

# NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B MẠN TÍNH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

NGUYỄN THỊ KIM HOA, VÕ ĐẶNG ANH THƯ

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Tìm hiểu tình hình nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và mối liên quan giữa viêm gan virus B mạn tính và ung thư gan nguyên phát.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu bệnh-chứng, điều tra ngang mô tả từ tháng 5/2007 đến tháng 5/2008. Trong đó, nhóm nghiên cứu gồm 40 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, nhóm chứng gồm 40 người không có bệnh lý về gan mật và không mắc bệnh ung thư. Chọn nhóm chứng theo phương pháp kết đôi.

## Kết quả:

1. Tình hình nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát:

- 75% bệnh nhân ung thư gan nguyên phát có HBsAg(+)

2. Mối liên quan giữa viêm gan virus B mạn tính và ung thư gan nguyên phát:

- Bệnh nhân mang HBsAg (+) có nguy cơ bị ung thư gan nguyên phát cao gấp 17 lần so với nhóm chứng (95% CI = 4,91 – 62,64;  $p < 0,001$ ).

- Bệnh nhân có mắc viêm gan siêu vi B trong tiền sử có nguy cơ bị ung thư gan nguyên phát cao gấp 6,64 lần so với nhóm chứng (95% CI = 1,55 – 32,62,  $p < 0,01$ ).

Từ khóa: viêm gan B, ung thư gan nguyên phát

## SUMMARY

**Objectives:** To identify the situation of hepatitis B virus infection among patients with liver cancer and the correlation between chronic hepatitis B virus and HCC in Hue college of Medicine and Pharmacy.

**Methods:** A case-control study was done from May 2007 to May 2008 in which there were 40 patients with liver cancer and 40 people who had been examined to assert that they have not contracted liver diseases. For each patient, there was a person in the control group has the same age, gender and living areas.

## Results:

HBsAg(+) was seen in most HCC patients (75%).

The correlation between hepatitis B virus infection (HBsAg(+)) and liver cancer: OR=17 (95% CI = 4.91 – 62.64;  $p < 0.001$ ).

The correlation between contracting hepatitis B in history and liver cancer: OR= 6.64 (95% CI = 1.55 – 32.62;  $p < 0.01$ ).

**Keywords:** hepatitis B virus, liver cancer.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát là một trong những loại ung thư khá phổ biến trên thế giới, xếp hàng thứ năm đối với nam giới và xếp hàng thứ 8 đối với nữ giới trong các loại ung thư nói chung. Người ta ước tính mỗi năm trên toàn thế giới có khoảng 1.000.000 trường hợp ung thư gan mới được phát hiện, trong đó có khoảng 70% - 80% có liên quan đến virus viêm gan B và C. Ở Việt Nam ung thư gan là một bệnh thường gặp trong các loại ung thư, xếp hàng thứ ba đối với nam giới và hàng thứ sáu đối với nữ giới và là một trong những quốc gia nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc ung thư gan nguyên phát cao do tỷ lệ nhiễm HCV và HBV cao.

Mục tiêu của nghiên cứu  
 - Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát.  
 - Tìm hiểu mối liên quan giữa viêm gan virus B mạn tính và thư gan nguyên phát.

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1. Đối tượng nghiên cứu.

- Nhóm nghiên cứu: Gồm 40 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát đang điều trị tại Khoa ung bướu - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Nhóm chứng: Gồm 40 người không có bệnh lý về gan mật và không mắc bệnh ung thư được chọn lựa từ bệnh nhân ngoại trú ở phòng khám bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Tiến hành chọn nhóm chứng theo phương pháp kết đôi, tương ứng với mỗi trường hợp ung thư gan nguyên phát chúng tôi chọn một trường hợp chứng cùng giới, độ tuổi, địa dư, dân tộc, nghề nghiệp với nhóm bệnh.

#### 2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành theo thiết kế nghiên cứu bệnh-chứng, điều tra ngang mô tả.

#### 3. Thời gian nghiên cứu.

Từ tháng 5/2007 đến tháng 5/2008.

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tuổi của nhóm bệnh:

| Nhóm tuổi | n  | Tỷ lệ % |
|-----------|----|---------|
| 15 - 30   | 0  | 0,0     |
| > 30 - 45 | 10 | 25,0    |
| > 45 - 60 | 20 | 50,0    |
| > 60      | 10 | 25,0    |
| Tổng      | 40 | 100     |

Nhận xét: Có 20 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát chiếm tỷ lệ 50% ở lứa tuổi 45 - 60.

Bảng 2. Giới tính của nhóm bệnh:

| Giới tính | Tần số | Tỷ lệ % |
|-----------|--------|---------|
| Nam       | 30     | 75,0    |
| Nữ        | 10     | 25,0    |
| Tổng      | 40     | 100     |

Nhận xét: Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới. Nam/nữ là 3/1

Bảng 3. Tình hình nhiễm virus viêm gan ở bệnh nhân UTGNP

| Xét nghiệm | Nhóm bệnh |      |
|------------|-----------|------|
|            | n         | %    |
| HBsAg (+)  | 30        | 75,0 |
| HBsAg (-)  | 10        | 25,0 |
| Tổng       | 40        | 100  |

Nhận xét: 75% bệnh nhân UTGNP có HBsAg (+)

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng của UTGNP ở nhóm có HBsAg (+) và HbsAg (-):

| Triệu chứng       | HBsAg (+)<br>(n = 30) |      | HBsAg (-)<br>(n = 10) |      |
|-------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|
|                   | n                     | %    | n                     | %    |
| Đau vùng gan      | 27                    | 90,0 | 10                    | 100  |
| Vàng mắt, vàng da | 9                     | 30,0 | 3                     | 30,0 |
| Chán ăn, mệt mỏi  | 26                    | 86,7 | 10                    | 100  |
| Sụt cân           | 22                    | 73,3 | 9                     | 90,0 |
| Tuần hoàn bàng hệ | 0                     | 0,0  | 0                     | 0,0  |

|               |    |      |   |      |
|---------------|----|------|---|------|
| Gan lớn       | 13 | 43,3 | 4 | 40,0 |
| Sờ thấy u gan | 0  | 0,0  | 0 | 0,0  |
| Bụng báng     | 3  | 10,0 | 0 | 0,0  |
| Lách to       | 1  | 3,0  | 0 | 0,0  |
| Có di căn     | 1  | 3,0  | 0 | 0,0  |

Nhận xét:

- 90% bệnh nhân có HBsAg(+), 100% bệnh nhân HBsAg(-) có cảm giác đau vùng gan

86,7% bệnh nhân có HBsAg(+), 100% bệnh nhân HBsAg(-) có cảm giác mệt mỏi chán ăn

73,3% bệnh nhân HBsAg(+), 90% bệnh nhân HBsAg(-) có biểu hiện sụt cân.

Các triệu chứng khác như: gan lớn, vàng da, vàng mắt thì không khác nhau giữa hai nhóm

Bảng 5. Số lượng khối u

| Số lượng u | Nhóm bệnh |      | HBsAg (-) |      | Tổng |      |
|------------|-----------|------|-----------|------|------|------|
|            | n         | %    | n         | %    | n    | %    |
| 1          | 23        | 76,7 | 7         | 70,0 | 30   | 75   |
| 2          | 4         | 13,3 | 3         | 30,0 | 7    | 17,5 |
| ≥ 3        | 3         | 10,0 | 0         | 0    | 3    | 7,5  |
| Tổng       | 30        | 100  | 10        | 100  | 40   | 100  |

Nhận xét:

- 75% bệnh nhân có 1 khối u

17,5% bệnh nhân có 2 khối u

7,5% bệnh nhân có ≥ 3 khối u

Bảng 6. Kích thước khối u:

| Kích thước u (cm) | HBsAg (+)<br>(n = 30) |      | HBsAg (-)<br>(n = 10) |      | Tổng |      |
|-------------------|-----------------------|------|-----------------------|------|------|------|
|                   | n                     | %    | n                     | %    | n    | %    |
| ≤ 3               | 4                     | 13,3 | 0                     | 0,0  | 4    | 10,0 |
| 3 - 5             | 8                     | 26,7 | 5                     | 50,0 | 13   | 32,5 |
| > 5 - 7           | 10                    | 33,3 | 2                     | 20,0 | 12   | 30,0 |
| > 7 - 10          | 5                     | 16,7 | 3                     | 30,0 | 8    | 20,0 |
| > 10              | 3                     | 10,0 | 0                     | 0,0  | 3    | 7,5  |
| Tổng              | 30                    | 100  | 10                    | 100  | 40   | 100  |

Nhận xét: 82,5% bệnh nhân có khối u từ trên 3-10 cm

Bảng 7. Vị trí khối u

| Vị trí u | Nhóm bệnh |      | HBsAg (-) |      | Tổng |      |
|----------|-----------|------|-----------|------|------|------|
|          | n         | %    | n         | %    | n    | %    |
| Gan T    | 5         | 16,7 | 3         | 30,0 | 8    | 20,0 |
| Gan P    | 24        | 80,0 | 6         | 60,0 | 30   | 75,0 |
| Cả 2     | 1         | 3,3  | 1         | 10,0 | 2    | 5,0  |
| Tổng     | 30        | 100  | 10        | 100  | 40   | 100  |

Nhận xét: 75% bệnh nhân có khối u ở gan phải, 20% ở gan trái, 5% ở cả 2 gan

Bảng 8. AFP

| AFP (ng/ml)    | Nhóm bệnh     |      | HBsAg (-)    |      | Tổng HBsAg    |      |
|----------------|---------------|------|--------------|------|---------------|------|
|                | n             | %    | n            | %    | n             | %    |
| ≤ 20           | 6             | 20   | 4            | 40,0 | 10            | 25   |
| > 20 - 100     | 10            | 33,3 | 1            | 10,0 | 11            | 27,5 |
| > 100 - 500    | 11            | 36,7 | 4            | 40,0 | 15            | 37,5 |
| > 500          | 3             | 10   | 1            | 10,0 | 4             | 10   |
| Tổng           | 30            | 100  | 10           | 100  | 40            | 100  |
| Trung bình AFP | 285,3 ± 633,5 |      | 186,3 ± 207, |      | 260,8 ± 556,9 |      |

Nhận xét:

- Giá trị trung bình của AFP±2SD là 260,8±556,9. 47,5% bệnh nhân có AFP >100ng/ml

27,5% bệnh nhân có AFP>20-100ng/ml  
10 trường hợp chiếm tỉ lệ 25% bệnh nhân có <20ng/ml,

**Bảng 9. Tỷ prothrombin**

| Nhóm bệnh<br>Tỷ Prothrombin<br>(%) | HBsAg (+)<br>(n = 30) |   | HBsAg (-)<br>(n = 10) |   | Tổng<br>HBsAg |      |
|------------------------------------|-----------------------|---|-----------------------|---|---------------|------|
|                                    | n                     | % | n                     | % | n             | %    |
| ≥ 80                               | 7                     |   | 6                     |   | 13            | 32,5 |
| 60 - 79                            | 13                    |   | 4                     |   | 17            | 42,5 |
| <60                                | 10                    |   | 0                     |   | 10            | 25,0 |
| Tổng                               | 30                    |   | 10                    |   | 40            | 100  |
| Trung bình<br>Prothrombin          | 64,9 ± 15,9           |   | 77,5 ± 11,2           |   | 68,1 ± 15,7   |      |

Nhận xét:

- 32,5% tỷ prothrombin ở giới hạn bình thường (≥80%)

42,5% bệnh nhân có rối loạn nhẹ về tỷ prothrombin (60 - 79%)

25% bệnh nhân có tỷ prothrombin < 60%.

**Bảng 10. Kết quả sinh thiết:**

| Nhóm bệnh<br>Sinh thiết | HBsAg (+)<br>(n = 30) |      | HBsAg (-)<br>(n = 10) |     | Tổng<br>(n=40) |      |
|-------------------------|-----------------------|------|-----------------------|-----|----------------|------|
|                         | n                     | %    | n                     | %   | n              | %    |
| Ung thư TB gan          | 29                    | 96,7 | 10                    | 100 | 39             | 97,5 |
| Ung thư TB mật          | 1                     | 3,3  | 0                     | 0   | 1              | 2,5  |
| Tổng                    | 30                    | 100  | 10                    | 100 | 40             | 100  |

Nhận xét:

- 97,5% bệnh nhân có hình ảnh tế bào học là ung thư biểu mô tế bào gan

- 2,5% là ung thư biểu mô đường mật trong gan

**Bảng 11. Liên quan giữa nhiễm virus viêm gan B và ung thư gan nguyên phát:**

|          | Nhóm bệnh | Nhóm chứng |    |
|----------|-----------|------------|----|
| HBsAg(+) | 30        | 6          | 36 |
| HBsAg(-) | 10        | 34         | 44 |
|          | 40        | 40         | 80 |

OR = 17,0

95%CI của OR = (4,91 - 62,64)

$\chi^2 = 29,1$

p < 0,001

Nhận xét: Có sự khác biệt rõ ràng về HBsAg giữa nhóm chứng và nhóm bệnh với tỉ suất chênh OR=17.

**Bảng 12. Liên quan giữa tiền sử có mắc viêm gan siêu vi B và ung thư gan nguyên phát**

|       | Nhóm bệnh | Nhóm chứng |    |
|-------|-----------|------------|----|
| Có    | 14        | 3          | 17 |
| Không | 26        | 37         | 63 |
|       | 40        | 40         | 80 |

OR = 6,64

95%CI của OR = (1,55 - 32,62)

$\chi^2 = 9,04$

p < 0,01

Nhận xét: Bệnh nhân có mắc viêm gan siêu vi B trong tiền sử có nguy cơ bị UTGNP cao gấp 6,64 lần so với nhóm chứng.

### **BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 53,7±11,3 trong đó trung bình tuổi nam giới là 54,3±12,1, tuổi nữ giới là 52,9±8,9. Tỷ lệ nam/nữ là 3/1.

Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ung thư gan nguyên phát mang HBsAg(+) là 75%, 25% còn lại là HBsAg(-). So với một số tác giả khác như Lê Lộc và Phạm Như Hiệp, tỷ lệ HBsAg(+) ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát là 69,2%; Phạm Văn Linh, Phạm Anh Vũ là 78,85%[5]; Võ Văn Khiên 78,77% có HBsAg (+), các kết quả này không khác với nghiên cứu của chúng tôi.

Về triệu chứng lâm sàng: 92,5% bệnh nhân có cảm giác đau vùng gan; trên 86,7% bệnh nhân có HBsAg(+), 100% bệnh nhân HBsAg(-) có cảm giác mệt mỏi chán ăn; 73,3% bệnh nhân HBsAg(+), 90% bệnh nhân HBsAg(-) có biểu hiện sụt cân. Sở dĩ có sự khác nhau về một số triệu chứng cơ năng giữa hai nhóm bệnh nhân này có thể là do ở nhóm HBsAg(-) ngoài yếu tố nguy cơ của HBV thì các yếu tố khác như rượu, hoá chất, xơ gan dinh dưỡng... làm cho tình trạng sức khoẻ chung của bệnh nhân xấu hơn nên tỉ lệ cao hơn. Trong khi đó các triệu chứng khác như gan lớn (40-43,3%), vàng da, vàng mắt (30%) thì không khác nhau giữa hai nhóm. Với sự phát triển của các phương tiện cận lâm sàng hiện đại, nhất là một chẩn đoán hình ảnh mà siêu âm được xem như là một xét nghiệm sàng lọc ở những bệnh nhân có triệu chứng ở vùng bụng, nên việc phát hiện các khối u ở gan rất sớm, trước khi bệnh nhân tự sờ được các khối u trên bề mặt gan. Điều này làm cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào phát hiện được u gan trên lâm sàng. Ở nhóm HBsAg(+) chúng tôi có 3 trường hợp bụng báng chiếm tỉ lệ 10%, tương tự với nghiên cứu của Mai Hồng Bằng và cộng sự là 9,1%[2], tuy nhiên kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Huy (25%). Cả 3 trường hợp này lượng dịch báng ít, chọc thăm dò không có máu, chỉ là dịch thấm và ung thư gan nguyên phát xảy ra trên một nền xơ gan sau viêm gan siêu vi B mạn tính.

Tỷ lệ bệnh nhân ung thư gan nguyên phát mang HBsAg(+) là 75%; 25% còn lại là HBsAg(-), trong đó có 2 trường hợp chiếm tỷ lệ 5% có anti HCV(+). Tỷ lệ HBsAg (+) ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát của chúng tôi là 75%, kết quả này không khác so với 2 tác giả nghiên cứu về ung thư gan trước đó là Phạm Văn Linh [5] với tỷ lệ là 78,85% và Trần Văn Huy là 85% có HBsAg(+) và 19% có antiHCV(+) [4]. Trong khi đó theo tác giả Uzuna limoglu O. nghiên cứu tình hình ung thư ở Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy tỷ lệ mắc viêm gan B ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát là 56% và viêm gan C là 23,2%. Kết quả nghiên cứu này khác với kết quả của chúng tôi và các tác giả trong nước, điều này nói lên rằng nguyên nhân gây ung thư gan ở các nước đang phát triển phần lớn do virus viêm gan B còn các nước phát triển phần lớn do virus viêm gan C và các yếu tố căn nguyên khác.

Đối với nhóm chứng chúng tôi chỉ có 6 bệnh nhân có HBsAg(+) chiếm tỉ lệ 15% và 34 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 85% HBsAg(-). Như vậy có một sự khác biệt rõ ràng về HBsAg giữa nhóm chứng và nhóm bệnh với tỉ suất chênh OR=17 (p<0,01,  $\chi^2=29,1$ ), có nghĩa là nếu bệnh

nhân có HBsAg(+) thì nguy cơ ung thư gan nguyên phát cao gấp 17 lần ở những bệnh nhân có HBsAg(-).

Khi được hỏi về tiền sử mắc viêm gan siêu vi B, trong 40 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát thì chỉ có 14 bệnh nhân biết mình có mắc viêm gan siêu vi B trước đó chiếm tỉ lệ 35% với tỉ suất chênh OR=6,64 ( $p<0,01$ ,  $\chi^2=9,04$ ). Điều này càng có ý nghĩa bổ sung cho vai trò của virus viêm gan B trong bệnh sinh của ung thư gan nguyên phát. Thực vậy, với 30 bệnh nhân có xét nghiệm HBsAg(+) chiếm tỉ lệ 75% thì chỉ có 14 bệnh nhân có biểu hiện viêm gan siêu vi B trong tiền sử và sau đó biết mình mang HBsAg mạn tính. Điều này phù hợp với một số ý văn đã nêu lên khi nói về đặc điểm nổi bật của viêm gan siêu vi B mạn tính thường diễn biến âm thầm làm phần lớn bệnh nhân không nhận biết được, thường chỉ biểu hiện các triệu chứng cơ năng chung mơ hồ như mệt mỏi, nặng tức hạ sườn phải... làm bệnh nhân dễ bỏ qua và phát hiện thật tình cờ khi đi khám sức khỏe tổng quát hoặc nặng nề hơn khi có các biểu hiện triệu chứng ở giai đoạn biến chứng viêm gan siêu vi B mạn là xơ gan hoặc ung thư gan với phù, cổ trướng, gan lớn, phát hiện có khối u ở gan...

#### **KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu tìm hiểu tình hình nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và mối liên quan giữa viêm gan virus B mạn tính và ung thư gan nguyên phát tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế, chúng tôi có một số kết luận sau:

##### **1. Tình hình nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát:**

- 75% bệnh nhân ung thư gan nguyên phát có HBsAg(+)

##### **2. Mối liên quan giữa viêm gan virus B mạn tính và ung thư gan nguyên phát:**

- 75% bệnh nhân ung thư gan nguyên phát có HBsAg(+)

- Bệnh nhân mang HBsAg (+) có nguy cơ bị ung thư gan nguyên phát cao gấp 17 lần so với nhóm chứng ( $p<0,01$ ). Bệnh nhân có mắc viêm gan siêu vi B trong tiền sử có nguy cơ bị ung thư gan nguyên phát cao gấp 6,64 lần so với nhóm chứng (OR = 6,64,  $p<0,01$ ).

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Phạm Thị Hoàng Anh, Nguyễn Mạnh Quốc, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chấn Hùng (2001), *Tình hình bệnh ung thư ở Việt Nam năm 2000*, [www.cimsi.org.vn/tapchi/sottyd/bai6-2-2001.htm](http://www.cimsi.org.vn/tapchi/sottyd/bai6-2-2001.htm)

2. Mai Hồng Bằng, Trần Văn Hiệp, Tạ Long và cộng sự (2006), "Đặc điểm siêu âm, siêu âm Doppler màu và giá trị của nó trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan". *Y học Việt Nam* tháng 12/2006, tr. 189-195.

3. Drinkwater N.R. , Sugden B. Hiệp hội quốc tế chống ung thư (dịch) (1993), "Các cơ chế bệnh sinh ung thư", *Ung thư học lâm sàng*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 10-37.

4. Trần Văn Huy (2002), "Nghiên cứu vai trò bệnh nguyên của virus viêm gan B, C và một số đặc điểm của ung thư biểu mô tế bào gan", *Luận án tiến sĩ Y học*, Đại học Y Dược Huế 2002.

5. Phạm Văn Linh, Phạm Anh Vũ, Dương Thị Hảo (2004), "Nghiên cứu giá trị của các xét nghiệm chẩn đoán ung thư gan nguyên phát", *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 297, tr. 152-157.

6. Lê Lộc, Phạm Như Hiệp, Đặng Ngọc Hùng (2001), "Điều trị ung thư gan nguyên phát tại bệnh viện Trung ương Huế", [www.angelfire.com](http://www.angelfire.com)

7. Dominguez-Malagon H. ,Gaytan-Graham S., (2001) *Hepatocellular Carcinoma, Ultrastructural Pathology*, vol. 25, No. 6, p. 497-516

8. Josepa Ribes, Ramon Clèries, Laura Esteban, Victor Moreno, F. Xavier Bosch (2008), The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe, *Journal of Hepatology*, vol.49, (2), pp. 233-242.