

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TIẾN TRIỂN UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG

Đinh Ngọc Hưng¹, Nguyễn Nguyên Huyền², Phạm Ngọc Thạch^{1,2}.

Mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư gan nguyên phát (HCC) ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn nhận được điều trị thuốc kháng vi rút. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả hồi cứu 39 bệnh nhân xuất hiện HCC trong quá trình điều trị thuốc kháng vi rút tại Khoa Khám bệnh Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương từ 01/2013 - 12/2019. **Kết quả:** 74,4% bệnh nhân nam. Độ tuổi trung bình là $58,0 \pm 10,0$. Chủ yếu các bệnh nhân sống ở vùng nông thôn (66,7%). Bệnh lý nền thường gặp là đái tháo đường (10,3%). 59% bệnh nhân có sử dụng nhiều rượu. Hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc TDF (71,8%). Phần lớn các bệnh nhân khi bắt đầu điều trị thuốc kháng vi rút khi đã có dấu hiệu xơ gan (82,0%), trong đó có 33,3% có dấu hiệu xơ gan mất bù. Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là mệt mỏi và chán ăn (82,1%). Các bệnh nhân có xét nghiệm tiểu cầu thấp hơn so với giá trị bình thường ($131,1 \pm 85,5$). Chỉ số xơ hóa gan trên Fibroscan cao ($26,7 \pm 22,9$). Giá trị thang điểm dự đoán HCC: CU - HCC ở mức nguy cơ cao ($16,8 \pm 15,1$). **Kết luận:** các bệnh nhân xuất hiện HCC trong quá trình điều trị thuốc kháng vi rút có đặc điểm: tuổi cao, giới nam, sống ở nông thôn, có thói quen sử dụng rượu, điều trị thuốc kháng vi rút muộn khi đã có xơ gan và xơ gan mất bù. Cận lâm sàng liên quan chủ yếu đến biểu hiện của xơ gan.

Từ khóa: Viêm gan vi rút B mạn tính, ung thư gan nguyên phát.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan vi rút B là bệnh truyền nhiễm quan trọng, phổ biến toàn cầu, do vi rút viêm gan B (HBV) gây ra. Bệnh có nguy cơ tử vong cao do biến chứng xơ gan và ung thư gan nếu không được chẩn đoán và điều trị^[1]. Người ta ước tính rằng hơn 50% bệnh nhân HCC trên thế giới là có liên quan đến HBV và tới 89% HCC liên quan đến HBV là từ các nước đang phát triển^[2]. Hiện nay, phần lớn các bệnh nhân được điều trị bằng một thuốc kháng vi rút đường uống và lựa chọn đầu tay là các thuốc nucleot(s)ide analogues (NAs). Các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ mắc HCC ở những người bị nhiễm HBV mạn tính bao gồm đặc điểm nhân khẩu học, yếu tố nguy cơ,

yếu tố liên quan đến vi rút, giai đoạn bệnh lâm sàng và ảnh hưởng của lối sống hoặc môi trường. Tuy nhiên, đã có nhiều nghiên cứu báo cáo rằng HCC vẫn có thể phát triển ở những bệnh nhân CHB được điều trị bằng NAs^[3,4]. HCC là diễn biến nghiêm trọng và là thách thức trong quản lý bệnh nhân CHB. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm **mục tiêu:** mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư gan nguyên phát (HCC) ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn nhận được điều trị thuốc kháng vi rút.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: 39 bệnh nhân được chẩn đoán HCC mới xuất hiện trong quá trình điều trị thuốc kháng (Hepatitis B virus) HBV tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (NHTD) từ 01/2013 - 12/2019.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

39 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư gan nguyên

⁽¹⁾Đại học Y Hà Nội. ⁽²⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 20/10/2020.

Ngày phân biện xong: 10/12/2020.

Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đinh Ngọc Hưng, Bác sĩ nội trú khóa 43, Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội.
Điện thoại: 0903394222. E-mail: dinhngochungyd@gmail.com

phát xuất hiện trong quá trình điều trị thuốc kháng HBV.

Các bệnh nhân được chẩn đoán HCC theo tiêu chuẩn Bộ Y Tế Việt Nam năm 2012^[5] và viêm gan vi rút B mạn theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam năm 2014^[6].

Tuổi ≥ 18 , điều trị và theo dõi tại NHTD.

Không phải là phụ nữ mang thai, không đồng nhiễm HCV, HDV, HIV.

Các chỉ số nghiên cứu:

Đặc điểm chung: tuổi, giới, nghề nghiệp, dân tộc, trình độ học vấn, địa dư, tiền sử bệnh.

Đặc điểm lâm sàng: mệt mỏi, chán ăn, vàng da, phù chân, cổ chướng, xuất hiện bệnh...

Đặc điểm cận lâm sàng: công thức máu, sinh hóa máu, HBV DNA, Fibroscan, siêu âm, CT, MRI,...

Tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ: về đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá qua các thang điểm dự đoán HCC: CU - HCC, GAG - HCC, REACH - B, PAGE - B.

Thu thập số liệu: bằng mẫu bệnh án.

Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học thường quy và phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, 39 bệnh nhân được thu thập thông tin qua hồ sơ bệnh án quản lý tại Khoa Khám bệnh NHTD. Trong đó, có 74,4% bệnh nhân nam, 25,6% bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình là $58,0 \pm 10,0$. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là $> 50 - 60$ (41%).

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N = 39	%
Nghề nghiệp		
Nông dân	16	41
Công nhân	2	5,1
Nhân viên văn phòng	0	0
Khác	21	53,9
Địa dư		
Thành thị	13	33,3
Nông thôn	26	66,7
Bệnh lý nền		
Tăng huyết áp	2	5,1
Đái tháo đường	4	10,3
Bệnh lý khác	4	10,3
Không có bệnh lý nền	29	74,4

Đặc điểm	N = 39	%
Yếu tố nguy cơ		
Uống rượu nhiều	23	59
Hút thuốc lá	14	35,9
Không có	02	5,1
Tiền sử gia đình		
Có người thân bị viêm gan B	16	41
Có người thân bị xơ gan, HCC	12	30,7
Không có tiền sử bệnh lý gan	11	28,2
Loại thuốc điều trị		
TDF	28	71,8
Khác	11	28,2
Tổng số	39	100

Nhận xét: 39 bệnh nhân trong nhóm bệnh chủ yếu là nông dân (41%), chủ yếu các bệnh nhân sống ở vùng nông thôn (66,7%). Bệnh lý nền thường gặp là đái tháo đường (10,3%). 59% bệnh nhân có sử dụng nhiều rượu. Tỷ lệ bệnh nhân tiền sử gia đình có người bị viêm gan vi rút B mạn đơn thuần là 41%. Hầu hết các bệnh nhân được điều trị bằng thuốc TDF (71,8%).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu khi bắt đầu điều trị

Đặc điểm	N = 39	%
Hoàn cảnh		
Có triệu chứng lâm sàng	32	82,1
Không triệu chứng lâm sàng	7	17,9
Giai đoạn bệnh		
CHB tiến triển	7	17,9
CHB có xơ gan còn bù	19	48,7
CHB có xơ gan mất bù	13	33,3
Triệu chứng lâm sàng		
Mệt mỏi	32	82,1
Chán ăn	32	82,1
Đau hạ sườn phải	4	10,3
Vàng mắt vàng da	19	48,7
Gan to, lách to	5	12,8
Ban xuất huyết	4	10,3
Phù 2 chân	3	7,6
Cổ chướng	13	33,3
Tổng số	39	100

Nhận xét: bệnh nhân đến viện điều trị chủ yếu khi đã xuất hiện triệu chứng lâm sàng (82,1%), 17,9% số bệnh nhân tình cờ phát hiện. Phần lớn các bệnh nhân khi bắt đầu điều trị thuốc kháng vi rút khi đã có dấu hiệu xơ gan (82,0%) trong đó có 33,3% có dấu hiệu xơ gan mất bù.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất ở các bệnh nhân là mệt mỏi và chán ăn (82,1%); các triệu chứng ít gặp hơn là vàng mắt vàng da (48,7%), cổ chướng (33,3%).

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Khi bắt đầu điều trị (n = 39)		Khi xuất hiện HCC (n = 39)		p
	X ± SD	Min - Max	X ± SD	Min - Max	
Hồng cầu (T/l)	4,5 ± 0,8	2,2 - 6,3	4,6 ± 0,7	2,8 - 5,7	0,64
Huyết sắc tố (g/l)	141,5 ± 18,8	78 - 172	143,8 ± 18,5	92 - 171	0,45
Bạch cầu (G/l)	6,2 ± 2,2	3,57 - 14,5	5,7 ± 1,9	2,7 - 10,4	0,17
Tiểu cầu (G/l)	131,1 ± 85,5	33 - 513	133,7 ± 88,2	34 - 431	0,68
INR	1,2 ± 0,3	1,0 - 2,16	1,2 ± 0,3	0,9 - 1,9	0,13
AST	59,4 ± 37,7	22 - 181	58,6 ± 40,6	18,0 - 204,0	0,97
ALT	52,4 ± 30,3	20 - 150	45,8 ± 32,4	11,0 - 200,0	0,13
GGT	93,8 ± 105,9	8 - 555	105,4 ± 160,6	10,8 - 814,0	0,55
Bilirubin TP(mmol/l)	32,1 ± 30,1	6,5 - 110	28,7 ± 32,0	5,8 - 121,0	0,29
Albumin (g/l)	40,1 ± 6,4	28 - 51	40,1 ± 8,1	20,2 - 50,0	0,64

Nhận xét: các bệnh nhân có xét nghiệm tiểu cầu thấp hơn so với giá trị bình thường (131,1 ± 85,5 và 133,7 ± 88,2). Xét nghiệm men gan AST, ALT, GGT và bilirubin TP tăng. Các xét nghiệm hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, INR, albumin của bệnh nhân tại hai thời điểm khi bắt đầu điều trị và khi xuất hiện HCC trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa (p > 0,05).

Bảng 4. Đặc điểm độ xơ hóa gan trên fibroscan của đối tượng nghiên cứu khi bắt đầu điều trị

Đặc điểm	N = 39	%
Fibroscan		
F0 - F3	15	46,8
F4	17	43,2
X ± SD	26,7 ± 22,9	

Nhận xét: các bệnh nhân có chỉ số xơ hóa gan trên Fibroscan cao (26,7 ± 22,9).

Bảng 5. Đặc điểm các thang điểm dự đoán sự xuất hiện HCC thời điểm bắt đầu điều trị thuốc kháng vi rút

Đặc điểm	N = 39	%
CU - HCC		
< 5	10	34,5
5 - 15	11	37,9
> 15	8	27,6
X ± SD	16,8 ± 15,1	
GAG - HCC		
< 100	14	43,8
≥ 100	18	56,2
X ± SD	96,0 ± 24,7	

Đặc điểm	N = 39	%
PEACH - B		
0 - 11	24	63,2
12 - 18	14	36,8
X ± SD	10,1 ± 3,3	
PAGE - B		
< 18	27	71,1
≥ 18	11	28,9
X ± SD	13,5 ± 5,1	

Nhận xét: giá trị thang điểm dự đoán HCC: CU - HCC ở mức nguy cơ cao cho HCC (16,8 ± 15,1).

BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/2013 đến 12/2019, chúng tôi thu thập được 39 bệnh nhân vào nghiên cứu, tuổi trung bình 58,0 ± 10,0. Chủ yếu bệnh nhân thuộc nhóm > 50 tuổi (79,5%). Tương đồng với tác giả Paptheodoridis^[3] nguy cơ HCC tăng lên đáng kể trong nhóm tuổi 50 - 60 và > 60 (HR: 6,5 và 13,17; p < 0,001). Trong khi các bệnh nhân chủ yếu sống ở vùng nông thôn (66,7%) và học vấn trung học phổ thông trở xuống (97,4%). Nhóm bệnh sử dụng rượu nhiều hơn (p < 0,05). Tỷ lệ các bệnh nhân có triệu chứng xơ gan mất bù trong nhóm bệnh cao hơn (p < 0,001). Một nghiên cứu về tình trạng nhiễm HBV ở nông thôn của Việt Nam, qua khảo sát bằng câu hỏi và xét nghiệm máu, tác giả Hồng Thái^[7] tìm ra một yếu tố nguy cơ tiềm ẩn lây truyền HBV là trình độ văn hóa thấp. Một tác giả khác là Lida - Ueno và cộng sự^[8] so sánh nguy cơ HCC ở bệnh nhân HBV có và không có sử

dụng rượu kết quả là: uống nhiều rượu làm tăng nhanh đáng kể sự tiến triển của bệnh gan đến xơ gan và cuối cùng là HCC, với nguy cơ tăng từ 1,3 lần đến 8,4 lần. Theo Jae - Jun Shim và cộng sự^[9]: Tỷ lệ HCC được đánh giá ở những bệnh nhân CHB, LC mà không giãn tĩnh mạch thực quản (giai đoạn 1), giãn tĩnh mạch (giai đoạn 2) và với cổ chướng (giai đoạn 3). Mức tỷ lệ hàng năm của HCC ở những bệnh nhân với CHB hoặc LC trong giai đoạn 1, 2, và 3 là 0,4%, 2,6%, 9,8% và 6,7%, tương ứng. Trong tổng quan nghiên cứu^[4], nhận thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa ETV và TDF liên quan đến tỷ lệ mắc HCC ($p = 0,08$), phản ứng sinh hóa ($p = 0,39$), đáp ứng vi rút ($p = 0,31$), chuyển đổi huyết thanh ($p = 0,38$), hoặc kháng thuốc ($p = 0,95$).

43% bệnh nhân có giá trị tiểu cầu ≤ 100 . Giá trị trung bình tiểu cầu là: $131,1 \pm 85,5$. Các bệnh nhân có chỉ số xơ hóa gan trên Fibroscan cao ($26,7 \pm 22,9$). Theo tác giả Papatheodoridis và cộng sự^[10]: tỷ lệ tích lũy HCC sau 1, 3, và 5 năm là 0,8%, 2,3% và 7,0% đối với bệnh nhân tiểu cầu $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ và 6,5%, 15,6%, 30,2% đối với những bệnh nhân bị tiểu cầu $< 100.000/\text{mm}^3$ ($p < 0,001$). Đánh giá về Albumin của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu tương tự. Theo tác giả Papatheodoridis và cộng sự^[3]: chỉ số albumin thấp có chỉ số nguy cơ HR = 0.39 (0.30 - 0.52), $p < 0.001$. Cũng trong cùng nghiên

cứu này, sự thay đổi về bilirubin tăng so giá trị bình thường. Các bệnh nhân trong nhóm bệnh có chỉ số xơ hóa gan trên Fibroscan cao.

Theo một nghiên cứu của Papatheodoridis^[3]: giá trị trung bình \pm SD giá trị của số điểm GAG - HCC trong tổng số bệnh nhân là $89,9 \pm 23,3$, giá trị của số điểm CU - HCC là $11,6 \pm 9,6$ và giá trị của số điểm REACH - B là $9,7 \pm 2,9$. Trong phân tích đơn biến, cả ba điểm liên quan đáng kể với khả năng phát triển HCC trong tổng số bệnh nhân (GAG - HCC - HR: 1,05, 95% CI: 1,03 - 1,06, $p < 0,001$; CU - HCC - HR: 1,08, 95% CI: 1,05 - 1,10, $p < 0,001$; REACH - B HR: 1,15, 95% CI: 1,05 - 1,26, $p = 0,002$). Khi bệnh nhân được phân thành các phân nhóm với thấp và cao nguy cơ HCC theo GAG-HCC (thấp: < 101 , cao: P101), CU - HCC (thấp: < 5 , trung gian: 5 - 20, cao > 20) và điểm REACH - B (thấp: < 8 , cao: ≥ 8), bệnh nhân có nguy cơ HCC thấp thường được tìm thấy có một xác suất thấp hơn đáng kể nguy cơ cho HCC.

KẾT LUẬN

Các bệnh nhân xuất hiện HCC trong quá trình điều trị thuốc kháng vi rút có đặc điểm: tuổi cao, giới nam, sống ở nông thôn, trình độ văn hóa thấp, có thói quen sử dụng rượu, điều trị thuốc kháng vi rút muộn khi đã có xơ gan và xơ gan mất bù.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. European Association for the Study of the Liver, 'EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection', *J. Hepatol.*, vol. 57, no. 1, pp. 167–185, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
2. A. C. McClune and M. J. Tong, 'Chronic Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma', *Clin. Liver Dis.*, vol. 14, no. 3, pp. 461–476, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.cld.2010.05.009.
3. G. V. Papatheodoridis et al., 'Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir', *J. Hepatol.*, vol. 62, no. 2, pp. 363–370, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.045.
4. X. Wang et al., 'Nucleos(t)ide Analogues for Reducing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Gut Liver*, vol. 14, no. 2, pp. 232–247, Mar. 2020, doi: 10.5009/gnl18546.
5. Bộ Trưởng Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư gan nguyên phát. Bộ Tế. 2012;QĐ-BYT(5250):1-9.
6. Bộ Trưởng Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus B. Bộ Tế. 2014;QĐ-BYT(5448):1-7.
7. T. H. Duong, P. H. Nguyen, K. Henley, and M. Peters, 'Risk Factors for Hepatitis B Infection in Rural Vietnam', p. 10, 2014.
8. A. Iida-Ueno, M. Enomoto, A. Tamori, and N. Kawada, 'Hepatitis B virus infection and alcohol consumption', *World J. Gastroenterol.*, vol. 23, no. 15, p. 2651, 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i15.2651.
9. J.-J. Shim, C. H. Oh, J. W. Kim, C. K. Lee, and B.-H. Kim, 'Liver cirrhosis stages and the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy', *Scand. J. Gastroenterol.*, pp. 1–8, May 2017, doi: 10.1080/00365521.2017.1335773.
10. G. V. Papatheodoridis et al., 'The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B', *Hepatology*, vol. 66, no. 5, pp. 1444–1453, Nov. 2017, doi: 10.1002/hep.29320.

CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS TREATED IN NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASE

Summary

Objective: Describe the clinical, subclinical characteristics of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. **Objects and methods:** Retrospective descriptive study of 39 patients appearing HCC during antiviral treatment at the outpatients of National Hospital for Tropical Diseases from January 2013 to December 2019. **Results:** 74.4% of male patients. The average age was 58.0 ± 10.0 . Most of patients live in rural areas (66.7%). The most common underlying disease was diabetes (10.3%). 59% of patients used alcohol. Most patients were treated with TDF (71.8%). The majority of patients, when starting antiviral therapy, showed signs of cirrhosis (82.0%), of which

33.3% showed signs of decompensated cirrhosis. The most common clinical symptoms were fatigue and anorexia (82.1%). Patients had a platelet test that was lower than normal values (131.1 ± 85.5). Fibroscan index of liver fibrosis was high (26.7 ± 22.9). HCC prediction scale value: CU - HCC at high risk level (16.8 ± 15.1). **Conclusion:** Patients who develop HCC during antiviral treatment had the following characteristics: old age, male, living in rural areas, habit of alcohol use, late treatment of antiviral drugs when available cirrhosis and decompensated cirrhosis. Subclinical tended to have features of cirrhosis.

Key words: Chronic hepatitis B, hepatocellular carcinoma (HCC).