủ hơn cho vai trò của PD-L1 trong tiên lượng cũng như các tương tác của PD-L1 trong vi môi trường bướu trước và sau điều trị để có thêm cơ hội điều trị miễn dịch UTHM.