

Nghiên cứu mối liên quan giữa giai đoạn bệnh, AFP, AFP-L3, siêu âm, CT xoắn ốc 3 thì với dấu ấn HBsAg ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Research on relationship between disease's stage, AFP, AFP-L3, ultrasound, three-phase helical CT and HBsAg marker on patient with hepatocellular carcinoma

Bùi Đặng Phương Chi, Bùi Đặng Minh Trí

Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa giai đoạn bệnh, AFP, AFP-L3, siêu âm, CT xoắn ốc 3 thì với dấu ấn HBsAg ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, trên 65 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát. **Kết quả:** Bệnh nhân giai đoạn III, IV theo phân loại TNM; Child-Pugh B, C gặp ở nhóm có HBsAg (+) cao hơn nhóm HBsAg (-); sự khác biệt là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Tỷ lệ AFP-L3/AFP ở nhóm HBsAg dương tính $37,01 \pm 18$, cao hơn so với nhóm HBsAg âm tính $12,38 \pm 14,59\%$. Sự khác biệt là có ý nghĩa với $p < 0,01$. Siêu âm: 38,5% bệnh nhân có gan to; 16,9% có dịch ổ bụng; 12,3% huyết khối tĩnh mạch cửa. CT: Chủ yếu khối u ở gan phải (75,4%); 92,3% khối u có kích thước $\geq 6\text{cm}$; 66,2% bệnh nhân có 2 khối u trở lên; 89,2% khối u tăng sinh mạch và ngấm thuốc mức độ vừa trở lên. Không có sự khác biệt về hình ảnh siêu âm và CT ở nhóm HBsAg (+) so với nhóm HBsAg (-) với $p > 0,05$. **Kết luận:** Có mối liên quan giữa giai đoạn bệnh, AFP, AFP-L3 với dấu ấn HBsAg ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát, AFP, AFP-L3.

Summary

Objective: To examine relationship between disease's stage, AFP, AFP-L3, ultrasound, helical CT 3 steps and HBsAg on patient with hepatocellular carcinoma. **Subject and method:** The progressive study on 65 patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Result:** Patients with stage III, IV in the TNM classification, Child-Pugh B and C had in groups with HBsAg (+) was higher than that of HBsAg (-), the difference was significant ($p < 0.05$). AFP-L3/AFP rate in HBsAg-positive group 18 ± 37.01 , higher than HBsAg-negative group $12.38 \pm 14.59\%$. The difference was significant with $p < 0.01$. Ultrasound: 38.5% of patients had hepatomegaly, fluid in the abdominal 16.9%, 12.3% portal vein thrombosis. CT: mainly in the liver tumors (75.4%), 92.3% tumor size $\geq 6\text{cm}$, 66.2% of patients had two or more tumors, 89.2% and tumor angiogenesis drug infused with moderate or more. No differences in ultrasound and CT images in the group HBsAg (+) compared with HBsAg (-) with $p > 0.05$. **Conclusion:** There was the relationship between disease's stage, AFP, AFP-L3 and HBsAg marker in patients with Hepatocellular carcinoma.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, AFP, AFP-L3.

Ngày nhận bài: 7/4/2020, ngày chấp nhận đăng: 26/4/2020

Người phản hồi: Bùi Đặng Phương Chi; Email: phuongchi1910@gmail.com - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gan là một bệnh khá phổ biến ở Việt Nam và trên thế giới, theo WHO, ước tính mỗi năm có thêm hơn 500.000 ca mắc mới; bệnh tiến triển và tiên lượng nặng nề, tỷ lệ tử vong cao [7]. Tại Việt Nam, theo thống kê của IARC (International Agency for Research on Cancer) năm 2008, ung thư gan đứng hàng đầu trong tất cả các bệnh ung thư thường gặp ở cả hai giới, đặc biệt trên người có virus viêm gan B dương tính [9]. Ngày nay, nhiều kỹ thuật hiện đại đã được ứng dụng trong y học để phát hiện, chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan sớm như: Định lượng chất chỉ điểm khối u (AFP), chẩn đoán tế bào học qua sinh thiết khối u bằng kim nhỏ, nội soi, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp động mạch gan... Tuy nhiên, có hay không sự khác biệt về các triệu chứng lâm sàng cũng như hình ảnh siêu âm, CT giữa các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có và không có HBsAg (+)? Để trả lời câu hỏi này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *"Xác định mối liên quan giữa giai đoạn bệnh, AFP, AFP-L3, siêu âm, CT xoắn ốc 3 thì với dấu ấn HBsAg ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan"*.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm giai đoạn bệnh và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Đặc điểm lâm sàng		HBsAg (+) (n = 41)		HBsAg (-) (n = 24)		p
		n	%	n	%	
	II	07	10,8	14	21,5	
Giai đoạn	III	28	43,1	08	12,3	<0,05
TNM	IV	06	09,2	02	03,1	
Giai đoạn	B	07	10,8	14	21,5	<0,05
Barcelona	C	28	43,1	08	12,3	
	D	06	09,2	02	03,1	
Child-Pugh	A	20	30,8	16	24,6	>0,05
	B	15	23,1	06	09,2	
	C	06	09,2	02	03,1	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân HBsAg (+) ở giai đoạn Barcelona C (43,1%) và phân độ Child-Pugh A (30,8%). Trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân HBsAg (-) ở giai đoạn C (12,3%) và phân độ chức năng gan Child-Pugh A chiếm 24,6%.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

65 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh CT, khám và điều trị nội ngoại trú tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Hòa Hảo TP. Hồ Chí Minh từ ngày 01/03/2012 đến 30/4/2013.

2.2. Phương pháp

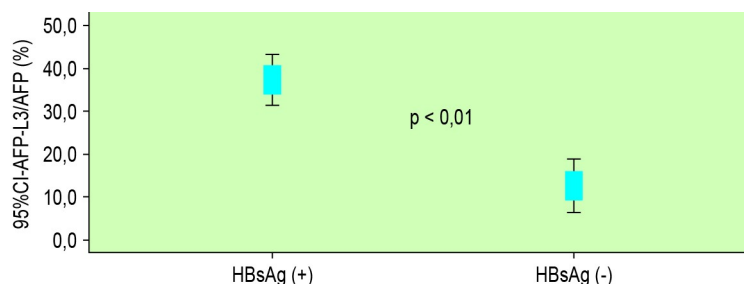
Nghiên cứu tiến cứu, chọn bệnh nhân và kỹ thuật phân tích kết quả theo thống kê mô tả cắt ngang.

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều được hỏi bệnh và thăm khám kỹ lưỡng, làm đầy đủ các xét nghiệm, ghi biên bản theo mẫu bệnh án thống nhất phù hợp với mục tiêu nghiên cứu do các bác sỹ chuyên khoa tiêu hóa thực hiện. Đặc điểm cận lâm sàng: Làm tại khoa sinh hóa, vi sinh và miễn dịch Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Hòa Hảo TP. Hồ Chí Minh. Siêu âm và chụp CT xoắn ốc 3 thì tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Thống Nhất.

Thu thập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Đặc điểm cận lâm sàng	HBsAg (+) (n = 41)	HBsAg (-) (n = 24)	p
AFP (ng/ml)	4111,6 ± 14553,1	2193,3 ± 8076,4	>0,05
AFP-L3 (ng/ml)	2643,4 ± 12343,6	414,6 ± 1571,1	>0,05
AFP-L3/AFP (%)	37,0 ± 18,7	12,3 ± 14,5	<0,01

**Biểu đồ 1. Tỷ lệ AFP-L3/AFP và dấu ấn huyết thanh HBsAg**

Nhận xét Bảng 2 và Biểu đồ 1: Nồng độ AFP-L3 của nhóm bệnh nhân có HBsAg (+) và HBsAg (-) không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tuy vậy, tỷ lệ AFP-L3/AFP của nhóm bệnh nhân có HBsAg (+) và HBsAg (-) có sự khác biệt với $p < 0,01$.

Bảng 3. Đặc điểm kết quả chẩn đoán hình ảnh của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm hình ảnh		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Siêu âm	Gan to	25	38,5
	Dịch ổ bụng	11	16,9
	Huyết khối tĩnh mạch cửa	08	12,3
Mức độ tăng sinh trên CT scan	Tăng sinh nhẹ	07	10,8
	Tăng sinh vừa	46	70,8
	Tăng sinh nhiều	12	18,5
Mức độ ngấm thuốc trên CT scan	Ngấm thuốc nhẹ	07	10,8
	Ngấm thuốc vừa	44	67,7
	Ngấm thuốc mạnh	14	21,5
Vị trí khối u trên CT scan	Gan phải	49	75,4
	Gan trái	04	06,2
	Gan phải và trái	12	18,5
Kích thước khối u trên CT scan	< 3cm	00	00,0
	3 - 5cm	05	07,7
	6 - 10cm	46	70,8
	> 10cm	14	21,5
Số lượng khối u trên CT scan	1 khối u	22	33,8
	2 khối u	24	36,9
	≥ 3 khối u	19	29,3

Nhận xét: Tỷ lệ gan to chiếm 38,5%. Tỷ lệ dịch ổ bụng chiếm 16,9%. Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch chiếm 12,3%. Tỷ lệ mức độ tăng sinh mạch máu vừa chiếm ưu thế đến 70,8%, mức độ tăng sinh mạch máu nhiều chiếm 18,5% và nhẹ chiếm 10,8%.

Bảng 4. Kết quả hình ảnh siêu âm và dấu ấn huyết thanh HBsAg

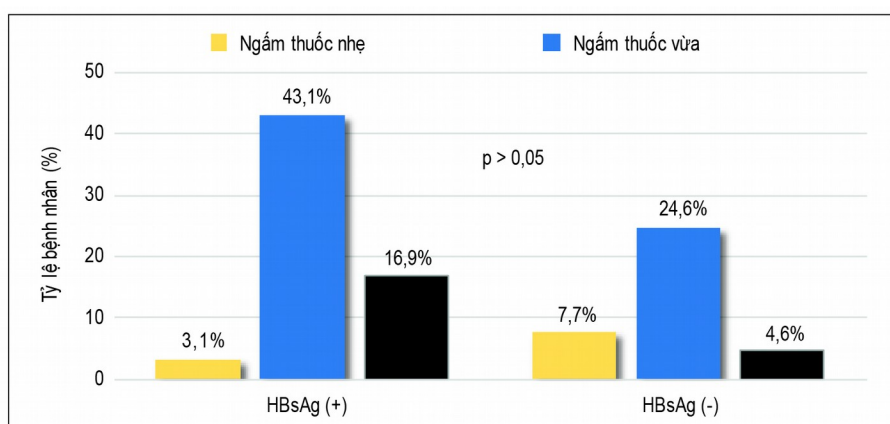
Hình ảnh siêu âm		HBsAg (+) (n = 41)		HBsAg (-) (n = 24)		p
		n	%	n	%	
Gan to	Có	17	26,2	08	12,3	>0,05
	Không	24	36,9	16	24,6	
Dịch ổ bụng	Có	08	12,3	03	04,6	>0,05
	Không	33	50,8	21	32,3	
Huyết khối TM cửa	Có	06	09,2	02	03,1	>0,05
	Không	35	53,8	22	33,8	

Nhận xét: Gan to, dịch ổ bụng và huyết khối TM cửa ở 2 nhóm bệnh nhân HBsAg (+) và HBsAg (-) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 5. Mức độ tăng sinh trên CT và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Mức độ tăng sinh trên CT	HBsAg (+) (n = 41)		HBsAg (-) (n = 24)		p
	n	%	n	%	
Tăng sinh nhẹ	02	03,1	05	07,7	>0,05
Tăng sinh vừa	29	44,6	17	26,1	
Tăng sinh nhiều	10	15,4	02	03,1	
Tổng	41	63,1	24	36,9	-

Nhận xét: Mức độ tăng sinh mạch máu trên CT chủ yếu ở mức độ vừa. Mức độ tăng sinh mạch máu trên CT ở 2 nhóm bệnh nhân có HBsAg (+) và HBsAg (-) là tương đương. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 2. Mức độ ngấm thuốc trên CT và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê mức độ ngấm thuốc trên CT giữa nhóm bệnh nhân có HBsAg (+) và nhóm HBsAg (-) với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

4.1. Giai đoạn bệnh và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Phân loại theo TNM, giai đoạn II xuất hiện nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân HBsAg (-) là 21,5%. Nhưng giai đoạn III ở nhóm HBsAg (+) lại chiếm ưu thế 43,1%, còn ở nhóm HBsAg (-) là 12,3%. Giai đoạn C (tiến triển) của Barcelona với phân độ Child-Pugh A-B (30,8%, 23,1%) ở nhóm HBsAg (+) cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 43,1%. Ở nhóm HBsAg (-), giai đoạn B (21,5%) có phân độ Child A (24,6%) chiếm tỷ lệ cao nhất. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ về giai đoạn TNM, giai đoạn Barcelona và phân độ Child-Pugh giữa 2 nhóm HBsAg (+), HBsAg (-).

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bệnh nhân HBsAg (+) nồng độ AFP ($3933,35 \pm 14226,00$) và AFP-L3 ($2529,37 \pm 12057,52$) đều $> 400\text{ng/ml}$, AFP-L3/AFP có tỷ lệ $36,94 \pm 19,80 > 10\%$. Tương tự, ở nhóm bệnh nhân HBsAg (-), nồng độ AFP ($2367,42 \pm 8429,35$) và AFP-L3 ($434,98 \pm 1641,63$) $> 400\text{ng/ml}$, tỷ lệ AFP-L3/AFP ($10,27 \pm 8,05$) $> 10\%$ nhưng các giá trị này đều nhỏ hơn so với nhóm bệnh nhân HBsAg (+). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ của nồng độ AFP-L3 so với dấu ấn huyết thanh HBsAg (+) và HBsAg (-).

4.3. Hình ảnh trên siêu âm và CT

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh siêu âm gan to chiếm 38,5%, dịch ổ bụng chiếm 16,9% và huyết khối TM cửa chiếm 12,3%. Mức độ tăng sinh mạch máu vừa và mức độ ngấm thuốc vừa chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 70,8% và 67,7%. So với nghiên cứu của Nguyễn Bạch Đằng, mức độ tăng sinh mạch máu vừa của chúng tôi cao hơn tỷ lệ 32,14% của Nguyễn Bạch Đằng nhưng mức độ tăng sinh mạch máu nhẹ (13,10%) và mức độ mạch máu nhiều

(51,19%) của Nguyễn Bạch Đằng lại cao hơn chúng tôi (10,8%, 18,5%) [2]. Về hình ảnh các khối u, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số khối u xuất hiện bên gan phải (75,4%) có kích thước 6 - 10cm (70,8%) và thường là 2 khối u (29,3%). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Hoa, 1 khối u là nhiều nhất (75%), bên gan phải (75%) với kích thước 6-10cm (50%). Riêng trong nghiên cứu của Lê Văn Thành, khối u cũng xuất hiện nhiều bên gan phải (65,2%) nhưng kích thước nhỏ hơn 6cm là nhiều nhất (59,1%) và hầu hết là 1 khối u (93,9%) [3], [6].

4.4. Kết quả hình ảnh siêu âm và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Trong nghiên cứu hình ảnh siêu âm của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân HBsAg (+) đa số là không có gan to (36,9%), không có dịch ổ bụng (50,8%), không có huyết khối tĩnh mạch cửa (53,8%). Ở nhóm HBsAg (-) không có gan to (24,6%), không dịch ổ bụng (32,3%), không có huyết khối tĩnh mạch cửa (33,8%) chiếm ưu thế nhưng thấp hơn so với nhóm có HBsAg (+). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ của hình ảnh siêu âm như gan to, dịch ổ bụng và huyết khối TM cửa so với dấu ấn huyết thanh HBsAg (+) và HBsAg (-).

4.5. Số lượng, kích thước, vị trí khối u và dấu ấn huyết thanh HBsAg

Ở nhóm bệnh nhân HBsAg (+) cho thấy kết quả trên hình ảnh CT 50,8% các khối u có số lượng ≥ 2 , 1 khối u là 12,3%. Các khối u có kích thước tương đối lớn từ 6cm trở lên chiếm 60%. Vị trí các khối u gặp nhiều nhất là ở gan phải (44,6%) hay gan phải và trái (15,4%). Ở nhóm bệnh nhân HBsAg (-) kết quả trên hình ảnh CT số lượng 1 khối u chiếm tỷ lệ cao nhất 21,5%, chủ yếu là các khối u có kích thước từ 6 - 10cm (27,7%) và nằm ở gan phải (30,7%). Yếu tố số lượng, kích thước, vị trí khối u cũng ảnh hưởng đến thời gian sống của bệnh nhân ung thư. Trong nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình, bệnh nhân có ung thư gan 1 khối u sống thêm 3 năm là 46,1%, ung thư gan 2 khối u là 60%; bệnh nhân có ung thư gan phải sống thêm là 48,7% cao hơn gan trái 41,1%; bệnh

nhân có khối u $\leq 6\text{cm}$ sống thêm 3 năm 63,6%, trong khi đó bệnh nhân có khối u $> 6\text{cm}$ chỉ còn 22,3% [1].

4.6. Mức độ tăng sinh mạch máu, ngấm thuốc và HBsAg

Mức độ tăng sinh mạch máu của các khối u nhẹ, vừa, nặng ở nhóm bệnh nhân HBsAg (+) lần lượt là 3,1%, 44,6%, 15,4%. Ở nhóm bệnh nhân HBsAg (-) lần lượt là 7,7%, 26,1%, 3,1%. Sự phát triển của các khối u phần nào cũng chịu ảnh hưởng của thuốc sử dụng. Trong nghiên cứu của chúng tôi ở cả 2 nhóm mức độ tăng sinh mạch máu vừa chiếm tỷ lệ cao nhất. Chính vì vậy, mức độ ngấm thuốc vừa cũng có tỷ lệ cao 43,1% ở nhóm HBsAg dương tính, 24,6% ở nhóm HBsAg âm tính.

5. Kết luận

Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn III, IV theo phân loại TNM; Child-Pugh B, C ở nhóm có HBsAg (+) cao hơn nhóm HBsAg (-); khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Tỷ lệ AFP-L3/AFP ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg dương tính $37,01 \pm 18,0$ cao hơn so với nhóm HBsAg âm tính $12,38 \pm 14,59\%$. Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$.

Siêu âm: 38,5% bệnh nhân có gan to, 16,9% có dịch ổ bụng, 12,3% huyết khối tĩnh mạch cửa.

CT: Chủ yếu khối u ở gan phải (75,4%), 92,3% khối u có kích thước $\geq 6\text{cm}$, 66,2% bệnh nhân có 2 khối u trở lên, 89,2% khối u tăng sinh mạch và ngấm thuốc mức độ vừa trở lên.

Không có sự khác biệt về hình ảnh siêu âm và CT ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có HBsAg (+) so với nhóm HBsAg (-) với $p > 0,05$.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Đại Bình, Bùi Diệu (2010) *Nghiên cứu yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm sau phẫu thuật triệt căn ung thư biểu mô tế bào gan*. Nghiên cứu

y học - Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh, (14) - Số 4/2010, tr. 276-283.

2. Nguyễn Bạch Đằng, Mai Hồng Bằng (2011) *Nghiên cứu hình ảnh chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc ba thì trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan*. Tạp chí y học thực hành (756) - Số 3/2011, tr. 65-67.
3. Nguyễn Thị Kim Hoa, Võ Đặng Anh Thư (2010). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư gan nguyên phát tại bệnh viện trường đại học y dược Huế*. Nghiên cứu y học - Tạp chí y học thực hành, (705) - Số 2/2010, tr. 38-41.
4. Lê Lộc (2003) *Kết quả bước đầu điều trị ung thư gan bằng phương pháp nhiệt cao tần (Radiofrequency Ablation)*. Nghiên cứu y học - Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 7 - Phụ bản số 4 - 2003, tr. 226-230.
5. Nguyễn Ngọc Quỳnh, Đoàn Trọng Tú, Nguyễn Đại Bình (2010) *Đánh giá sự thay đổi huyết áp và men gan trong phẫu thuật ung thư biểu mô tế bào gan theo phương pháp tôn thất từng không ga rô cuống gan tại Bệnh viện K*. Nghiên cứu y học - Y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 14, Phụ bản số 4, năm 2010, tr. 269-275.
6. Lê Văn Thành, Nguyễn Đại Bình (2010) *Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt gan trong ung thư biểu mô tế bào gan tại Bệnh viện K*. Nghiên cứu y học - Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 14, Phụ bản số 4 - 2010, tr. 217-222.
7. Trần Việt Tú (2007) *Ung thư gan nguyên phát*. Ngoại khoa lâm sàng, Bệnh lý học Ngoại khoa, Học viện quân y, Nhà xuất bản y học, 2007, tr. 183-199.
8. Vũ Văn Vũ, Võ Thị Xuân Hạnh, Mai Thị Bích Ngọc, Lê Ngọc Lan Thanh (2010) *Dịch tễ học, lâm sàng và cận lâm sàng ung thư gan nguyên phát - khảo sát 107 trường hợp điều trị tại bệnh viện ung bướu TPHCM 2009 -2010*. Nghiên cứu y học - Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 14, Phụ bản số 4 - 2010, tr. 318-341.
9. Reznick Rodney H, Husband Janet E, Hussain K Hero et al (2010) *Primary carcinomas of the liver, a multidisciplinary approach*. Contemporary Issues in Cancer Imaging Book, Cambridge University Press: 21-29.