

Nghiệm pháp tự phát huỳnh quang trên tổn thương bạch sản

Thái Hoàng Phước Thảo^{1,*},
Nguyễn Thị Hồng^{1,2} và Trần Ngọc Liên²
¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng
²Đại học Y Dược TP.HCM

TÓM TẮT

Thiết bị tự phát huỳnh quang đánh giá khả năng tự phát huỳnh quang của mô, phát hiện sớm tiền ung thư và ung thư hốc miệng. Mục tiêu nghiên cứu so sánh đặc điểm tổn thương trên hình ảnh tự phát huỳnh quang với khảo sát dưới ánh sáng trắng. 939 mẫu tại TP.HCM, Long An, Đồng Nai từ 01/2016 đến 01/2017 được thu thập, có 32 trường hợp bạch sản niêm mạc miệng được khám với ánh sáng đèn thông thường và nghiệm pháp tự phát huỳnh quang VELscope® Vx, trường hợp nghi ngờ được tiến hành sinh thiết và xét nghiệm mô bệnh học để chẩn đoán xác định. Kết quả tỷ lệ bạch sản mất phát huỳnh quang cho kết quả nghiệm pháp tự phát huỳnh quang dương tính là 56.2%, tỷ lệ này ở bạch sản không đồng nhất (64,3%) cao hơn ở bạch sản đồng nhất (50%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$). Điểm khác biệt là kích thước tổn thương trên hình ảnh tự phát huỳnh quang thường lớn hơn nhìn thấy trên lâm sàng (50.1%). Kết quả mô bệnh bạch sản mất phát huỳnh quang cho tỷ lệ loạn sản cao 60%. Nghiệm pháp tự phát huỳnh quang đơn giản, không xâm lấn, hỗ trợ lâm sàng phát hiện và chẩn đoán bạch sản, đánh giá kích thước tổn thương ở bạch sản mất phát huỳnh quang tốt hơn nhìn dưới ánh sáng trắng.

Từ khóa: tự phát huỳnh quang, bạch sản, phát hiện sớm

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù trong những thập niên qua đã có nhiều cải tiến về phương tiện và kỹ thuật điều trị nhưng tiên lượng ung thư hốc miệng ít được cải thiện, tỷ lệ sống còn 5 năm thấp, dưới 50%. Vấn đề chính là đa số (khoảng 60%) ung thư hốc miệng phát hiện được ở giai đoạn trễ [1]. Vì vậy, nhiều nghiên cứu đang nỗ lực tìm kiếm những phương pháp hỗ trợ bác sĩ lâm sàng phát hiện và nhận diện ra tổn thương tiền ung thư và ung thư ở giai đoạn sớm.

Năm 2006, nghiệm pháp tự phát huỳnh quang sử dụng đèn VELscope® Vx đã được giới thiệu. Thiết bị này phát ra nguồn sáng có bước sóng 400 - 460 nm. Khi quan sát qua bộ lọc của thiết bị, vùng niêm mạc bình thường được nhìn thấy ánh sáng xanh lá của sự tự phát huỳnh quang, trong khi vùng niêm mạc không bình thường hấp thụ ánh sáng tạo nên vùng tối [1]. Mặc dù niêm mạc

miệng dễ tiếp cận khi khám và có thể thấy được tổn thương nhưng thăm khám theo cách thông thường theo cách truyền thống tại ghế nha bằng các khám dưới ánh sáng đèn bị giới hạn trong việc phát hiện các tổn thương tiền ung thư và ung thư giai đoạn sớm. Nghiên cứu của Hanken và cộng sự (2013) cho thấy độ nhạy dưới ánh sáng trắng phát hiện tổn thương tiền ung thư là 75.9%, dưới ánh sáng trắng kết hợp đèn VELscope® Vx là 97.9%, hơn được 22% [2].

Tổn thương tiền ung thư phổ biến nhất trong hốc miệng là bạch sản [3]. Tỷ lệ ước tính của bạch sản vùng miệng trên thế giới vào khoảng từ 0.5 - 3.46% và tỷ lệ chuyển dạng ác tính thành carcinôm vào khoảng từ 0.7 - 17.5% [3]. Phát hiện và điều trị sớm tổn thương bạch sản là một phương cách hiệu quả để phòng ngừa ung thư hốc miệng. Kết quả mô bệnh học của bạch sản là

Tác giả liên hệ: ThS. Thái Hoàng Phước Thảo
Email: thaohp@hiu.vn

tăng sừng, hoặc tăng sản biểu mô lát tầng, quan trọng là có kèm theo loạn sản hay không có. Loạn sản biểu mô là yếu tố tiên lượng khả năng hóa ác quan trọng nhất, mặc dù chỉ có 25% bạch sản có loạn sản biểu mô [2]. Nghiên cứu của Babiuch và cộng sự (2012) đánh giá nghiệm phát tự phát huỳnh quang có độ nhạy cao trong việc phát hiện tổn thương loạn sản và ung thư (100%) nhưng độ đặc hiệu thấp (12.5%) [4].

Câu hỏi nghiên cứu được đặt ra là “*Bạch sản mất phát huỳnh quang có tỷ lệ bao nhiêu, và có điểm gì khác biệt so với tổn thương khảo sát dưới ánh sáng trắng?*”. Từ những vấn đề nêu trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu sau:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng bạch sản niêm mạc miệng.
2. Xác định tỷ lệ bạch sản niêm mạc miệng mất phát huỳnh quang.
3. So sánh đặc điểm kích thước và giới hạn của tổn thương bạch sản trên lâm sàng dưới ánh sáng trắng và trên hình ảnh tự phát huỳnh quang.
4. Thăm dò tỷ lệ loạn sản biểu mô trong bạch sản niêm mạc miệng mất phát huỳnh quang.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người được khám trong dự án nghiên cứu khoa học “Chiến lược phòng ngừa, phát hiện và chẩn đoán sớm ung thư hốc miệng trong cộng đồng ở Việt Nam” do bộ môn Bệnh Học Miệng, Khoa Răng Hàm Mặt, Đại học Y Dược TP.HCM khảo sát trong các nhóm người nguy cơ ung thư hốc miệng cao theo định nghĩa của WHO năm 2021 là “thể lâm sàng có yếu tố nguy cơ hình thành ung thư trong hốc miệng, dù là tổn thương tiền ung thư trên lâm sàng hay niêm mạc miệng bình thường” [5] tại huyện Hóc Môn (TP.HCM); huyện Gò Đen (tỉnh Long An); huyện Nhơn Trạch (tỉnh Đồng Nai), từ tháng 01-2016 đến tháng 01-2017.

Tiêu chí chọn mẫu cho nghiên cứu là Người có tổn thương bạch sản nhận thấy trên lâm sàng, được chẩn đoán bạch sản theo định nghĩa của WHO: “Tổn thương trắng niêm mạc miệng mà không được xác định bởi bất kỳ bệnh trạng nào khác” [5] và đồng ý tham gia nghiên cứu. Những

bệnh nhân bạch sản nhưng không sử dụng phương tiện hỗ trợ lúc khám và/hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được loại trừ.

Cỡ mẫu tối thiểu được tính theo công thức sau:

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

Với:

Z= trị số từ phân phối chuẩn với xác suất sai lầm loại I = 1.96

α = 0.05 (sai lầm độ 1)

d = khoảng sai lệch cho phép = 0.06

p = tỷ lệ bạch sản mất phát huỳnh quang là 37.4% theo kết quả nghiên cứu của Rana và cộng sự, 2012 [6] = 0.374

Vậy cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu này là:

$$N = \frac{1.96^2 \times 0.374 (1-0.374)}{0.06^2} \# 26 \text{ trường hợp}$$

Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu và sau khi loại mẫu không đạt tiêu chuẩn, cỡ mẫu thu thập được là 32 trường hợp bạch sản niêm mạc miệng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

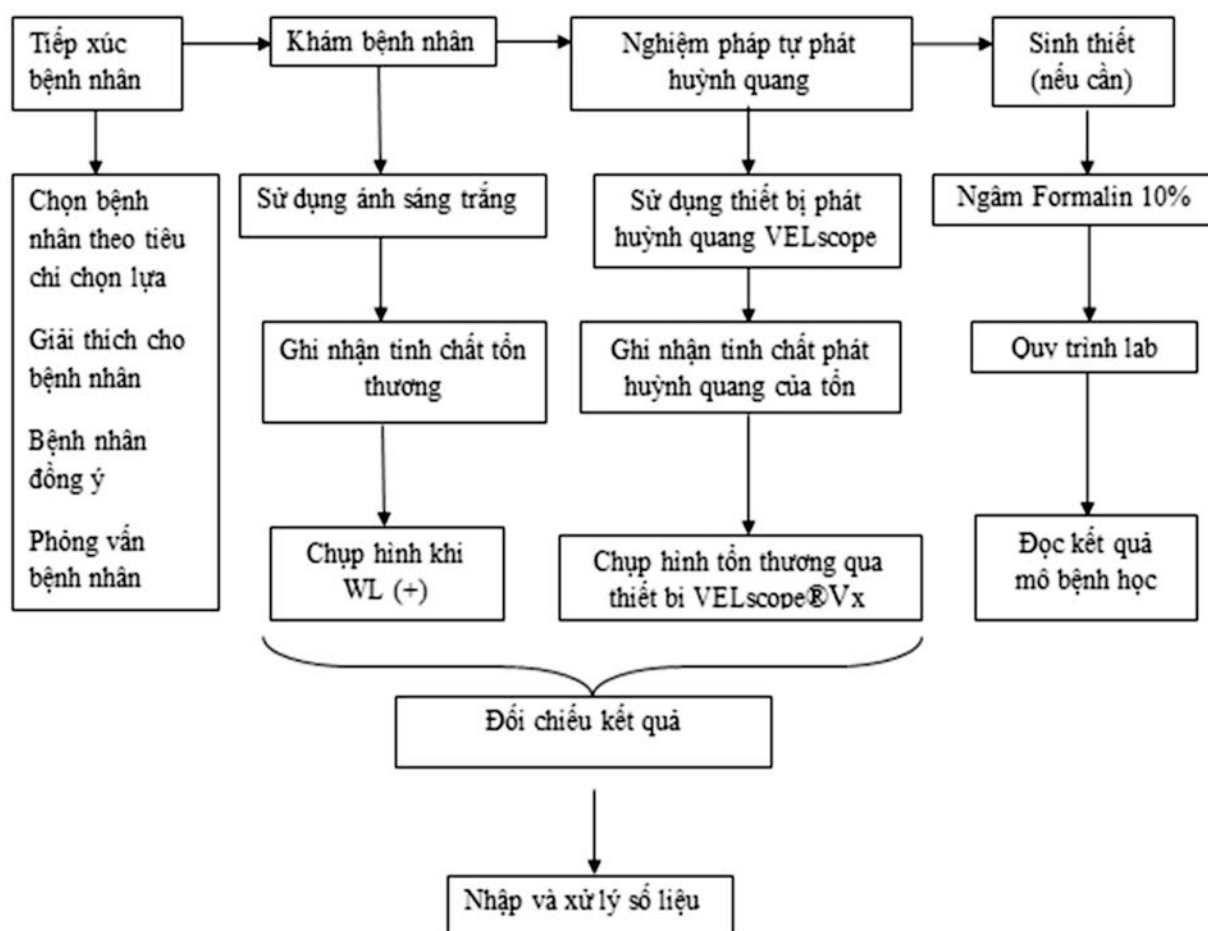
Bộ hồ sơ, Cây đèn lư-ời, gạc, găng tay, đèn pin khám trong miệng, thiết bị VELscope[®] Vx, máy ảnh Canon PowerShot ELPH130IS.

2.2.3. Huấn luyện định chuẩn

Bác sĩ khám là các giảng viên của bộ môn Bệnh học miệng, khoa Răng Hàm Mặt, Đại học Y Dược TP.HCM. Trước khi tiến hành khám, các bác sĩ của bộ môn được huấn luyện định chuẩn bởi chuyên gia Bệnh học miệng của Đại học British Columbia. Nghiên cứu viên được huấn luyện định chuẩn đọc hình ảnh tự phát huỳnh quang bởi một bác sĩ của bộ môn Bệnh học miệng.

2.2.4. Phương pháp khám

Khám, chẩn đoán, ghi dữ kiện được thực hiện theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới đã đề ra trong quyển “Guide to Epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions” (1980) [7].



Hình 1. Qui trình nghiên cứu

2.2.5. Các biến số trong nghiên cứu

Bảng 1. Danh sách các biến số nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị biến số	Cách đánh giá
1. Đặc điểm dịch tễ			
Tuổi	Liên tục	Năm hiện tại trừ năm sinh	Bảng câu hỏi
Giới tính	Nhị giá	1: Nam, 2: Nữ	
Thói quen nguy cơ ung thư	Danh định	0: Không	
		1: Thói quen hút thuốc, 2: không	
		3: Thói quen uống rượu, 4: không	
		5: Thói quen nhai trầu, 6: không	
Bệnh toàn thân	Nhị giá	1: Có, 0: Không	
2. Đặc điểm lâm sàng của tổn thương bạch sản			
Vị trí tổn thương	Danh định	1: Môi, 2: Niêm mạc má, 3: Lưỡi, 4: Nướu răng, 5: Sàn miệng, 6: Khẩu cái, 7: Hậu hàm	Khám lâm sàng
Kích thước	Liên tục	Tính bằng mm	
Giới hạn	Nhị giá	1: Rõ, 2: Không rõ	
Mật độ/Thể loại	Nhị giá	1: Đồng nhất (mảng trắng) 2: Không đồng nhất: lốm tốm những nốt trắng (bạch sản nốt), hoặc mảng trắng xen đỏ (bạch hồng sản)	

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị biến số	Cách đánh giá
3. Đặc điểm hình ảnh tự phát huỳnh quang của tổn thương bạch sản			
Kết quả FV	Nhị giá	1: FV (+) mất phát huỳnh quang, 2: FV (-) phát huỳnh quang	Đánh giá trên lâm sàng và ảnh chụp
Kích thước	Liên tục	Tính bằng mm	
Giới hạn	Nhị giá	1: Rõ, 2: Không rõ	
Mật độ	Nhị giá	1: Đồng nhất 2: Không đồng nhất	
4. Giải phẫu bệnh của bạch sản mất phát huỳnh quang			Giải phẫu bệnh
Mô bệnh học	Nhị giá	1: Loạn sản biểu mô, 2: không	

2.2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Sau khi thu thập dữ liệu, sinh viên thực hiện nghiên cứu và một bác sĩ của bộ môn Bệnh Học Miệng đọc kết quả hình ảnh tự phát huỳnh quang một cách độc lập. Kết quả được đối chiếu giữa hai người đọc. Nếu không thống nhất sẽ có một bác sĩ

khác của bộ môn bệnh học miệng đọc kết quả, kết quả cuối cùng là sự thống nhất giữa hai bác sĩ trên. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0 Phân tích sự khác biệt bằng kiểm định Chi bình phương, có ý nghĩa khi $p < 0.05$.

Bảng 2. Kết quả nghiệm pháp tự phát huỳnh quang

FV âm tính	Màu xanh lá ở vị trí tổn thương tương tự như mô xung quanh, hoặc Phát quang mạnh hơn (sáng hơn) mô xung quanh
FV dương tính	Vùng tối (mất phát huỳnh quang) ở vị trí tổn thương

2.2.7. Kiểm soát sai lệch thông tin

Nhằm hạn chế sai lệch thông tin có thể xảy ra trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi thực hiện phỏng vấn bệnh nhân theo một mẫu thống nhất. Người thực hiện nghiên cứu này hỏi và ghi nhận các dữ liệu dịch tễ theo mẫu phỏng vấn từ dự án nghiên cứu do bộ môn Bệnh Học Miệng, Đại học Y Dược TP.HCM thực hiện. Người tham gia nghiên cứu được khám theo trình tự bởi nhóm nghiên cứu đã được huấn luyện định chuẩn. Kết quả nghiệm pháp tự phát huỳnh quang: được đọc bởi hai nghiên cứu viên đã được huấn luyện định chuẩn (chỉ số Kappa > 0.85). Để đảm bảo tính khách quan, sinh viên và bác sĩ đọc kết quả hai lần độc lập với nhau và không được biết thông tin kết quả khi khám bằng ánh sáng trắng cũng như thông tin kết quả của lần đọc trước. Nếu có sự không thống nhất giữa hai người đọc, bác sĩ đọc kết quả sẽ hội chẩn với nghiên cứu viên còn lại, độ thống nhất chẩn đoán 100%.

2.2.8. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện đảm bảo tuân thủ các nguyên tắc về y đức. Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên

cứu y sinh của Đại học Y Dược TP.HCM.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng bạch sản niêm mạc miệng

Từ tháng 10 năm 2015 đến tháng 12 năm 2016, khảo sát trong cộng đồng tại một số địa điểm của TP.HCM, tỉnh Long An, tỉnh Đồng Nai, nghiên cứu thu thập 32 bệnh nhân có bạch sản niêm mạc miệng phù hợp với tiêu chí chọn mẫu, đã được tiến hành khám vùng miệng với ánh sáng đèn thông thường và nghiệm pháp tự phát huỳnh quang. Một số trường hợp nghi ngờ được bệnh nhân đồng ý sinh thiết bấm hay sinh thiết bằng dao để xét nghiệm mô bệnh học chẩn đoán xác định bệnh.

3.1.1. Tuổi, giới tính và bệnh toàn thân

Mẫu nghiên cứu 32 bệnh nhân gồm 19 nam chiếm 59.4% và 13 nữ chiếm 40.6%, với tỷ lệ nam: nữ là 1.46:1. Tuổi thường gặp nhất từ 60 đến 79 tuổi, chiếm 46.9% (Bảng 3), trung bình 66.5 ± 2.2 tuổi, nhỏ nhất 36 tuổi và lớn nhất 87 tuổi. Tuổi trung bình của nam là 62.9 ± 13.2 tuổi; tuổi trung bình của nữ 71.6 ± 9.2 tuổi.

Bảng 3. Tuổi và giới tính của 32 bệnh nhân bạch sản niêm mạc miệng

	Nam Số ca (%)	Nữ Số ca (%)	Tổng Số ca (%)
< 60 tuổi	9 (75.0)	3 (25.0)	12 (37.5)
60 - 79 tuổi	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (46.9)
≥ 80 tuổi	2 (40.0)	3 (60.0)	5 (15.6)
Tổng	19 (59.4)	13 (40.6)	32 (100.0)

Đối với bệnh nhân dưới 60 tuổi, nam (75%) nhiều hơn nữ rõ rệt (25%); và nam (53.3%) cũng chiếm tỉ lệ nhiều hơn nữ (46.7%) ở độ tuổi từ 60 đến 79 tuổi. Ngược lại, nữ (60%) nhiều hơn nam (40%) ở nhóm lớn hơn 80 tuổi. Trong số 32 bệnh nhân bạch sản, có 11 người có bệnh toàn thân kèm theo; bao gồm cao huyết áp, đái tháo đường, viêm gan B, đau dạ dày, lao, viêm khớp và có sử dụng thuốc điều trị thường xuyên, chiếm tỉ lệ 34.4%.

3.1.2. Thói quen nguy cơ ung thư hốc miệng của

bệnh nhân bạch sản

Thói quen hút thuốc (60%), uống rượu (56.3%) được ghi nhận nhiều ở nghiên cứu này. Hai thói quen này phổ biến ở nam là hút thuốc (84.2%) và uống rượu (73.7%), ít phổ biến ở nữ (hút thuốc và uống rượu 30.8%) (Bảng 4). Thói quen nguy cơ phổ biến nhất ở nữ là nhai trầu (69.2%). Thói quen hút thuốc và thói quen uống rượu thường đi kèm với nhau (16 ca, 50%); bao gồm 12 nam và 4 nữ có đồng thời cả hai thói quen hút thuốc và uống rượu. Tỉ lệ không các thói quen trên rất thấp, chỉ có 3.1%.

Bảng 4. Thói quen nguy cơ ung thư hốc miệng của 32 bệnh nhân bạch sản

Thói quen	Nam Số ca (%)	Nữ Số ca (%)	Tổng Số ca (%)
Chỉ hút thuốc	4	0 (0)	4
Hút thuốc + Uống rượu	12	4 (30.8)	16
Chỉ uống rượu	2	0 (0)	2
Nhai trầu	0 (0)	9 (69.2)	9 (28.1)
Không thói quen	1 (5.3)	0 (0)	1 (3.1)
Tổng	19 (59.4)	13 (40.6)	32 (100.0)

3.1.3. Vị trí tổn thương bạch sản

Niêm mạc má là vị trí thường gặp nhất của bạch sản miệng, với tỷ lệ chiếm ưu thế 40.6% (Bảng 5).

Lưỡi (21.9%) và môi (15.6%) là những vị trí ghi nhận tiếp theo nhưng thấp hơn nhiều so với niêm mạc má. Các vị trí còn lại chiếm tỷ lệ nhỏ.

Bảng 5. Vị trí tổn thương bạch sản

Vị trí	Nam Số ca (%)	Nữ Số ca (%)	Tổng Số ca (%)
Môi	1 (3.1)	4 (12.5)	5 (15.6)
Niêm mạc má	8 (25.0)	5 (15.6)	13 (40.6)
Lưỡi	6 (18.8)	1 (3.1)	7 (21.9)
Nướu răng	1 (3.1)	0 (0)	1 (3.1)
Sàn miệng	0 (0)	2 (6.3)	2 (6.3)
Khẩu cái	3 (9.4)	1 (3.1)	4 (12.5)
Tổng	19 (59.4)	13 (40.6)	32 (100.0)

Có sự khác biệt về phân bố vị trí bạch sản giữa nam và nữ. Ở nam giới, bạch sản thường gặp ở niêm mạc má (25%) và lưỡi (18.8%). Ở nữ giới, bạch sản thường gặp ở niêm mạc má (15.6%) và môi (12.5%).

3.1.4. Thể loại và giới hạn của tổn thương bạch sản

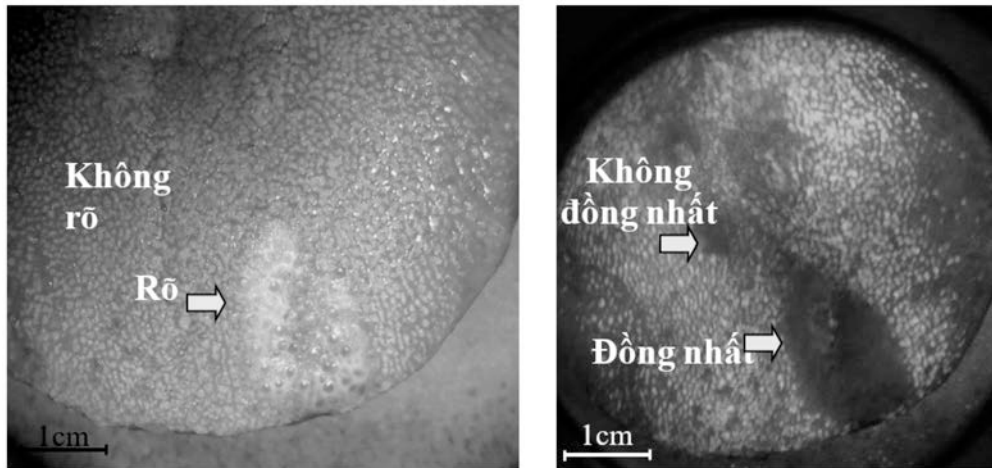
Về thể loại (mật độ) bạch sản, có 18 ca (56.3%) là bạch sản đồng nhất, và 14 ca (43.8%) là bạch sản không đồng nhất. Trong số 32 bạch sản, có 21 ca

(65.6%) tổn thương có giới hạn rõ và 11 ca (34.4%) giới hạn không rõ.

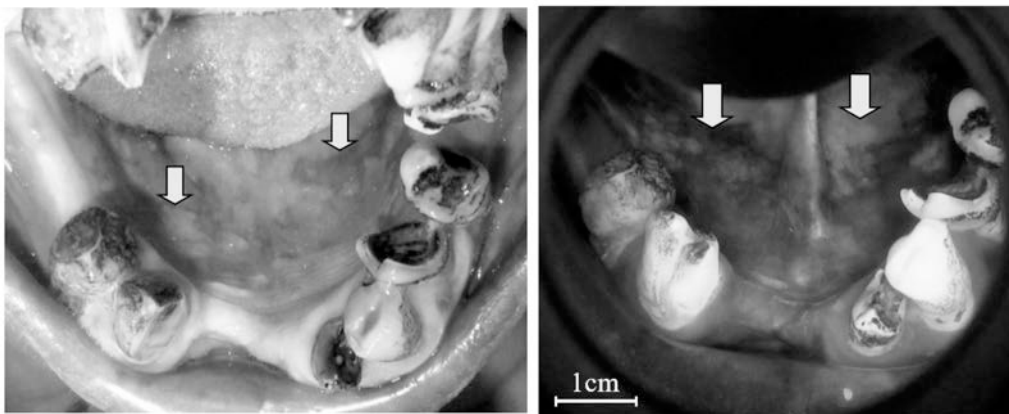
3.2. Kết quả nghiệm pháp tự phát huỳnh quang bạch sản

Trong số 32 trường hợp bạch sản niêm mạc miệng, có 18 bạch sản (56.2%) cho kết quả nghiệm pháp

dương tính mất phát huỳnh quang và 14 bạch sản (43.8%) nghiệm pháp âm tính. Tỷ lệ dương tính mất phát huỳnh quang ở bạch sản không đồng nhất là 64.3%, cao hơn ở bạch sản đồng nhất có tỷ lệ 50%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$).



Hình 2. Bạch sản đồng nhất ở đầu lưỡi. A. Tổn thương bạch sản đồng nhất, có giới hạn rõ
B. Kết quả FV (+) cho thấy rõ vùng tối không phát huỳnh quang, đồng nhất, có giới hạn rõ, kích thước lớn hơn so với tổn thương dưới ánh sáng trắng



Hình 3. Bạch sản không đồng nhất ở sàn miệng, bệnh nhân nữ 78 tuổi, có thói quen hút thuốc và uống rượu 58 năm

A. Tổn thương dạng bạch hồng sản, giới hạn không rõ. B. Kết quả FV (+) cho thấy vùng tối lan rộng, không đồng nhất, bờ không đều, giới hạn rõ, kích thước lớn hơn so với tổn thương dưới ánh sáng trắng

3.3. Đặc điểm tổn thương bạch sản trên lâm sàng và trên hình ảnh huỳnh quang

Có 13 bạch sản (40.6%) ghi nhận kích thước không đổi giữa hình ảnh lâm sàng với hình ảnh tự phát huỳnh quang; mặt khác, 17 trường hợp (53.1%) có kích thước hình ảnh tự phát huỳnh quang lớn hơn so với hình ảnh lâm sàng; ngược lại 2 trường hợp (6.3%) ghi nhận kích thước hình ảnh tự phát huỳnh quang nhỏ hơn so với hình ảnh lâm sàng. Quan sát lâm sàng dưới ánh sáng trắng thông thường có 21

ca (65.6%) tổn thương có giới hạn rõ và 11 ca (34.4%) giới hạn không rõ. Kết quả 18 bạch sản dương tính (56.2%) mất phát huỳnh quang cho hình ảnh vùng tối có giới hạn rõ, còn lại 14 bạch sản âm tính (43.8%) do vẫn phát huỳnh quang nên không xác định được giới hạn tổn thương. Tỷ lệ giới hạn không rõ của tổn thương bạch sản trên hình ảnh huỳnh quang thấp hơn so với trên lâm sàng khảo sát dưới ánh sáng trắng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$) (Bảng 6).

Bảng 6. Giới hạn tổn thương bạch sản trên lâm sàng và hình ảnh huỳnh quang

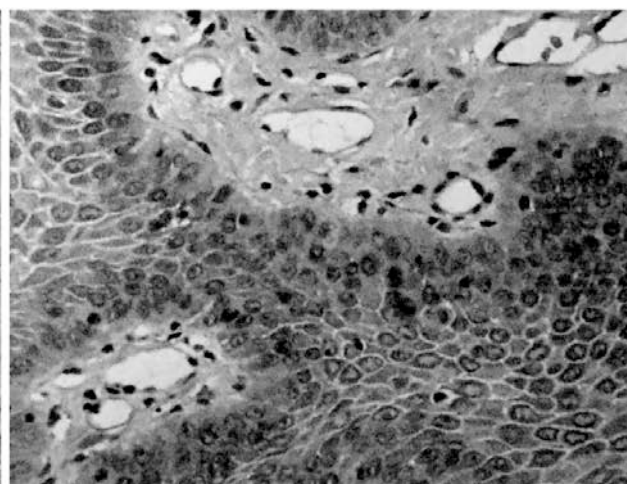
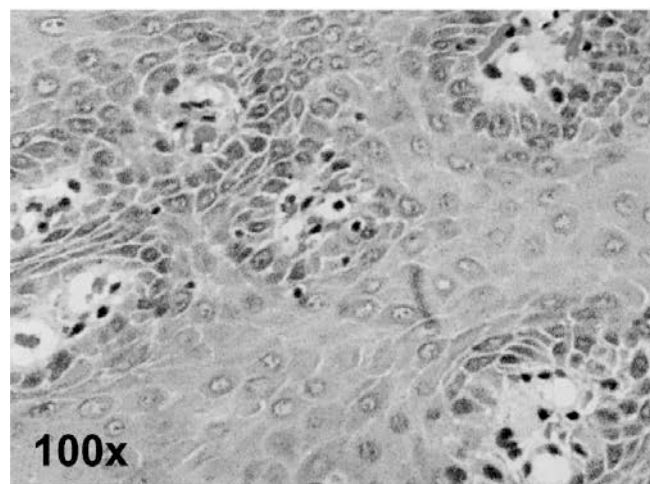
Bạch sản		Giới hạn tổn thương trên hình ảnh huỳnh quang			P Kiểm định χ^2
		Rõ Số ca (%)	Không Số ca (%)	Tổng Số ca (%)	
Giới hạn trên lâm sàng	Rõ	16 (76.2)	5 (23.8)	21 (65.6)	
	Không	2 (18.2)	9 (81.8)	11 (34.4)	
	Tổng	18 (56.2)	14 (43.8)	32 (100.0)	

Đa số tổn thương giới hạn rõ trên lâm sàng thì giới hạn cũng rõ trên hình ảnh huỳnh quang, giới hạn không rõ trên lâm sàng thì giới hạn cũng không rõ trên hình ảnh huỳnh quang. Tỷ lệ nhất quán giữa hai phương pháp khảo sát này về giới hạn rõ là 76.2%, và giới hạn không rõ của bạch sản là 82.8%.

3.4. Giải phẫu bệnh loạn sản ở bạch sản mất

phát huỳnh quang

Trong số 5 trường hợp bạch sản kết quả nghiệm pháp tự phát huỳnh quang dương tính mất phát huỳnh quang và sau đó được sinh thiết bấm, kết quả mô bệnh học loạn sản biểu mô ở 3 trường hợp, chiếm tỉ lệ 60%; 2 trường hợp còn lại có kết quả mô bệnh học là viêm mạn tính.



Hình 4. Kết quả giải phẫu bệnh loạn sản biểu mô (bệnh nhân số hồ sơ VLA 0124)

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng bạch sản niêm mạc miệng

Theo Nappier và cộng sự, tuổi phát hiện bạch sản có sự khác biệt giữa các quốc gia phát triển và các quốc gia đang phát triển. Tại Thụy Điển, độ tuổi thường gặp của bạch sản niêm mạc miệng vào khoảng 70 - 89 tuổi. 60 tuổi là độ tuổi trung bình của tổn thương bạch sản ở Hungary. Ngược lại, ở các nước đang phát triển như Kerala, Andhra Pradesh, độ tuổi của bạch sản vào khoảng người trưởng thành từ 35 đến 54 tuổi [8]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Huỳnh Anh Lan và cộng sự [9], độ tuổi thường gặp nhất của tổn thương trắng sừng hóa ở niêm mạc từ 30 đến 39 tuổi. Nghiên cứu của N.Đ.Khanh (2000) [10] trên 9,000 người dân từ 15 đến 75 tuổi ở các tỉnh thành miền nam Việt Nam, kết quả phát hiện 342 trường hợp bạch sản, không gặp dưới 25 tuổi, từ 25 - 35 có 25 ca (7.3%), thường gặp nhất ở lứa tuổi 45 - 54 tuổi (133 ca; 38.9%) và 54 - 64 tuổi (103 ca; 30.1%).

Nghiên cứu này thuộc dự án nghiên cứu tầm soát trong nhóm nguy cơ ung thư cao nên tiêu chí chọn mẫu là những người có thói quen và trên 35 tuổi, do vậy có thể bỏ sót một số trường hợp bạch sản niêm mạc miệng ở độ tuổi trẻ.

Bạch sản gặp ở nam (trung bình 62.9 ± 13.2 tuổi) sớm hơn ở nữ (trung bình 71.6 ± 9.2 tuổi). Đa số bệnh nhân nam có thói quen hút thuốc (84.2%) và uống rượu (73.7%), trong khi thói quen nguy cơ phổ biến ở bệnh nhân nữ là nhai trầu (69.2%). Nhai trầu là một thói quen lâu đời ở Việt Nam. Nghiên cứu của N.Đ.Khanh ghi nhận thói quen nhai trầu (năm 2000) chiếm tỷ lệ 4.17% phụ nữ, không gặp dưới 30 tuổi, nhiều nhất là trên 55 tuổi (112/189 người nhai trầu (59.2%). Thói quen nhai trầu ở nước ta đang biến mất dần, hiện nay chỉ tồn tại ở một số ít phụ nữ lớn tuổi, chủ yếu ở vùng nông thôn, do vậy bạch sản liên quan nhai trầu cũng tìm thấy ở người nữ lớn tuổi. Điều này cũng dẫn đến tỉ lệ bạch sản gặp ở nam nhiều hơn ở nữ,

gấp 1.46 lần.

4.2. Nghiệm pháp tự phát huỳnh quang đối với bạch sản

Để đánh giá quá trình trao đổi chất của tế bào, qua đó đánh giá được sự phát triển của tế bào và loạn sản, nhiều tác giả đã đề nghị đo lường hai chất nicotineamide adenine dinucleotide (NAD) và flavin adenine dinucleotide (FAD) [11]. Đây là hai coenzyme có mặt trong tất cả tế bào sống, chúng có lực khử mạnh và tham gia vào nhiều phản ứng oxy hóa khử trong tế bào, mà quan trọng nhất có thể nhắc đến chu trình đường phân ở ti thể, cụ thể là chu trình đường phân pentose - phosphate [11].

Nghiệm pháp tự phát huỳnh quang có thể dẫn đến một số kết quả sau. Lớp dày sừng sẽ ngăn chặn nguồn sáng có bước sóng 400 - 460 nm tiếp xúc đến mô, hay cụ thể là các chất tự phát huỳnh quang và phản xạ một lượng ánh sáng có bước sóng dài hơn bước sóng bình thường. Do vậy, ở những loại tổn thương có dày sừng bề mặt, khi nhìn qua bộ lọc ta sẽ thấy vùng tổn thương sáng hơn so với mô xung quanh và cho kết quả FV (-). Mặt khác, khi có trường hợp dày sừng hay dày lớp gai, chất NAD và FAD sẽ mất tác dụng và ánh sáng huỳnh quang sẽ phân tán thành nhiều tia nhỏ xuống mô liên kết và không có ánh sáng phản xạ đến bộ lọc của thiết bị; khi đó, tổn thương sẽ xuất hiện vùng tối hay cho kết quả FV (+). Khi mô liên kết đang xảy ra quá trình viêm, mạng lưới mạch máu trở nên dày đặc, hay khi có tổn thương ở mô liên kết, cấu trúc collagen liên kết chéo sắp xếp lộn xộn; khi đó, ánh sáng có bước sóng 400 - 460 nm sẽ bị hấp thụ hoàn toàn bởi sự mất cấu trúc của mô liên kết. Sự tự phát huỳnh quang sẽ bị giới hạn và sẽ xuất hiện vùng tối qua bộ lọc của thiết bị VELscope^{Vx} hay kết quả FV (+). Haringsma và cộng sự [2] đã chỉ ra rằng vùng tối của tổn thương viêm và tổn thương loạn sản khó có thể phân biệt qua lăng kính của đèn phát quang có giới hạn bước sóng hẹp như VELscope^{Vx} (400 - 460 nm).

Kết quả nghiên cứu này cho thấy bạch sản có kết quả nghiệm pháp tự phát huỳnh quang dương tính (mất phát huỳnh quang) chiếm tỉ lệ 56.2%. Kết quả giải phẫu bệnh xác định trong những ca không có loạn sản biểu mô chỉ có 2% bạch sản có FV (+), trường hợp loạn sản nhẹ có 54.55% bạch sản FV (+), trường hợp loạn sản nặng có đến 80% bạch sản FV (+). Nghiên cứu của Poh và cộng sự trên 66 ca bạch sản cho kết quả tỉ lệ bạch sản có FV (+) là 16.67%; và FV(-) là 83.33% [11].

4.3. Hình ảnh lâm sàng và hình ảnh tự phát huỳnh

quang của bạch sản

Thiết bị VELscope^{Vx} đã được xem như là một thiết bị giúp chẩn đoán tổn thương niêm mạc miệng, đặc biệt đối với tổn thương có loạn sản như trong tiền ung thư và ung thư trong nhiều nghiên cứu [12]. Koch và cộng sự cho rằng thiết bị còn có khả năng phát hiện tổn thương tiềm ẩn mà bác sĩ lâm sàng khi khám dưới ánh sáng trắng không phát hiện được [13]. Một vài nghiên cứu chứng minh sự khác nhau có ý nghĩa về kích thước của tổn thương qua nghiệm pháp tự phát huỳnh quang so với khám thông thường. Trong nghiên cứu này, do tính chất cộng đồng của nghiên cứu, sự ước lượng kích thước mặc dù có tham chiếu một số kích thước quy ước trên miệng như kích thước các răng, cũng khó tránh khỏi sai sót khi đo đạc, do đó, nghiệm pháp tự phát huỳnh quang giúp xác định kích thước của tổn thương tốt hơn kích thước quan sát trên lâm sàng. Kết quả 50,1% bạch sản có kích thước trên hình ảnh huỳnh quang lớn hơn kích thước tổn thương quan sát trên lâm sàng.

Theo Villa và cộng sự [14], màu trắng của tổn thương trắng niêm mạc miệng nói chung và bạch sản nói riêng có được là do sự tăng sản xuất quá mức của chất sừng từ đáp ứng môi trường hoặc đáp ứng nội tại. Do đó, sự tăng kích thước tổn thương qua nghiệm pháp tự phát huỳnh quang có thể được giải thích bởi sự thay đổi mô học (viêm ở mô liên kết hoặc loạn sản biểu mô) mà không kết hợp với yếu tố tăng sừng; khi đó, bác sĩ lâm sàng sẽ dễ dàng bỏ sót những thay đổi mô học bên dưới tổn thương hay mô lành mạnh.

4.4. Mất phát huỳnh quang ở bạch sản là chỉ dấu loạn sản

Kết quả mô bệnh học của bạch sản đa dạng, nhưng thông thường nhất, bạch sản được chia làm hai dạng chính: không có dấu hiệu của loạn sản biểu mô hoặc có dấu hiệu của loạn sản [15]. Tiềm năng hóa ác của tổn thương bạch sản chủ yếu dựa vào sự xuất hiện của loạn sản ở biểu mô. Nhiều tác giả đã chứng minh có sự liên quan có ý nghĩa giữa tiềm năng hóa ác của bạch sản và loạn sản biểu mô. Do đó, nếu có thể phát hiện sớm loạn sản biểu mô ở tổn thương bạch sản, chúng ta có thể chẩn đoán sớm, điều trị sớm tổn thương ung thư. Trong nghiên cứu này, có 5 ca bạch sản có kết quả FV (+) mất phát huỳnh quang được sinh thiết, 4 ca còn lại bệnh nhân không đồng ý sinh thiết. Kết quả giải phẫu bệnh loạn sản ở bạch sản mất phát huỳnh quang là 60%.

Kết quả tỉ lệ 60% có loạn sản biểu mô ở bạch sản trong nghiên cứu này cao hơn tỉ lệ 25% trong

nguyên cứu của Hanken và cộng sự [2]. Sự khác nhau giữa hai nghiên cứu là do nghiên cứu này chỉ có kết quả giải phẫu bệnh của những bạch sản mất phát huỳnh quang. Tuy nhiên, điều này chỉ ra loạn sản biểu mô thường gặp trong bạch sản mất phát huỳnh quang hơn bạch sản phát huỳnh quang. Giả thuyết bạch sản mất phát huỳnh quang thường có loạn sản biểu mô cần được tiếp tục nghiên cứu đa trung tâm, số ca lớn hơn, có đủ giải phẫu bệnh để có thể kết luận chính xác.

Bạch sản không đồng nhất có nguy cơ hóa ác cao gấp 5 - 7 lần bạch sản đồng nhất. Bạch sản không đồng nhất (dạng bạch hồng sản) có tỉ lệ loạn sản từ 10 - 51%, carcinôm tế bào gai ung thư từ 14 - 57% [14]. Nghiên cứu này tìm thấy tỉ lệ mất phát huỳnh quang của bạch sản không đồng nhất (64.3%) cao hơn của bạch sản đồng nhất (50%). Mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê nhưng cũng gợi ý những thay đổi mô bệnh học ở bạch sản không đồng nhất có xu hướng làm mất phát huỳnh quang hơn là ở bạch sản đồng nhất. Theo Bahtia và cộng sự [16], VELscope® Vx có thể hỗ trợ phát hiện loạn sản biểu mô mà khám lâm sàng thông thường không thể nào xác định được. Tỷ lệ loạn sản đối với tổn thương VELscope® Vx dương tính là 83.6%, cao hơn rất nhiều so với tỉ lệ VELscope® Vx âm tính (20%).

Liệu sự mất phát huỳnh quang ở bạch sản là một chỉ dấu nguy cơ hóa ác cao? Việc tìm kiếm chỉ dấu

tiền lượng nguy cơ hóa ác của bạch sản là quan trọng, do đó cần nhiều nghiên cứu lâm sàng và sinh học theo hướng này. Theo Chaitanya và cộng sự [12], chỉ sử dụng sử dụng thiết bị đèn VELscope® Vx để tầm soát bệnh nhân trong thực hành nha khoa hàng ngày sẽ có xu hướng chẩn đoán quá mức những bất thường niêm mạc miệng nguy hiểm và có thể dẫn đến chuyển viện quá tải. Do vậy, lý giải kết quả tự phát huỳnh quang cần cẩn thận và kết hợp khám lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Nghiệm pháp tự phát huỳnh quang trong tầm soát tổn thương tiền ung thư như bạch sản ở nhóm nguy cơ ung thư cao. Tuy nhiên, nghiệm pháp này chỉ là phương pháp bổ sung chứ không thay thế phương pháp khám thông thường mà phải kết hợp thăm khám lâm sàng và cũng không thay thế xét nghiệm giải phẫu bệnh là chuẩn vàng trong chẩn đoán xác định bệnh. Do một số hạn chế trong nghiên cứu này, chúng tôi đề nghị tiếp tục nghiên cứu có quy mô lớn hơn và đầy đủ bằng chứng mô bệnh học, khai thác đúng mức tiềm năng của thiết bị và nghiệm pháp nhằm phát hiện và chẩn đoán sớm tiền ung thư và ung thư hốc miệng.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được trường Đại học quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC15.34.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D. Elvers *et al.*, "Margins of oral leukoplakia: autofluorescence and histopathology," (in eng), *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 53, no. 2, pp. 164-9, Feb 2015, doi: 10.1016/j.bjoms.2014.11.004.
- [2] H. Hanken *et al.*, "The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) - a single blinded clinical evaluation," (in eng), *Head Face Med*, vol. 9, p. 23, Aug 23 2013, doi: 10.1186/1746-160x-9-23.
- [3] T. Amagasa, M. Yamashiro, and H. Ishikawa, "Oral Leukoplakia Related to Malignant Transformation," *Oral Science International*, vol. 3, no. 2, pp. 45-55, 2006/11/01/ 2006, doi: [https://doi.org/10.1016/S1348-8643\(06\)80001-7](https://doi.org/10.1016/S1348-8643(06)80001-7).
- [4] K. Babiuch, M. Chomyszyn-Gajewska, and G. Wyszynska-Pawelec, "The use of VELscope® for detection of oral potentially malignant disorders and cancers - a pilot study," *Medical and Biological Sciences*, vol. 26, 01/01 2012, doi: 10.2478/v10251-012-0069-8.
- [5] D. N. Louis *et al.*, "The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary," (in eng), *Neuro Oncol*, vol. 23, no. 8, pp. 1231-1251, Aug 2 2021, doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- [6] N. Ramanujam, "Fluorescence spectroscopy of neoplastic and non-neoplastic tissues," (in eng), *Neoplasia*, vol. 2, no. 1-2, pp. 89-117, Jan-Apr 2000, doi: 10.1038/sj.neo.7900077.
- [7] "Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions," *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, vol. 8, no. 1, pp. 1-24, 1980, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1980.tb01249.x>.
- [8] S. Petti, "Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review," *Oral Oncology*, vol. 39, no. 8, pp. 770-780, 2003/12/01/ 2003, doi: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(03\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(03)00102-7).
- [9] A. L. Huỳnh, "Các tổn thương tiền ung thư của niêm mạc miệng: khảo sát dịch tễ học, thói quen

ảnh hưởng và biện pháp dự phòng," *Luận án Chuyên khoa II, Đại học Y Dược TP.HCM*, 1995.

[10] D. K. Ngo, "Tổn thương tiền ung thư và ung thư miệng ở miền Nam Việt Nam: Khảo sát dịch tễ và các yếu tố nguy cơ," *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh* vol. 13, no. 2, pp. 128-134, 2000.

[11] C. F. Poh, C. E. MacAulay, L. Zhang, and M. P. Rosin, "Tracing the "at-risk" oral mucosa field with autofluorescence: steps toward clinical impact," (in eng), *Cancer Prev Res (Phila)*, vol. 2, no. 5, pp. 401-4, May 2009, doi: 10.1158/1940-6207.Capr-09-0060.

[12] N. C. Chaitanya *et al.*, "A meta-analysis on efficacy of auto fluorescence in detecting the early dysplastic changes of oral cavity," *South Asian journal of cancer*, vol. 8, no. 04, pp. 233-236, 2019.

[13] F. P. Koch, P. W. Kaemmerer, S. Biesterfeld, M. Kunkel, and W. Wagner, "Effectiveness of

autofluorescence to identify suspicious oral lesions-a prospective, blinded clinical trial," (in eng), *Clin Oral Investig*, vol. 15, no. 6, pp. 975-82, Dec 2011, doi: 10.1007/s00784-010-0455-1.

[14] A. Villa and S. B. Woo, "Leukoplakia—A Diagnostic and Management Algorithm," *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 75, no. 4, pp. 723-734, 2017, doi: 10.1016/j.joms.2016.10.012.

[15] S. S. Napier and P. M. Speight, "Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature," (in eng), *J Oral Pathol Med*, vol. 37, no. 1, pp. 1-10, Jan 2008, doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x.

[16] N. Bhatia, M. A. Matias, and C. S. Farah, "Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope™ in general dental practice: a prospective evaluation," (in eng), *Oral Oncol*, vol. 50, no. 10, pp. 1012-9, Oct 2014, doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.002.

Auto-fluorescence in detecting leukoplakia

Thái Hoang Phuoc Thao, Nguyen Thị Hong and Tran Ngoc Lien

ABSTRACT

Tissue autofluorescence device allows clinical observation of direct fluorescence in oral cavity for early recognition and diagnosis of potential malignant and premalignant lesions. The aim of this research is to compare autofluorescence examination and conventional white light examination on oral leukoplakia. 939 participants having risk factors were included in high-risk population in Southern Vietnam from January 2016 to January 2017. 27 participants, diagnosed with leukoplakia based on the definition of WHO 1980, were selected. Clinical and autofluorescence imagings using VELscope® were taken, read by main researcher and verified by an oral pathology expert. The loss of autofluorescence was considered as FV (fluorescence visualization) (+). By 51.% of leukoplakia cases showed as FV(+) while the others brightened in autofluorescence examination. Heterogeneous leukoplakia revealed FV(+) by 66.7%, higher than in 40% that of homogenous leukoplakia ($p > 0.05$). The size between white light examination and autofluorescence examination appeared no change in 44.4%, while the significant increased size through direct autofluorescence occurred in 48.1%, implying that this technique allows clinicians to estimate leukoplakias beyond their visible borders. Meanwhile, there is no significant data on the border of lesions between two examinations ($p < 0.05$). Biopsy showed dysplasia in 40% and inflammation in 60% of selected FV(+) cases. Leukoplakias can be seen as loss of fluorescence and brightening respecting to their histopathology patterns: hyperkeratosis, hyperplasia, mucosal inflammation and different stage of dysplasia. Autofluorescence technique could clarify leukoplakia characteristics to supplement conventional clinical examination.

Keywords: auto-fluorescence, leukoplakia, early detection

Received: 26/01/2023

Revised: 22/02/2023

Accepted for publication: 27/02/2023