

Nghiên cứu nồng độ interleukin-2 và yếu tố hoại tử u alpha huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Serum interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha level in patients with hepatocellular carcinoma

Dương Quang Huy*, Nguyễn Thành Trung**,
Vũ Minh Thắng*

*Bệnh viện Quân y 103,
**Bệnh viện Quân y 105

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định nồng độ Interleukin-2 (IL-2), yếu tố hoại tử u alpha (TNF- α) huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu, mô tả cắt ngang 86 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103, được xét nghiệm IL-2, TNF- α theo phương pháp hóa phát quang khuếch đại enzym bằng hệ thống Immulite 1000. **Kết quả:** Nồng độ IL-2 huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan là $355,7 \pm 137,4$ U/mL, giảm thấp IL-2 < 391U/mL gặp ở 62,8% số bệnh nhân, trong khi không có sự thay đổi nồng độ TNF- α . Chỉ tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ IL-2 huyết thanh với kích thước, tổng thể tích khối u và giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona. **Kết luận:** IL-2 máu giảm ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, mức giảm liên quan đến kích thước, tổng thể tích khối u và giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona, trong khi không có sự thay đổi nồng độ TNF- α .

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, interleukin-2, TNF- α .

Summary

Objective: To evaluate the changes of serum interleukin-2 (IL-2) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) level in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and the relationship with characteristics and stage of tumours. **Subject and method:** Prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 86 patients with HCC in Digestive Department of 103 Military Hospital. Serum IL-2 and TNF- α concentration was determined by IMMULITE 1000's enzyme-amplified chemiluminescence assay. **Result:** Serum IL-2 levels in patients with HCC was 355.7 ± 137.4 U/mL, the decrease less than 391U/mL accounted for 62.8%. There was a significant relationship between serum IL-2 levels and tumour size, volume and Barcelona staging classification. The decrease in serum TNF- α level and its relationship was not determined in the study. **Conclusion:** There was a decreasing in serum IL-2 concentration in patients with HCC, the level of change correlated with tumour size and volume and Barcelona staging classification for HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, interleukin-2, TNF- α .

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên thế

Ngày nhận bài: 17/4/2019, ngày chấp nhận đăng: 05/2/2019

Người phản hồi: Dương Quang Huy, Email: huyduonghvqy@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

giới (đứng thứ 5 trong năm 2002 và thứ 6 trong năm 2008), tỷ lệ tử vong đứng thứ 3 trong tất cả các loại ung thư gây ra trên phạm vi toàn cầu. Trên 80% các trường hợp ung thư gan xảy ra ở các nước đang phát triển, đặc biệt là các khu vực Đông và Đông Nam Á (trong đó có Việt Nam) [8].

Tiền lượng UTBM tế bào gan vẫn xấu mặc dù đã có nhiều phương pháp điều trị hiện đại đã và đang được nghiên cứu áp dụng. Chiến lược sàng lọc nhóm đối tượng nguy cơ cao (xơ gan, viêm gan B/C mạn) để phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm khi khối u còn có thể chữa bằng phương pháp điều trị triệt căn (cắt gan, ghép gan, tiêu hủy khối u qua da) có kết quả hạn chế (chỉ đạt được 30 - 40% số các trường hợp) [1], [7]. Vì vậy, UTBM tế bào gan vẫn đang là bệnh lý thách thức các nhà gan học và ung thư học trên toàn thế giới.

Interleukin-2 (IL-2) và yếu tố hoại tử u alpha (tumor necrosis factor-alpha - TNF- α) là các cytokins được sản xuất bởi nhiều loại tế bào trong cơ thể trong đó chủ yếu là tế bào lympho T và tế bào NK khi được hoạt hóa. Các cytokins này có vai trò quan trọng trong đáp ứng viêm cấp, duy trì viêm mạn tính và đặc biệt trong một số bệnh lý ung thư như ung thư phổi, ung thư da... Với UTBM tế bào gan, vai trò của IL-2, TNF- α trong cơ chế sinh bệnh, giá trị tiên lượng (thời gian sống thêm, khả năng tái phát, di căn) [3], [4], [5] và ứng dụng trong điều trị [8] cũng đã được nghiên cứu, tuy nhiên kết quả còn chưa thống nhất, cần có nhiều nghiên cứu thêm.

Hiện nay, ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đề cập đến sự biến đổi nồng độ IL-2, TNF- α huyết thanh ở bệnh nhân UTBM tế bào gan. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá sự biến đổi nồng độ IL-2, TNF- α huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh ở bệnh nhân UTBM tế bào gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 86 bệnh nhân UTBM tế bào gan điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 từ 08 năm 2008 đến tháng 10 năm 2013.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Theo tiêu chí của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2005, chẩn đoán UTBM tế bào gan khi:

Khối u gan kích thước > 2cm trên nền xơ gan (đo kích thước u gan trên siêu âm và/hoặc cắt lớp vi tính (CLVT) ổ bụng).

Khối u gan có hình ảnh tăng sinh mạch điển hình (CLVT hoặc chụp cộng hưởng từ (CHT) ổ bụng có sử dụng thuốc cản quang hoặc đối quang từ) và/hoặc AFP $\geq$ 200ng/ml.

Những trường hợp không thỏa mãn tiêu chí trên sẽ khẳng định chẩn đoán UTBM tế bào gan bằng xét nghiệm tế bào học hoặc mô bệnh học [1], [2].

2.2. Phương pháp

Tất cả các bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu đều được khám lâm sàng đầy đủ và các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định tình trạng xơ gan và các đặc điểm khối u gan.

Đánh giá mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh (1973).

Đánh giá đặc điểm khối u gan trên CLVT gan mật 3 thì, bao gồm: Vị trí khối u (gan phải, gan trái, toàn gan); kích thước khối u (đường kính lớn nhất của khối u), thể tích khối u. Thể tích mỗi khối u (TV) tính theo công thức:

$$TV(cm^3) = 4/3 \times 3,14 \times [\text{bán kính lớn nhất khối u}(cm)]^3.$$

Đánh giá giai đoạn bệnh UTBM tế bào gan theo hệ thống Barcelona (2003) gồm giai đoạn rất sớm (0), giai đoạn sớm (A), giai đoạn trung gian (B), giai đoạn tiến triển (C) và giai đoạn cuối (D).

Định lượng IL-2, TNF- α huyết thanh: Bệnh nhân nhịn ăn sáng, lấy 5ml máu quay li tâm 6000 vòng/phút trong 5 phút rồi tách lấy 3ml huyết tương. Mỗi mẫu huyết tương có mã số riêng, lưu trữ trong tủ lạnh âm sâu -80°C tại Trung tâm Nghiên cứu Y dược học Quân sự - Học viện Quân y. Khi đủ số lượng mẫu xét nghiệm, các mẫu sẽ được lấy khỏi tủ lạnh và rã đông trong vòng 2 giờ.

Tiến hành định lượng IL-2 và TNF- α theo phương pháp hóa phát quang khuếch đại enzym bằng hệ thống Immulite 1000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, Hoa Kỳ) tại Khoa Miễn dịch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Độ nhạy phân tích của hệ thống Immulite 1000 đối với IL-2 từ 5 - 225.000U/mL (người trưởng

thành khỏe mạnh có nồng độ IL-2 trung bình là 391U/mL), đối với TNF- α từ 1,7 đến < 100.000pg/mL (người trưởng thành khỏe mạnh có nồng độ TNF- α trung bình là $8,1 \pm 3,0$ pg/mL) [3], [4].

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý trên phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu		
n		86
Nam/nữ		75/11
Lứa tuổi	≤ 20	2 (2,3%)
	21 - 40	13 (15,2%)
	41 - 60	45 (52,3%)
	> 60	26 (30,2%)
Tuổi trung bình		$53,98 \pm 13,64$

Nhận xét: Nam chiếm đa số với tỷ lệ nam : nữ là 6,8 : 1. Tuổi trung bình $53,98 \pm 13,64$ năm và hay gặp ở tuổi > 40 (chiếm 82,5%).

Bảng 2. Đặc điểm khối u gan trên chẩn đoán hình ảnh và giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona (n = 86)

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u	Gan phải	66	76,7
	Gan trái	6	7,0
	2 thùy gan	14	16,3
Kích thước khối u (cm)	< 5	31	36,0
	≥ 5	55	64,0
Tổng thể tích các khối u (cm ³)	< 100	33	38,4
	100 - 200	16	18,6
	> 200	37	43,0
Giai đoạn Barcelona	A	15	17,4
	B	60	69,8
	C	11	12,8

Nhận xét: 76,7% khối u gan ở thùy phải, kích thước u ≥ 5 cm chiếm 64,0% và tổng thể tích u > 200cm³ chiếm 43,0%. Đa phần bệnh nhân ở giai đoạn trung gian (69,8%).

Bảng 3. Nồng độ IL-2, TNF- α ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 86)

		Số lượng	Tỷ lệ %
Nồng độ IL-2 (U/mL)	< 391	54	62,8
	≥ 391	32	37,2
	Giá trị trung bình IL-2	$355,7 \pm 137,4$	
Nồng độ TNF- α (pg/mL)	< 8,1	60	69,8
	$\geq 8,1$	26	30,2

Giá trị trung bình TNF- α	8,2 $\pm$ 4,6
----------------------------------	---------------

Nhận xét: Nồng độ IL-2 huyết thanh trung bình là 355,7 $\pm$ 137,4 (U/mL), trong đó giảm thấp < 391U/mL gặp ở 62,8% số bệnh nhân. Nồng độ TNF- α trung bình là 8,2 $\pm$ 4,6 (pg/mL), không khác biệt so với giá trị ở người bình thường là 8,1 $\pm$ 3,0 (pg/mL).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ IL-2, TNF- α huyết thanh với đặc điểm khối u gan và giai đoạn ung thư biểu mô tế bào gan

		Nồng độ IL-2 (U/mL)	p	Nồng độ TNF- α (pg/mL)	p
Kích thước u (cm)	< 5	386,0 $\pm$ 136,2	<0,05	8,7 $\pm$ 4,4	>0,05
	$\geq$ 5	341,0 $\pm$ 142,3		7,9 $\pm$ 4,8	
Tổng thể tích u (cm ³)	< 100 ⁽¹⁾	398,6 $\pm$ 149,2	p ₁₋₂ >0,05	8,5 $\pm$ 4,4	>0,05
	100 - 200 ⁽²⁾	380,7 $\pm$ 185,6	p ₁₋₃ <0,01	7,8 $\pm$ 5,2	
	> 200 ⁽³⁾	306,6 $\pm$ 77,2	p ₂₋₃ <0,05	8,0 $\pm$ 4,6	
Giai đoạn Barcelona	A	430,7 $\pm$ 155,4	p _{B-A} <0,05	8,5 $\pm$ 3,2	>0,05
	B	346,6 $\pm$ 130,7	p _{C-A} <0,01	8,0 $\pm$ 5,0	
	C	302,9 $\pm$ 117,8	p _{C-B} >0,05	8,6 $\pm$ 3,8	

Nồng độ IL-2 huyết thanh giảm thấp có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân có kích thước u lớn $\geq$ 5cm, tổng thể tích u > 200cm³ và ở giai đoạn tiến triển (BCLC C), trong khi sự biến đổi TNF- α không thấy khác biệt giữa các phân nhóm.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm tuổi, giới, khối u gan và giai đoạn bệnh UTBM tế bào gan

Đa phần bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới (75 bệnh nhân, chiếm 87,2%), tỷ lệ nam/nữ = 6,8 lần. Lứa tuổi hay gặp nhất là từ 41 - 60 tuổi (chiếm 52,3%), tuổi trung bình là 53,98 $\pm$ 13,64 năm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kết quả nghiên cứu trong nước và trên thế giới cho thấy UTBM tế bào gan thường gặp ở lứa tuổi trung niên, tỷ lệ nam/nữ dao động 2 - 8/1 do nam giới có hàm lượng testosterone cao, làm tăng nguy cơ mắc UTBM tế bào gan hơn so với nữ giới [1], [2], [8].

Hầu hết khối u nằm ở thùy gan phải (chiếm 76,7%), nằm thùy gan trái chỉ chiếm 7,0% số bệnh nhân, kết quả phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Tiến Thịnh (2011), vị trí khối u ở gan phải 73% [1].

64,0% số bệnh nhân UTBM tế bào gan trong nghiên cứu có khối u phát hiện khi kích thước đã lớn $\geq$ 5cm; thể tích khối u lớn (> 200 cm³, chiếm 43%) và hầu hết bệnh ở giai đoạn trung gian và tiến triển (chiếm 82,6%). Kết quả này cho thấy, việc phát hiện UTBM tế bào gan ở giai đoạn rất sớm và sớm (giai đoạn còn có thể áp dụng các biện pháp điều trị triệt căn) còn khá ít, đòi hỏi phải cần các biện pháp tầm soát tốt hơn. Các nghiên cứu trong nước của Lê Văn Trường (2006), Nguyễn Tiến Thịnh (2011) cũng đều có các nhận định như chúng tôi [1], [2].

4.2. Nồng độ IL-2, TNF- α huyết thanh và mối liên quan với đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh của bệnh nhân UTBM tế bào gan

Rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm xác định sự thay đổi và giá trị của nhiều loại cytokins trong máu bệnh nhân UTBM tế bào gan. Hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận nồng độ IL-2 huyết thanh giảm rõ ở bệnh nhân UTBM tế bào gan so với nhóm bệnh nhân viêm gan mạn và người bình thường, có liên quan đến kích thước khối u, giai đoạn bệnh và ngưỡng IL-2 thấp trước điều trị là một dấu hiệu tiên lượng xấu, thời gian sống thêm thường ngắn hơn so với bệnh nhân có ngưỡng IL-2 huyết thanh cao [3], [4], [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận kết

quả tương tự, đó là: IL-2 huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $355,7 \pm 137,4$ U/mL, thấp hơn so với ngưỡng bình thường 391U/mL ở người trưởng thành khỏe mạnh, trong đó giảm thấp IL-2 gặp ở 54 bệnh nhân (chiếm 62,8%), đồng thời với những bệnh nhân có khối u kích thước ≥ 5 cm, thể tích khối u $> 200\text{cm}^3$ và bệnh ở giai đoạn tiến triển thì nồng độ IL-2 huyết thanh thấp hơn rõ so với nhóm bệnh nhân có kích thước u < 5 cm, thể tích khối u $< 100\text{cm}^3$ và khi bệnh còn ở giai đoạn sớm, $p < 0,05 - 0,01$. Sở dĩ có tình trạng giảm IL-2 huyết thanh là bởi ở bệnh nhân UTBM tế bào gan có sự sụt giảm chức năng của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch như tế bào lympho Th1, tế bào NK. Zerki AN và cộng sự (2018) đã tìm được mối tương quan thuận giữa nồng độ IL-2 với số lượng tế bào NK hoạt hóa CD56(+) (hệ số tương quan $r = 0,549$, $p = 0,004$) [9].

Trong khi đó, kết quả nghiên cứu về nồng độ TNF- α ở bệnh nhân UTBM tế bào gan chưa thống nhất. Nghiên cứu của Zerki AN và cộng sự (2018) ghi nhận nồng độ TNF- α tăng cao [9], trong khi nghiên cứu của Ji L và cộng sự (2017) lại nhận thấy nồng độ TNF- α giảm thấp ở bệnh nhân UTBM tế bào gan so với nhóm người khỏe mạnh [6]. Ngoài ra, nghiên cứu của Chen ZY và cộng sự (2014) xác định nồng độ 39 cytokines trong máu chỉ nhận thấy có 6 cytokines (không có IL-2 và TNF- α) có giá trị tiên lượng thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân UTBM tế bào gan được điều trị đốt nhiệt cao tần [5].

5. Kết quả

Định lượng IL-2 và TNF- α huyết thanh theo phương pháp hóa phát quang khuếch đại enzym bằng hệ thống Immulite 1000 ở 86 bệnh nhân UTBM tế bào gan điều trị nội trú tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103, kết quả cho thấy:

Nồng độ IL-2 huyết thanh trung bình ở bệnh nhân UTBM tế bào gan là $355,7 \pm 137,4$ U/mL, trong đó giảm IL-2 < 391 U/mL gặp ở 62,8% số bệnh nhân.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ IL-2 huyết thanh với kích thước, tổng thể

tích khối u và giai đoạn bệnh theo hệ thống Barcelona.

Không có sự thay đổi nồng độ TNF- α huyết thanh cũng như không có mối liên quan giữa TNF- α huyết thanh với đặc điểm u gan và giai đoạn bệnh của bệnh nhân UTBM tế bào gan.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Tiến Thịnh (2011) *Nghiên cứu hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu đơn thuần và tắc mạch hóa dầu kết hợp đốt nhiệt sóng cao tần*. Luận án tiến sĩ Y học. Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108.
2. Lê Văn Trường (2006) *Nghiên cứu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 5cm bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu chọn lọc*. Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
3. Budhu A, Wang XW (2006) *The role of cytokines in hepatocellular carcinoma*. J Leukoc Biol (80): 1197-1213.
4. Cai L, Zhang Z, Zhou L et al (2008) *Functional impairment in circulating and intrahepatic NK cells and relative mechanism in hepatocellular carcinoma patients*. Clin Immunol (129): 428-437.
5. Chen ZY, Wei W, Guo ZX et al (2014) *Using multiple cytokines to predict hepatocellular carcinoma recurrence in two patient cohorts*. British Journal of Cancer 110: 733-740.
6. Ji L, Gu J, Chen L et al (2017) *Changes of Th1/Th2 cytokines in patients with primary hepatocellular carcinoma after ultrasound-guided ablation*. Int J Clin Exp Pathol 10(8): 8715-8720.
7. Jemal A et al (2011) *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin 61(2): 69-90.
8. Palmieri G, Montella L, Milo M (2002) *Ultra-low-dose interleukin-2 in unresectable hepatocellular carcinoma*. Am J Clin Oncol (25): 224-226.
9. Zerki AN, El Deeb S, Bahnassy AA et al (2018) *Role of relevant immune-modulators and cytokines in hepatocellular carcinoma and premalignant hepatic lesions*. World J Gastroenterol 24(11): 1228-1238.

