

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA BỆNH BOWEN TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG TỪ 2009 - 2014

Trần Hậu Khang^{*,*}, Nguyễn Hữu Sáu^{*,*}, Vũ Thái Hà^{*,*},
Nguyễn Quang Minh^{*,}, Phạm Cao Kiên^{*,}, Đỗ Huy Trọng^{*,}, Lê Đức Minh^{***}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, yếu tố liên quan của bệnh Bowen.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: 28 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Bowen dựa vào lâm sàng và mô bệnh học tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. Các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố liên quan được xử lý theo phương pháp thống kê y học.

Kết quả: Trong thời gian từ 1/2009 đến 9/2014 có 28 bệnh nhân mắc Bowen với tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1, 82,1% bệnh nhân trên 60 tuổi, 10/28 (35,7%) bệnh nhân có tiền sử hen, hoặc đang mắc hen. Hình thái tổn thương hay gặp nhất là dát đỏ chiếm 46,8%, trên có vảy da hoặc vảy tiết (38,3%). Tổng cộng có 59 thương tổn ở 28 bệnh nhân, trong đó 14 bệnh nhân (50%) có 1 tổn thương duy nhất, 19/59 (32,2%) thương tổn ở vùng đầu mặt cổ, 44,1% thương tổn ở thân mình. Ít gặp nhất là vùng sinh dục hậu môn (6,8%), 21% BN có tổn thương dày sừng từng điểm bàn tay, bàn chân; 18% bệnh nhân có HPV + tại thương tổn, 50% bệnh nhân có ngứa và 38,2% bệnh nhân không có triệu chứng cơ năng.

Kết luận: Bowen là bệnh da hiếm gặp, biểu hiện lâm sàng chủ yếu là dát đỏ nên dễ nhầm với một số bệnh da khác.

Từ khóa: Bệnh Bowen, ung thư biểu mô tế bào vảy ở da, nhiễm độc arsen, ung thư da.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bowen là một bệnh da hiếm gặp [1]. Trước đây, bệnh được coi là một loạn sừng tiến ung thư. Hiện nay, bệnh được coi là một ung thư tế bào vảy tại chỗ (*in situ*). Bệnh Bowen đã được chứng minh có sự liên quan tương đối rõ với các yếu tố như

sự nhiễm độc Arsen kéo dài, chấn thương liên tục, ánh sáng mặt trời hoặc các loại tia cực tím, cũng như nhiễm HPV [2,6].

Chẩn đoán xác định dựa vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm mô bệnh học [14]. Bệnh dễ bị chẩn đoán nhầm lẫn với một số bệnh khác như dày sừng ánh sáng, bệnh Paget ngoài vú, nấm da, vảy nến... dẫn đến tình trạng chẩn đoán muộn gây những hậu quả đáng tiếc. Tại Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa có tác giả nào nghiên cứu về bệnh

*Bệnh viện Da liễu Trung ương
**Bộ môn Da liễu Trường Đại học Y Hà Nội
*** Bệnh viện Da liễu Hà Nội
Phản biện khoa học: PGS.TS. Trần Lan Anh

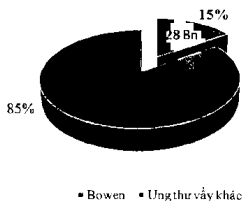
Bowen. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố liên quan của bệnh Bowen tại Bệnh viện Da liễu Trung ương nhằm giúp cho các thầy thuốc hiểu rõ hơn về bệnh từ đó có thái độ xử trí hợp lý và hiệu quả.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả trên 28 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Bowen dựa vào lâm sàng và mô bệnh học tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 1/2009 đến hết tháng 9/2014. Các thông tin triệu chứng lâm sàng (loại tổn thương cơ bản, vị trí, số lượng, kích thước, hình dạng, màu sắc, loét, sùi...), triệu chứng cận lâm sàng (mô bệnh học, định lượng Arsen trong tóc, nước tiểu, PCR với HPV và các yếu tố liên quan về tuổi, giới, nghề nghiệp, địa dư, tiền sử phơi nhiễm với Asen, các bệnh khác kèm theo... được thu thập và được nhập bằng xử lý số liệu sử dụng phần mềm Epidata 3.1 và Stata 10.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có 28 bệnh nhân trong đó 35,7% là nữ, 64,3% là nam (tỷ lệ là 1,9/1).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh Bowen/ ung thư tế bào vảy

Nhận xét: Bowen chiếm khoảng 15% các ung thư tế bào vảy.

Bảng 1. Tỷ lệ mắc theo độ tuổi (n=28)

Tuổi	n	%
≤ 30	0	0
30 < t ≤ 60	5	17,9
> 60	23	82,1
Tổng	28	100

Nhận xét: Tuổi trên 60 gặp nhiều nhất, chiếm 82,1 %. Không có bệnh nhân nào ở độ tuổi dưới 30.

Bảng 2. Phân bố tổn thương cơ bản

Đặc điểm	n	%
Dát đỏ	28	46,8
Sẩn	15	25,5
Sùi	16	27,6
Vảy da, vảy tiết	17	38,3
Loét, lõm	10	19,1
Chảy máu	2	4,2

Nhận xét: Hình thái tổn thương hay gặp nhất là dát đỏ chiếm 46,8%, trên có vảy da hoặc vảy tiết (38,3%) và một số trường hợp có biểu hiện chảy máu chiếm 4,2%.

Bảng 3. Phân bố theo số lượng thương tổn

Số lượng thương tổn/1 BN	Bệnh nhân		Tổng số thương tổn
	n	%	
1	14	50	14
2	6	21,4	12
3	5	17,9	15
4	1	3,57	4
5	1	3,57	5
7	1	3,57	7
Tổng số	28	100	59

Nhận xét: Tổng cộng có 59 thương tổn ở 28 bệnh nhân, trong đó 14 bệnh nhân (50%) có 1 tổn thương duy nhất và có 1 trường hợp có 7 thương tổn.

Bảng 4. Phân bố theo vị trí thương tổn (n=59)

Vị trí	n	%
Thân mình	26	44,1
Chân, tay	10	16,9
Mặt cổ	19	32,2
Hậu môn, Sinh dục	4	6,8
Tổng	59	100

Nhận xét: Có 19/59 (32,2%) thương tổn ở vùng đầu mặt cổ, 44,1% thương tổn ở thân mình. Ít gặp nhất là vùng sinh dục hậu môn (6,8%).

Bảng 5. Các triệu chứng, bệnh lý phối hợp

Bệnh liên quan	n/số BN	%
Hen phế quản	10/28	35,7
Ung thư phối hợp	5/28	17,9
Khác (dày sừng da đầu, dày sừng ánh sáng, đài tháo đường...)	8/28	28,5
Không mắc bệnh gì	5/28	17,9
Dày sừng bày tay bàn chân từng điểm	6/28	15,8
Arsen + (tóc và nước tiểu)	3/12	25

Nhận xét: Có 10/28 (35,7%) bệnh nhân có tiền sử hen, hoặc đang mắc hen, 18% bệnh nhân có HPV + tại thương tổn.

Bảng 6. Các triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	n	%
Ngứa	14	50
Đau	3	10,7
Bình thường	11	39,3
Tổng	28	100

Nhận xét: 50% bệnh nhân có ngứa ở tổn thương và 38,2% bệnh nhân không có triệu chứng cơ năng tại thương tổn.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh Bowen được JT Bowen mô tả lần đầu tiên năm 1912. Hiện nay được coi là một hình thái của ung thư tế bào vảy tại chỗ (*in situ*) của da vì các tế bào ung thư chỉ giới hạn ở thượng bì mà không xâm lấn xuống trung bì.

Tỷ lệ mắc mới hàng năm trên thế giới tùy theo từng nghiên cứu. Tỷ lệ trung bình hàng năm trên 100.000 cư dân Mỹ da trắng là 174 đối với nam giới và 115 phụ nữ, chung là khoảng 142 [4]. Theo kết quả chúng tôi ghi nhận được số lượng bệnh nhân mắc bệnh Bowen chiếm khoảng 15% các loại ung thư tế bào vảy (biểu đồ 1). Tuy nhiên, cho đến hiện nay chúng ta chưa có nghiên cứu dịch tễ học xác định tỷ lệ mới mắc của các loại ung thư da nói chung, và bệnh Bowen nói riêng tại Việt Nam.

Kết quả ghi nhận trên 28 bệnh nhân mắc Bowen trong nghiên cứu của chúng tôi có 35,7% là nữ và 64,3% là nam. Như vậy, tỷ lệ nam/ nữ là 1,8/1 tương đương ở Mỹ là 44 nam/27 nữ [4]. Tuy nhiên, theo báo cáo điều trị của Hiệp hội Da liễu Anh năm 2006, thì nữ nhiều hơn nam và chiếm tỷ lệ khoảng 70-85% [5].

Khảo sát sự phân bố bệnh nhân theo tuổi cho thấy: có 82,1% bệnh nhân mắc bệnh ở độ tuổi > 60. Chỉ có 17,9% bệnh nhân ở độ tuổi từ 30 đến 60, và không có bệnh nhân nào mắc bệnh ở tuổi trẻ trước 30 (bảng 1). Trong quá trình sống, cơ thể luôn bị tác động của các yếu tố gây ung thư (carcinogenesis), gây nên những biến đổi ở mức phân tử của sợi ADN. Những biến đổi này luôn được cơ thể sửa chữa để đảm bảo sự phát triển bình thường của các tế bào. Ở người nhiều tuổi,

khả năng sửa chữa của cơ thể giảm, các tế bào đột biến phát triển không bình thường và trở thành u ác tính. Điều này có thể giải thích được là tỷ lệ bệnh nhân ung thư nói chung và ung thư da nói riêng trong đó có bệnh Bowen gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân trên 60.

Tổn thương trong bệnh Bowen có những đặc điểm riêng biệt, khởi phát là các sẩn trên da có xu hướng lan rộng xung quanh tạo thành tổn thương dát sẩn. Các tổn thương này đôi khi dễ nhầm với dày sừng do ánh nắng. Để chẩn đoán phân biệt chủ yếu dựa vào lâm sàng và xét nghiệm mô bệnh học. Hình ảnh mô bệnh học trong bệnh Bowen cho thấy có các tế bào vảy không điển hình ở toàn bộ chiều dày của lớp thượng bì. Các tế bào có nhân hình quả dâu, chứa không bào gọi là tế bào Bowen hoặc tế bào loạn sừng Darier.

Tổn thương dát đỏ ở bệnh Bowen ở thân mình cần chẩn đoán phân biệt với ung thư tế bào đáy thể nông. Cả hai loại tổn thương đều có thể gặp ở người nhiều tuổi, bằng phẳng với mặt da, tiến triển mạn tính. Triệu chứng cơ năng ngứa, không đau. Việc chẩn đoán xác định chủ yếu dựa vào mô bệnh học. Trong những năm gần đây, nhiều nhà lâm sàng đã sử dụng dermascope, một dụng cụ soi da giúp cho việc chẩn đoán bệnh Bowen được chính xác hơn. Một nghiên cứu mô tả hình ảnh tổn thương bệnh Bowen bằng dermascope cho thấy 100% các tổn thương có hình thái đa dạng (Multicomponent pattern), 86,6% thương tổn có mạch máu không điển hình, 64,2% tổn thương có hiện tượng tăng sắc tố, và 26,6% tổn thương có hiện tượng xuất huyết [8].

Tổn thương sẩn gặp ở 25,5% các trường hợp và 27,6% các tổn thương có sùi (bảng 2). Các loại tổn thương trên thường kèm theo tình trạng dày

sừng do vậy trên lâm sàng đôi khi rất giống với hạt cơm nhất là ở những bệnh nhân có một thương tổn ở lòng bàn tay, bàn chân. Các biểu hiện vảy da, vảy tiết chiếm 38,3%. Ngoài ra còn gặp tình trạng loét và chảy máu, chiếm lần lượt là 19,1% và 4,2%.

Nghiên cứu 59 tổn thương trên 28 bệnh nhân cho thấy vị trí gặp nhiều nhất là ở thân mình có 26/59 thương tổn chiếm 44,1%, sau đó là ở đầu mặt cổ với 19/59 trường hợp chiếm 32,2% (bảng 3). Kết quả này cũng tương tự với kết quả của Steven Kossards và Robert Roser nghiên cứu năm 1992 thấy nhiều nhất ở đầu mặt cổ là 440 tổn thương, tay 198 tổn thương, chân 298 tổn thương, thân mình 65 tổn thương [3]. Jason P Hansen và cộng sự năm 2008, thấy trên 299 BN với 406 tổn thương đã xác định thấy ở vùng tai chiếm 15%, má 11%, tay 27% [1].

Trong nghiên cứu có 10 BN chiếm 35,7% tổng số BN có tiền sử hen phế quản từ nhỏ. Tất cả những bệnh nhân này đều có biểu hiện lâm sàng với số lượng tổn thương nhiều, lan tỏa và khai thác tiền sử cho thấy đa số các bệnh nhân này tiền sử từng dùng các thuốc tê do các thầy lang cung cấp để điều trị bệnh hen vào những năm 60 và 70 của thế kỷ trước. Chúng tôi đã tiến hành định lượng chất Arsen trong tóc và nước tiểu của 10 bệnh nhân có tiền sử hen phế quản và 2 bệnh nhân không có tiền sử bị hen phế quản nhưng có nhiều tổn thương trên da. Kết quả cho thấy có 1 BN dương tính với Arsen ở tóc và 2 trường hợp dương tính với Arsen niệu. Trong đó 1 BN Arsen niệu tăng cao. BN này sau đó được phối hợp điều trị tại Trung tâm chống độc Bệnh viện Bạch Mai. Thường khi Arsen niệu dương tính chúng ta nghĩ nhiều đến tổn thương cấp tính hơn là mạn tính, tuy nhiên chúng tôi chưa khai thác được các nguyên nhân có thể dẫn đến tình trạng tăng Arsen niệu cao như vậy. Arsen được xem là yếu tố nguy cơ gây ung thư

da thường được sử dụng trong các thuốc điều trị đông y dạng viên tể để điều trị các bệnh mạn tính như hen phế quản, vẩy nến..... Theo kết quả điều tra mới đây, thủy ngân và Arsen có trong nhiều vị thuốc đang lưu hành với hàm lượng cao gấp 300 - 500 lần tiêu chuẩn cho phép của Bộ Y tế.

Khi nhiễm Arsen mạn tính kéo dài, chúng tôi ghi nhận thấy sự xuất hiện của các triệu chứng dày sừng từng điểm lòng bàn tay, bàn chân. Các tổn thương nhỏ, các điểm dày sừng rõ, ban đầu thường dễ chẩn đoán nhầm với các tổn thương dày sừng mắc phải khác. Tuy nhiên tổn thương dày sừng này thường đồng đều khắp gan bàn tay, bàn chân... Sự nhiễm độc Arsen thông qua quá trình methyl hóa gen trong con đường P53 tác động vào chu trình tế bào, tăng sinh oxy hóa phản ứng gây rối loạn chức năng miễn dịch, giảm các đoạn sửa chữa nucleotit của cặp purimidine làm tăng đột biến gây ra tình trạng ung thư.

Có khoảng 50% BN có tổn thương ngứa. Khi hỏi kỹ bệnh nhân chúng tôi thấy ở đây hay gặp thói quen cào gãi, cạy nặn, làm tình trạng ngứa diễn ra nhiều hơn và dẫn đến tổn thương khó lành. Ngoài ra, ở một số bệnh nhân do tự mua thuốc điều trị vì nghi ngờ nhiễm nấm da nên khi điều trị càng làm cho tổn thương thay đổi triệu chứng.

Có 10,7% BN đau tại vị trí tổn thương. Chúng

tôi thấy ở những BN này vị trí tổn thương hay gặp là các vùng tiếp xúc nhiều và các vị trí dễ va chạm. Khi sinh hoạt, dễ gây chấn thương làm bệnh nhân đau nhiều.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố liên quan và kết quả điều trị bệnh Bowen trên 28 bệnh nhân tại Bệnh viện Da liễu Trung ương trong thời gian từ tháng 1/2009 đến tháng 9/2014, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Bowen là bệnh hiếm gặp, chủ yếu ở người trên 60 tuổi.
- Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1.
- Vị trí tổn thương hay gặp nhất là ở thân mình (44,1%).
- Dát đồ hình thái lâm sàng hay gặp nhất chiếm 46,8%.
- Có 50% BN có ngứa, 21% BN có tổn thương dày sừng từng điểm lòng bàn tay, bàn chân.
- 10/28 BN có liên quan đến việc dùng thuốc điều trị hen kéo dài.
- Có 3 BN (10,7%) xét nghiệm dương tính với arsen.
- 18% bệnh nhân Bowen có HPV(+).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hansen JP, Drake AL, Walling HW (2008). Bowen's Disease: a four-year retrospective review of epidemiology and treatment at a university center. *Dermatol Surg*. 34(7), 878-83.
2. Hanako Yamaoka, Norihiro Ikoma, Masayuki Kato et al (2011) . Multiple Bowen's Disease in a Patient with a History of Possible Arsenic Exposure: A Case Report. *Tokai J Exp Clin Med*. 36(2), 53-57.

3. Kossard S, Rosen R (1992). Cutaneous Bowen's disease. An analysis of 1001 cases according to age, sex, and site. *J Am Acad Dermatol*. 27(3), 406-10.
4. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al (2010). Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, *Arch Dermatol*. 146(3), 283-7.

5. Stern RS (2010). Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. *Arch Dermatol*. 146(3), 279-82.

6. Sylvie Euvrard et al (1993). Association of Skin Malignancies with Various and Multiple Carcinogenic and Noncarcinogenic Human Papillomaviruses in Renal Transplant Recipients. *Cancer*, 72 (7), 2198-2206.

7. Trần Hậu Khang, Vũ Thái Hà, Nguyễn Hữu Sáu (2014) *Đặc điểm lâm sàng, một số yếu tố liên quan của ung thư biểu mô vảy*. Tạp chí khoa học công nghệ Việt nam, số 17 (684) năm thứ 56, trang 49-52.

8. Zalaudek I, Argenziano G (2015). Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol*. 46, 70-6.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES, AND RELATED FACTORS IN PATIENTS WITH BOWEN'S DISEASE AT THE NATIONAL HOSPITAL OF DERMATO AND VENEREOLOGY

Objective: To investigate clinical features and the risks factors of patients with Bowen's disease.

Method: This is a retrospective study on data of 28 patients with Bowen's disease at the National Hospital Dermatology-Venereology NHDV.

Results: The ratio male/female is 1,9/1; 82,1% of patients is over 60 year-old. 10/28 (35%) patients with history of asthma . The most common lesion is erythema (46,8%), with skin scale of crust (38,3%). There are 59 lesions in 28 patients, in which 50% of patients has only one lesion, 19/59 (32,2%) lesions was dominated on the face and neck, 44,1% of lesions is on the trunk. The less frequent position is on the anogenital area (6,8%). There is 21% of patients with pointed palmo-plantar keratosis, PCR HPV is positive in 18% of patients and 50% of patients has itching on the lesion. However, 32% of patients has no symptom.

Conclusion: Bowen's disease is rare pathology. The common lesion is erythema, resembling skin manifestations in many other skin diseases.

Keywords: Bowen's disease, squamous cell skin carcinoma, skin cancers, chronic arsenic toxic