

Khảo sát nồng độ protein phản ứng viêm độ nhạy cao (hs-CRP) ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

The serum concentration of high sensitivity-C reactive protein in patients with hepatocellular carcinoma

Thái Doãn Kỳ, Vũ Văn Sơn, Nguyễn Tiến Thịnh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ hs-CRP và mối liên quan với một số đặc điểm u gan và giai đoạn bệnh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 76 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và 38 người khỏe mạnh. Định lượng hs-CRP huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục tăng cường trên máy phân tích hóa sinh tự động AU-2700 tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Kết quả:* Trung vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan là 3,33mg/l, cao hơn nhóm chứng (0,62mg/l), có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Có sự khác biệt về nồng độ hs-CRP ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa so với nhóm ung thư biểu mô tế bào gan không có huyết khối (15,37mg/l với 0,62mg/l, $p < 0,05$), ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan thể lan tỏa so với nhóm ung thư biểu mô tế bào gan thể khối lớn đơn độc và thể nốt nhỏ. Có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với kích thước khối u. Giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan của hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân có AFP < 20 ng/ml, tại điểm cắt 1,08mg/l, độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 76,3% và diện tích dưới đường cong 0,837. *Kết luận:* Nồng độ hs-CRP huyết thanh là 1 chỉ số tiềm năng có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, protein phản ứng viêm độ nhạy cao, bệnh nhân.

Summary

Objective: To investigate serum hs-CRP concentration and its relationship with some tumor characteristics and stages in patients with HCC. *Subject and method:* A cross-sectional study was conducted on 76 HCC patients and 38 healthy adults. The serum hs-CRP levels were measured by means of immunonephelometric assay (Beckman AU-2700, USA) at Department of Biochemistry, 108 Military Central Hospital. *Result:* Median serum hs-CRP concentration in HCC group was 3.33mg/l, significant higher than that in control group (0.62mg/l), $p < 0.05$. There was a difference of hs-CRP concentration between HCC patients who had portal vein thrombus (PVT) and HCC patients without PVT (15.37mg/l vs. 0.62mg/l, $p < 0.05$),

Ngày nhận bài: 5/5/2021, ngày chấp nhận đăng: 22/5/2021

Người phản hồi: Thái Doãn Kỳ, Email: kythaitrung@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

between diffuse HCCs and nodular HCCs. There was a linear correlation between serum hs-CRP concentration and tumour size. Diagnostic values of serum hs-CRP for HCC with AFP < 20ng/ml, at the cut off point 1.08mg/l, were: the sensitivity 84.6%, the specificity 76.3% and an AUC of 0.837. *Conclusion:* Serum hs-CRP is a potential biomarker in diagnosis and prognosis of HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, High sensitive C-reactive protein.

1. Đặt vấn đề

Ung thư gan nguyên phát, chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào gan (UTTBG) là một trong những loại ung thư thường gặp nhất ở nước ta hiện nay. Theo GLOBOCAN 2020, ở Việt Nam mỗi năm có khoảng 26.000 ca mắc mới và con số gần tương tự tử vong vì căn bệnh này [1].

Cơ chế bệnh sinh của bệnh lý ung thư nói chung và UTTBG nói riêng đã được chứng minh có liên quan chặt chẽ tới quá trình viêm mạn tính [2], [3]. Protein phản ứng C (CRP) trong huyết thanh là một protein được gan tổng hợp để đáp ứng với tình trạng viêm cấp tính và mạn tính. Sự sản xuất protein này tăng trong các trường hợp viêm, nhiễm trùng, chấn thương và hoại tử mô. Ngoài ra nồng độ protein phản ứng C trong huyết thanh tăng cao cũng đã được phát hiện trong nhiều bệnh lý ác tính trong đó có ung thư biểu mô tế bào gan [4]. Protein hs-CRP (high sensitive - CRP) là CRP được định lượng bằng phương pháp siêu nhạy, có ngưỡng phát hiện ở nồng độ rất thấp (0,08mg/L), thấp hơn nhiều so với phương pháp định lượng CRP thông thường (0,2mg/L). Khác với CRP, vì hs-CRP phát hiện ở nồng độ rất thấp nên được coi như chất chỉ điểm của tình trạng tổn thương vi mạch, và hs-CRP thường tăng từ giai đoạn sớm của quá trình bệnh lý. Gần đây hs-CRP bắt đầu được quan tâm như một dấu ấn tiềm năng trong chẩn đoán và tiên lượng, dự báo tái phát và thời gian sống thêm ở nhiều loại bệnh ung thư, trong đó có UTTBG [5, 6, 7, 8]. Trên thế giới đã và đang

có nhiều nghiên cứu đề cập đến xét nghiệm hs-CRP huyết thanh như là một dấu ấn chẩn đoán cũng như tiên lượng UTTBG, tuy nhiên ở Việt Nam còn ít các công trình nghiên cứu đề cập đến vai trò của hs-CRP trong bệnh lý ung thư nói chung cũng như UTTBG nói riêng.

Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Khảo sát nồng độ hs-CRP huyết thanh và mối liên quan với một số đặc điểm u gan, giai đoạn bệnh ở bệnh nhân UTTBG.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 76 BN UTTBG và 38 người khỏe mạnh.

Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh và nhóm chứng

Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh:

Chẩn đoán xác định UTTBG theo hướng dẫn của Bộ Y tế 2012, chưa được điều trị gì trước đó.

Tuổi từ 18 - 80.

Có đủ hồ sơ bệnh án theo dõi.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đang có các bệnh viêm nhiễm cấp tính hoặc bệnh mạn tính kết hợp như đái tháo đường, suy tim, suy thận, viêm khớp, bệnh tự miễn....

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng: Đối tượng người khỏe mạnh đi khám sức khỏe định kỳ, không mắc các bệnh lý ung thư hoặc các bệnh lý mạn tính như trong tiêu chuẩn loại trừ của nhóm bệnh.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có đối chứng. Chọn mẫu thuận tiện.

Phương pháp xét nghiệm hs-CRP:

Dùng phương pháp đo độ đục tăng cường: Các hạt nhựa latex được gắn với các kháng thể đơn dòng kháng CRP. Kết tủa phức hợp kháng nguyên-kháng thể được đo bằng đo độ đục tăng cường. Khoảng giá trị tham chiếu: < 1mg/L.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

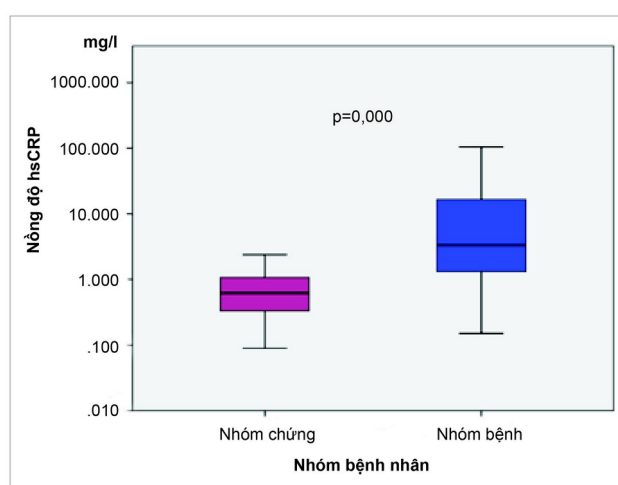
3. Kết quả

Có 76 BN UTTBG và 38 người khỏe mạnh được lựa chọn vào nghiên cứu (NC): Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $59,9 \pm 11,6$ tuổi và của nhóm chứng là $57,5 \pm 10,7$ tuổi. Cả 2 nhóm nam chiếm đa số so với nữ giới (94,7%/5,3% và 89,5%/10,5%). Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình cũng như tỷ lệ giới giữa 2 nhóm. Ở nhóm bệnh, 85,6% có HBsAg dương tính.

Bảng 1. Một số đặc điểm u gan và giai đoạn bệnh của nhóm bệnh nhân

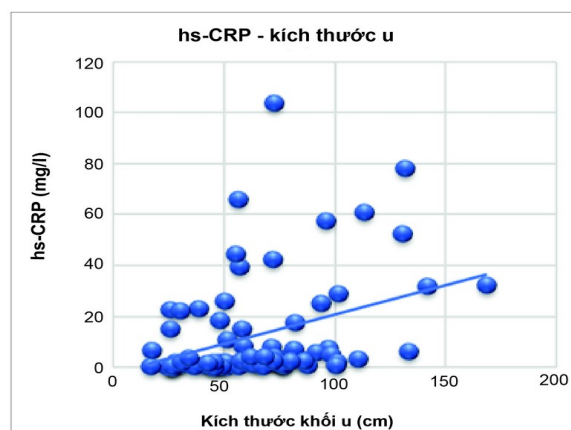
Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Số u gan	1 khối	47	61,8
	2 khối	10	13,2
	≥ 3 khối	19	25
Hình thái khối u	Thể khối	55	72,3
	Thể khối có vệt tinh	16	21,1
	Thể lan tỏa	5	6,6
Xâm lấn mạch máu	Không	59	77,6
	Có	17	32,4
Kích thước khối u trung bình ($6,6 \pm 3,1\text{cm}$)	< 3cm	11	14,5
	3 - 6cm	26	34,2
	> 6cm	39	51,3

AFP huyết thanh	Bình thường	15	19,7
	Tăng	61	80,3
Giai đoạn bệnh theo BCLC	A	12	15,8
	B	32	42,1
	C	32	42,1
Giai đoạn bệnh theo Okuda	I	63	82,9
	II	13	17,1
Xơ gan theo Chil-Pugh A/B		68 (89,5%)/8 (10,5%)	

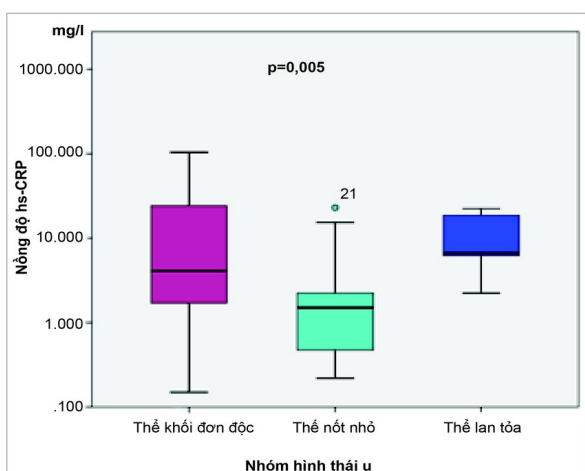


Biểu đồ 1. Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhóm chứng

Nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân UTTBG trung bình là $12,86 \pm 20,54\text{mg/l}$, trung vị - tứ phân vị là $3,33 (1,32 - 17,05) \text{mg/l}$, cao hơn nhóm chứng $0,8 \pm 0,59 (0,62 (0,33 - 1,08) \text{mg/l})$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

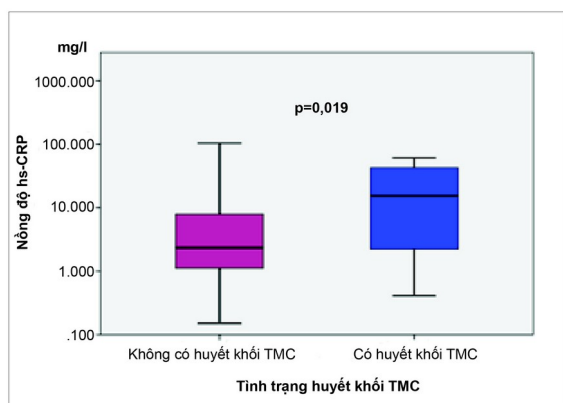


Biểu đồ 2. Tương quan nồng độ hs-CRP với kích thước u: $r = 0,348$; $p=0,002$



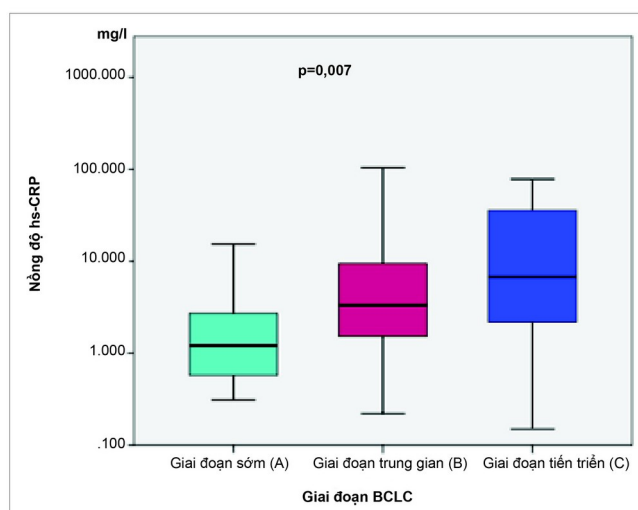
Biểu đồ 3. Nồng độ hs-CRP huyết thanh theo hình thái u

Trung vị nồng độ hs-CRP tăng cao nhất ở nhóm khối u thể lan tỏa (6,65mg/l), thứ 2 ở nhóm thể khối (4,12mg/l), thấp nhất ở nhóm thể nốt nhỏ (1,52mg/l) sự khác biệt về nồng độ hs-CRP giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$).



Biểu đồ 4. Nồng độ hs-CRP ở các nhóm có và không có huyết khối

Trung vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân UTTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa là 15,37mg/l, cao hơn nồng độ hs-CRP ở nhóm bệnh nhân không có huyết khối TMC (2,35 mg/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,019$).



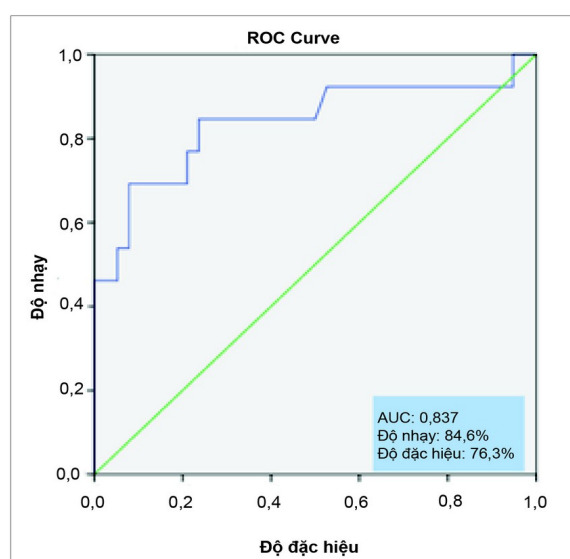
Biểu đồ 5. Nồng độ hs-CRP huyết thanh theo giai đoạn BCLC

Trung vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến triển ($n = 32$) là cao nhất (6,75mg/l), giai đoạn trung gian ($n = 32$) đứng thứ 2 (3,33mg/l), thấp nhất ở nhóm giai đoạn sớm ($n = 12$) có nồng độ là 1,22mg/l tăng lên theo giai đoạn tiến triển của bệnh có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$).

Bảng 2. Nồng độ hs-CRP của nhóm bệnh nhân UTTBG có AFP < 20ng/ml so với nhóm chứng

Nhóm	Bệnh (AFP < 20ng/ml) (n = 15)	Chứng (n = 38)	p
Nồng độ hs-CRP (mg/l)			
Trung bình	17,06 ± 31,84	0,8 ± 0,59	
Trung vị - tứ phân vị	2,23 (1,12 - 17,1)	0,62 (0,33 - 1,08)	0,000

Trung vị nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân UTTBG có nồng độ AFP huyết thanh không tăng (< 20ng/ml) là 2,23mg/l, cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ hs-CRP nhóm chứng 0,62mg/l ($p<0,05$).



Biểu đồ 6. Đường cong ROC của nồng độ hs-CRP huyết thanh trong chẩn đoán UTTBG ở bệnh nhân có AFP < 20ng/ml

Giá trị chẩn đoán UTTBG của hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có AFP < 20ng/ml tại điểm cắt 1,08mg/l có độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 76,3% và diện tích dưới đường cong là 0,837.

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ hs-CRP trung bình ở 38 bệnh nhân nhóm chứng là $0,8 \pm 0,59$ mg/l, trung vị là 0,62mg/l. Kết quả này phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên thế giới về nồng độ hs-CRP huyết thanh ở người bình thường không có bệnh gan như nghiên cứu của Lee và cộng sự (2011) ghi nhận nồng độ hs-CRP ở nhóm 80,052 bệnh nhân không ung thư là $1,4 \pm 4$ (mg/L) (trung vị 0,7 (0,4 - 1,2)). Trong khi đó, nồng độ hs-CRP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân UTTBG cao hơn có ý nghĩa (trung bình: $12,86 \pm 20,54$ mg/l, trung vị: 3,33mg/l) [9]. Nghiên cứu của Ma và cộng sự (2017) trên các nhóm viêm gan B mạn tính (CHB); xơ gan không có UTTBG; nhóm UTTBG có xơ gan, và nhóm chứng gồm 47 cá nhân khỏe mạnh, kết quả cũng cho thấy sự khác biệt nồng độ hs-CRP giữa

nhóm bệnh nhân UTTBG và nhóm chứng lần lượt là $0,59 \pm 0,53$ so với $17,34 \pm 22,61$ [10]. Nghiên cứu của Ram AK (2018), ở 2 nhóm 30 bệnh nhân UTTBG và nhóm chứng cho thấy nồng độ hs-CRP ở nhóm UTTBG là $17,25 \pm 3,57$ mg/l so với nhóm chứng $5,54 \pm 2,62$ mg/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [11].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã loại bỏ các yếu tố nhiễu cũng như các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả xét nghiệm nồng độ hs-CRP huyết thanh như các trường hợp có bệnh lý viêm nhiễm trùng cấp tính, bệnh lý mạn tính, sử dụng thuốc... Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cùng với các nghiên cứu quốc tế khác trước đó cho thấy có mối liên quan rõ rệt giữa sự tăng nồng độ hs-CRP huyết thanh với sự hiện diện của UTTBG và xơ gan.

Khi phân tích mối liên quan giữa nồng độ hs-CRP huyết thanh với các đặc điểm u gan, chúng tôi nhận thấy: Nồng độ hs-CRP có mối tương quan thuận với kích thước u gan, mặc dù hệ số tương quan chỉ mức trung bình ($r = 0,348$, $p=0,002$). Có sự khác biệt về nồng độ hs-CRP ở các nhóm hình thái u gan khác nhau: Trung vị nồng độ hs-CRP tăng cao nhất ở nhóm bệnh nhân UTTBG thể lan tỏa 6,65mg/l, giảm hơn ở nhóm UTTBG khối đơn độc 4,12 mg/l và thấp nhất ở UTTBG thể nốt 1,52mg/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, ($p=0,005$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu nước ngoài. Nghiên cứu của Carr và cộng sự (2018) về mối liên quan giữa nồng độ CRP với một số đặc điểm u gan cho thấy: Kích thước u trung bình ở nhóm có nồng độ CRP huyết thanh > 50mg/L là $7,42 \pm 4,69$ cm, ở nhóm CRP 10 - 50mg/L là $6,73 \pm 4,49$ cm và ở nhóm CRP < 10mg/L là $5,74 \pm 3,95$ cm; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [12]. Trong nghiên cứu của Suner và cộng sự (2019) trên 424 BN UTTBG, những BN có u gan \geq

3cm có tăng hơn 3 lần khả năng xét nghiệm giá trị CRP > 10mg/L so với nhóm BN có u gan < 3cm, $p=0,001$ [13].

Xâm lấn mạch máu là một trong những chỉ điểm quan trọng đánh giá sự tiến triển của UTTBG và là yếu tố tiên lượng xấu. Có sự khác biệt rất rõ về nồng độ hs-CRP ở các nhóm có và không có huyết khối như kết quả thể hiện ở Biểu đồ 4. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Suner và cộng sự: CRP huyết thanh là chỉ số có giá trị trong dự báo huyết khối TMC với diện tích dưới đường cong AUC = 0,66, $p<0,001$ [13].

Chúng tôi cũng thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ hs-CRP huyết thanh ở các nhóm giai đoạn bệnh khác nhau theo phân chia giai đoạn BCLC: Nhóm giai đoạn tiến triển có nồng độ hs-CRP huyết thanh cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm giai đoạn trung gian và giai đoạn sớm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cùng với các nghiên cứu khác cho thấy có mối liên quan giữa tăng sản xuất CRP cùng với sự phát triển của UTTBG. Điều này phù hợp với cơ chế bệnh sinh của sự phát sinh phát triển UTTBG có liên quan chặt chẽ với quá trình viêm mạn tính trong gan. Theo Wang (2009), sự phát triển của ung thư tạo ra vi môi trường xung quanh khối u, hoạt hoá các tế bào lympho và đại thực bào, kích thích sản xuất các cytokin viêm như IL-6, IL-8... Các cytokin này vào tuần hoàn đến gan, kích thích gan sản xuất một loạt các protein khác nhau tham gia đáp ứng viêm và miễn dịch trong đó có CRP. CRP lại quay trở lại kích thích đại thực bào và các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch khối u tăng sản xuất các yếu tố tiền viêm, gây ức chế quá trình chết tế bào theo chương trình, tăng sinh biệt hoá tế bào ung thư qua con đường tín hiệu của các enzyme nội bào và các yếu tố chuyển dạng [5]. Nghiên cứu

của Dương Quang Huy và Vũ Minh Thắng (2017) đánh giá sự biến đổi nồng độ Interleukin-2 huyết thanh (một cytokines đã được chứng minh có khả năng ức chế sự phát triển khối u bằng cách hoạt hóa và tăng cường hoạt động tiêu bào của tế bào giết tự nhiên (natural killer - NK) và tế bào lympho T ở bệnh nhân UTTBG cũng ghi nhận nồng độ Interleukin-2 có liên quan đến kích thước và hình thái u [14].

Một số nghiên cứu trên thế giới cũng tìm hiểu giá trị chẩn đoán của hs-CRP đối với UTTBG, đặc biệt ở các nhóm có AFP không cao. Nghiên cứu của Ram và cộng sự (2018) trên 30 BN UTTBG và 30 người khoẻ mạnh, cho thấy giá trị chẩn đoán của hs-CRP với ngưỡng cut off là 9,2mg/L, có độ nhạy 86,67%, độ đặc hiệu 85% và AUC = 0,87 [11]. Nghiên cứu của Ma (2017) cho kết quả độ nhạy tương tự 84,16%, AUC = 0,9, tuy nhiên độ đặc hiệu thấp hơn (61,59%) với ngưỡng cut-off 2,17mg/L [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ Bảng 2 và Biểu đồ 5 cũng cho thấy nồng độ hs-CRP huyết thanh là một yếu tố rất khả quan trong chẩn đoán UTTBG đối với nhóm bệnh nhân có AFP không tăng. Tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ nên giá trị thu được trong nghiên cứu này chưa cao. Vì vậy, để xác định rõ hơn vai trò của nồng độ hs-CRP trong chẩn đoán sớm UTTBG cần tiến hành một nghiên cứu khảo sát với cỡ mẫu lớn hơn.

5. Kết luận

Qua khảo sát nồng độ hs-CRP huyết thanh ở 76 BN UTTBG và 38 người khoẻ mạnh chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Nồng độ hs-CRP ở nhóm bệnh nhân UTTBG cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chúng

Nồng độ hs-CRP ở BN UTTBG có liên quan đến hình thái u gan, kích thước u gan,

xâm lấn tĩnh mạch cửa và giai đoạn bệnh theo BCLC.

Ở ngưỡng cut-off nồng độ 1,08mg/l, hs-CRP có giá trị chẩn đoán UTTBG không có tăng AFP huyết thanh với độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 76,3% và diện tích dưới đường cong AUC là 0,837.

Tài liệu tham khảo

1. Vietnam Global Cancer Observatory: Globocan 2020, <https://gco.iarc.fr>.
2. Balkwill F and Mantovani A (2001) *Inflammation and cancer: Back to Virchow?*. Lancet 357(9255): 539-545.
3. Singh AK, Kumar R, Pandey AK (2018) *Hepatocellular carcinoma: Causes, mechanism of progression and biomarkers*. Curr Chem Genom Transl Med 12: 9-26.
4. Black S, Kushner I, and Samols D (2004) *C-reactive protein*. J Biol Chem 279(47): 48487-48490.
5. Wang CS, Sun CF (2009) *C-reactive protein and malignancy: Clinico-pathological association and therapeutic implication*. Chang Gung Med J 32(5): 471-482.
6. Heikkila K, Ebrahim S, and Lawlor DA (2007) *A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer*. J Epidemiol Community Health 61(9): 824-833.
7. Ko YJ, Kwon YM et al (2012) *High-sensitivity c-reactive protein levels and cancer mortality*. 21(11): 2076-2086.
8. Zheng Z, Zhou L et al (2013) *Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis*. Int J Med Sci 10(6): 653-664.
9. Lee S, Choe JW et al (2011) *High-sensitivity C-reactive protein and cancer*. J Epidemiol 21(3): 161-168.
10. Ma LN, Liu XY et al (2017) *Assessment of high-sensitivity C-reactive protein tests for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-associated liver cirrhosis*. Oncol Lett 13(5): 3457-3464.
11. Ram AK, Pottakat B and Vairappan B (2018) *Increased systemic zonula occludens 1 associated with inflammation and independent biomarker in patients with hepatocellular carcinoma*. BMC Cancer 18(1): 572.
12. Carr BI, Akkiz H et al (2018) *C-reactive protein and hepatocellular carcinoma: Analysis of its relationships to tumor factors*. Clin Pract (Lond). 15(Spec Issue): 625-634.
13. Asli Suner, Brian I Carr, Hikmet Akkiz et al (2019) *Inflammatory markers C-reactive protein and PLR in relation to HCC characteristics*. J Transl Sci 5(3): 10.15761/JTS.1000260.
14. Dương Quang Huy and Vũ Minh Thắng (2017) *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Interleukin huyết thanh ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan*. Tạp chí Y - Dược học Quân sự (7).

