

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ QUỐC PHÒNG**
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

NGUYỄN THỊ THANH THỦY

**NGHIÊN CỨU CÁC KIỂU GEN
CỦA VI RÚT VIÊM GAN C Ở BỆNH NHÂN
UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**

Chuyên ngành: Nội tiêu hóa

Mã số: 62.72.01.43

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2018

Công trình được hoàn thành tại:
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Mai Hồng Bằng
2. PGS.TS. Cao Minh Nga

Phản biện:

- 1.
- 2.
- 3.

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2018

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề:

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư phổ biến, đứng thứ 6 trên thế giới, trong đó đứng thứ 5 ở nam và thứ 8 ở nữ và có nhiều thay đổi trong thời gian qua. Đây là nguyên nhân thứ ba gây tử vong do ung thư ở khu vực Châu Á Thái Bình Dương.

Bên cạnh viêm gan B thì viêm gan vi rút C mạn tính là yếu tố căn nguyên quan trọng liên quan đến UTBMTBG. Vi rút viêm gan C (HCV) gây UTBMTBG bằng cách thúc đẩy quá trình viêm nhiễm và hóa sợi tại gan, cuối cùng đưa đến xơ gan và UTBMTBG. Mặc dù còn nhiều tranh luận về cơ chế gây UTBMTBG của HCV, nhưng nhiều nghiên cứu gần đây đề cập đến vai trò của kiểu gen HCV. Ở Việt Nam đã có những công trình nghiên cứu về kiểu gen HCV ở những bệnh nhân viêm gan C cấp tính hoặc mạn tính nhưng chưa có công trình nào nghiên cứu đầy đủ về kiểu gen HCV ở những bệnh nhân UTBMTBG trên nền viêm gan C mạn. Xuất phát từ những lý do đó, chúng tôi thực hiện luận án này nhằm mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định kiểu gen HCV ở bệnh nhân UTBMTBG.*

2. *Đánh giá mối liên quan giữa kiểu gen HCV với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân UTBMTBG.*

2. Tính cấp thiết

Hiện tại đã xác định 6 kiểu gen HCV gây bệnh. Ở Việt Nam, các nghiên cứu trên bệnh nhân viêm gan C mạn ghi nhận thường gặp nhất là kiểu gen 6, tiếp theo là kiểu gen 1 rồi đến kiểu gen 2. Một số tác giả nói đến nguy cơ cao gây UTBMTBG ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1 (1b); nhưng một số nghiên cứu khác lại nói đến nguy cơ cao ở những bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 3. Do đó, nghiên cứu về vai trò của các kiểu gen HCV ở bệnh nhân UTBMTBG là việc làm cần thiết, góp phần làm sáng tỏ thêm cơ chế bệnh sinh của bệnh.

3. Những đóng góp mới của luận án

Luận án đã xác định kiểu gen (genotype) và dưới kiểu gen (subtype) của vi rút viêm gan C ở 68 bệnh nhân UTBMTBG và 63 bệnh nhân viêm gan mạn tính do HCV. Đồng thời luận án cũng đã chỉ ra nguy cơ bị UTBMTBG ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1b

cao gấp 4,92 lần so với bệnh nhân nhiễm HCV không phải 1b ($p = 0,008$; $OR = 4,92$, 95% CI: 1,52 – 15,96). Nghiên cứu cũng đã xác định có mối liên quan thuận giữa kiểu gen 1b với tải lượng HCV ở bệnh nhân UTBMTBG.

4. Bố cục của luận án:

Luận án được trình bày 128 trang bao gồm: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 38 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang, kết quả nghiên cứu 32 trang, bàn luận 33 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang.

Luận án có 44 bảng, 14 biểu đồ, 5 hình, 1 sơ đồ, 146 tài liệu tham khảo, trong đó có 29 tài liệu tiếng Việt, 117 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học UTBMTBG:

UTBMTBG là loại ung thư phổ biến đứng hàng thứ 6 trên thế giới. Tại Việt Nam, tác giả Vương Anh Dương (2010) ghi nhận ung thư gan đứng hàng thứ ba trong các bệnh lý ung thư ở nam. Theo thống kê của tác giả Nguyễn Đình Song Huy (2015) từ 2010-2014 số lượng bệnh nhân UTBMTBG tăng dần theo từng năm, trong đó bệnh nhân UTBMTBG chủ yếu là nam, nguyên nhân chủ yếu là do vi rút viêm gan B và vi rút viêm gan C.

1.2. Đặc điểm sinh học vi rút viêm gan C

1.2.1. Đặc điểm về hình thái và cấu trúc: *HCV là vi rút thuộc họ Flaviviridae, có cấu trúc chuỗi đơn RNA.*

1.2.2. Đặc điểm kiểu gen

Trong chu kỳ nhân lên của vi rút HCV phải sử dụng men RNA polymerase, mà men này không có khả năng sửa sai trong quá trình tổng hợp RNA, từ đó làm cho bộ gen của HCV rất đa dạng nên người ta đã phân HCV thành nhiều loại khác nhau.

Việc xác định kiểu gen và phân nhóm dựa vào trình tự nucleotide. Nếu khác biệt trình tự nucleotide $> 20\%$ ta có các kiểu gen khác nhau. Nếu khác biệt trình tự nucleotide $\leq 20\%$ ta có các phân nhóm khác nhau của cùng một kiểu gen.

Hiện tại đã xác định 6 kiểu gen HCV gây bệnh, kiểu gen 1 và 3 phân bố trên toàn cầu, trong đó kiểu gen 1 thường gặp nhất (46%),

tiếp theo là kiểu gen 3 (22%), kiểu gen 2 (13%), và kiểu gen 4 (13%).

Trước đây đa số các kỹ thuật đều chú ý đến vùng 5'UTR (5' untranslated region hay còn gọi là 5'NC: 5' non-coding) trong việc định tính và định lượng HCV do bởi vùng này có tính bảo tồn cao giữa các kiểu gen khác nhau của HCV. Tuy nhiên chỉ dựa vào vùng 5'NC thì không đủ để phân biệt các phân týp gần giống nhau trong cùng một týp HCV. Do đó ngày nay việc định kiểu gen HCV là dựa vào những vùng mã hóa (coding region) như vùng lõi (core), vùng NS5B, NS4 hoặc vùng E1.

Ngoài ý nghĩa về dịch tễ học, trong thực hành lâm sàng xác định kiểu gen HCV cho dự đoán được đáp ứng điều trị, thời gian điều trị. Mặc dù còn nhiều mâu thuẫn và tranh cãi, nhưng những nghiên cứu trong và ngoài nước đều ghi nhận vai trò của kiểu gen 1 và kiểu gen 3 ảnh hưởng đến UTBMTBG. Tại Việt Nam thường gặp là kiểu gen 6 rồi đến kiểu gen 1 và 2, còn kiểu gen 3 chưa được công bố ở quần thể dân số chung tại Việt Nam trừ một số đối tượng đặc biệt nghiện chích ma túy nhiễm HCV. Vai trò của kiểu gen 1 trong UTBMTBG bước đầu đã được nghiên cứu nhưng còn lẻ tẻ và chưa có hệ thống. Đó cũng chính là lý do vì sao chúng tôi thực hiện đề tài này.

1.2.3. Quá trình nhân lên của vi rút viêm gan C: xảy ra trong bào tương của tế bào nhờ quá trình tổng hợp trung gian qua sợi âm RNA.

1.3. Diễn tiến tự nhiên của nhiễm vi rút viêm gan C

1.3.1. Viêm gan vi rút C cấp: đa số không có triệu chứng.

1.3.2. Viêm gan vi rút C mạn: 75-85% nhiễm HCV sẽ tiến triển thành viêm gan mạn, là nguy cơ dẫn đến xơ gan và UTBMTBG.

1.4. Cơ chế gây UTBMTBG do nhiễm HCV

Nhiễm HBV mạn tính gây UTBMTBG chủ yếu thông qua con đường trực tiếp. Ngược lại, người mắc viêm gan C mạn tính thường tiến triển thành UTBMTBG trên nền gan xơ. Ngoài con đường gián tiếp thông qua xơ gan thì HCV còn gây UTBMTBG qua con đường trực tiếp thông qua các protein HCV như protein lõi, NS3, NS4B và NS5A.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: 68 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG bằng giải phẫu bệnh, điều trị tại khoa U gan bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ 10/2012 đến 12/2015.

Nhóm chứng: 63 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan C mạn tính, không có khối bất thường ở gan, điều trị tại khoa Viêm gan bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ 10/2012 đến 12/2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn nhóm bệnh

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG lần đầu dựa vào bằng chứng giải phẫu bệnh, có Anti HCV (+) và HBsAg (-), được xác định kiểu gen HCV tại Khoa Y Đại học Y Dược TP.HCM.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn. Bệnh nhân có các khối ung thư ở cơ quan khác, dẫn đường mật, đã có khối phát triển di căn, được chẩn đoán ung thư gan thứ phát. Bệnh nhân nghiện rượu, thuốc lá, có các bệnh lý cấp và mạn tính khác kèm theo.

2.1.2. Tiêu chuẩn nhóm chứng

2.1.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được loại trừ khối bất thường ở gan bằng siêu âm, có Anti HCV (+) và HBsAg (-), được làm xét nghiệm xác định kiểu gen HCV tại Khoa Y Đại học Y Dược TP.HCM.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đáp ứng được tiêu chuẩn lựa chọn.
- Có khối bất thường ở gan.
- Bệnh nhân có bệnh cảnh nhiễm trùng, bệnh lý cầu thận, bệnh nhân nghiện rượu, bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có so sánh đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện cho cả 2 nhóm, nhóm nghiên cứu 68 bệnh nhân UTBMTBG và nhóm chứng 63 bệnh nhân viêm gan C mạn, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu: Hệ thống máy Cobas 6000 Analyzer Series của hãng Hitachi. Kit tách chiết tự động DNA/RNA của hãng Roche. Bộ kit định lượng và định kiểu gen HCV “Accupid HCV Genotyping Kit” của công ty Khoa Thương. Một số máy móc, trang bị, phương tiện khác.

2.2.4 Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.4.1. Nghiên cứu lâm sàng: *ghi nhận triệu chứng cơ năng, thực thể của UTBMTBG.*

2.2.4.2. Nghiên cứu cận lâm sàng

2.2.4.2.1. Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi

2.2.4.2.2. Xét nghiệm hóa sinh máu

2.2.4.2.3. Xét nghiệm miễn dịch

2.2.4.2.4. Xét nghiệm định lượng HCV-RNA và định kiểu gen HCV

- Thời điểm lấy máu: bệnh nhân được lấy máu khi vào viện.

- Xét nghiệm được thực hiện tại Bộ môn Vi sinh Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Quy trình thực hiện gồm 5 bước: thu nhận - xử lý mẫu, ly trích RNA, phiên mã ngược chuyển RNA thành cDNA, nhân bản DNA bằng realtime PCR, đọc kết quả. Quy trình có thể hoàn tất trong 5-6 giờ.

Xác định kiểu gen HCV: hai hệ môi, mẫu dò được thiết kế, dựa vào trình tự các gen vùng core trên bộ gen HCV đã công bố trên ngân hàng gen và được tổng hợp bởi công ty Khoa Thương. Sau khi xác định kiểu gen HCV bằng phương pháp Realtime (kiểu gen 1,2,6), chúng tôi tiếp tục xác định dưới kiểu gen HCV bằng phương pháp giải trình tự gen

2.2.4.3. Đánh giá tình trạng khối u trên siêu âm, CLVT hoặc CHT

2.2.4.4. Sinh thiết gan: *gửi giải phẫu bệnh phân độ mô học khối u*

2.2.4.5. Đánh giá chức năng gan theo Child-Pugh

2.2.4.6. Đánh giá mối liên quan giữa kiểu gen HCV và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

2.3. Thu thập và xử lý dữ liệu:

- Thu thập số liệu: thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu

- Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 13.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: Đảm bảo y đức trong nghiên cứu.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
≤ 40 tuổi	0	0,0	8	12,7	< 0,001
41 – 60 tuổi	26	38,2	40	63,5	
> 60 tuổi	42	61,8	15	23,8	
Tổng	68	100,0	63	100,0	
Tuổi trung bình	64,81 ± 8,82		52,13 ± 9,3		< 0,001
Lớn nhất	85		71		
Nhỏ nhất	47		32		

Nhóm UTBMTBG chủ yếu trên 60 tuổi, đa phần là nam giới.

Bảng 3.2. Đặc điểm về giới tính của nhóm nghiên cứu

Giới tính	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
Nữ	13	19,1	35	55,6	< 0,001
Nam	55	80,9	28	44,4	
Tổng	68	100,00	63	100,00	

Nhận xét: Chủ yếu bệnh nhân nam chiếm 80,9%; tỷ lệ nam/ nữ = 4,24. Có sự khác biệt về giới tính giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kiểu gen HCV ở nhóm UTBMTBG

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.3. Một số triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng		Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
		SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
Mệt mỏi	Không	19	27,9	55	87,3	< 0,001
	Có	49	72,1	8	12,7	
Đau hạ sườn phải	Không	20	29,4	57	90,5	< 0,001
	Có	48	70,6	6	9,5	
Sút cân	Không	35	51,5	60	95,2	< 0,001
	Có	33	48,5	3	4,8	
Rối loạn tiêu hóa	Không	36	52,9	48	76,2	0,006
	Có	32	47,1	15	23,8	
Chán ăn	Không	47	69,1	53	84,1	0,04
	Có	21	30,9	10	15,9	

Mệt mỏi, sút cân và đau hạ sườn phải là triệu chứng cơ năng thường gặp ở nhóm UTBMTBG.

Bảng 3.4. Một số triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể		Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
		SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
Gan dưới HSP	Không	30	44,1	57	90,5	< 0,001
	Có	38	55,9	6	9,5	
Vàng da	Không	60	88,2	52	82,5	0,36
	Có	8	11,8	11	17,5	
Tuần hoàn bàng hệ	Không	56	82,4	63	100	< 0,001
	Có	12	17,6	0	0	
Phù chân	Không	59	86,8	63	100	0,003
	Có	9	13,2	0	0	

Gan dưới hạ sườn phải là triệu chứng thực thể hay gặp ở nhóm UTBMTBG, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng.

3.2.2. Đặc điểm sinh hóa máu

Bảng 3.5. Đặc điểm enzym gan

Nhóm nghiên cứu Enzym		Nhóm nghiên cứu cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
		SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
ALT (U/L)	< 2 lần GTBT	48	70,6	55	87,3	0,02
	≥ 2 lần GTBT	20	29,4	8	12,7	
	Trung bình	69,56 ± 54,61		42,86 ± 38,25		0,002
AST (U/L)	< 2 lần GTBT	35	51,5	52	82,5	< 0,001
	≥ 2 lần GTBT	33	48,5	11	17,5	
	Trung bình	85,76 ± 41,64		48,75 ± 30,10		< 0,001

Nhóm UTBMTBG có AST và ALT tăng ≥ 2 lần GTBT cao hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 3.6. Đặc điểm chỉ số APRI

Chỉ số APRI	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
≤ 2	33	48,5	54	85,7	< 0,001
> 2	35	51,5	9	14,3	
Tổng	68	100,00	63	100,00	
Trung bình	2,76 ± 2,44		1,1 ± 0,95		< 0,001

Nhóm nghiên cứu có chỉ số APRI > 2 cao hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 3.7. Đặc điểm tiểu cầu

Giá trị tiểu cầu	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
< 100000	23	33,8	4	6,3	0,001
100000 - < 150000	12	17,7	15	23,8	
> 150000	33	48,5	44	69,9	
Tổng	68	100,0	63	100,0	
Trung bình	157,97 ± 81,33		195,8 ± 70,05		0,005

Nhóm nghiên cứu có tỉ lệ giảm TC < 100.000 G/L cao hơn nhóm chứng và giá trị trung bình của TC thấp hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 3.10. Đặc điểm xét nghiệm AFP

Xét nghiệm AFP	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
< 20 ng/ml	38	55,9	56	93,3	< 0,001
20 – 200 ng/ml	18	26,5	4	6,7	
> 200 ng/ml	22	17,6	0	0	

Đa số nhóm nghiên cứu có AFP ở mức bình thường.

3.2.3. Đặc điểm hình ảnh khối u

Bảng 3.11. Một số đặc điểm hình ảnh khối u trên siêu âm bụng

Đặc điểm khối u trên siêu âm		Số trường hợp (n=68)	Tỷ lệ %
Vị trí u	Thùy phải	60	88,2
	Thùy trái	8	11,8
Số lượng	1 u	66	97,0
	2 u	1	1,5
	> 2 u	1	1,5
Kích thước	< 2 cm	13	19,1
	2 - 5 cm	47	69,1
	> 5 cm	8	11,8

Nhóm nghiên cứu đa phần u nhỏ, thùy phải, 1 khối.

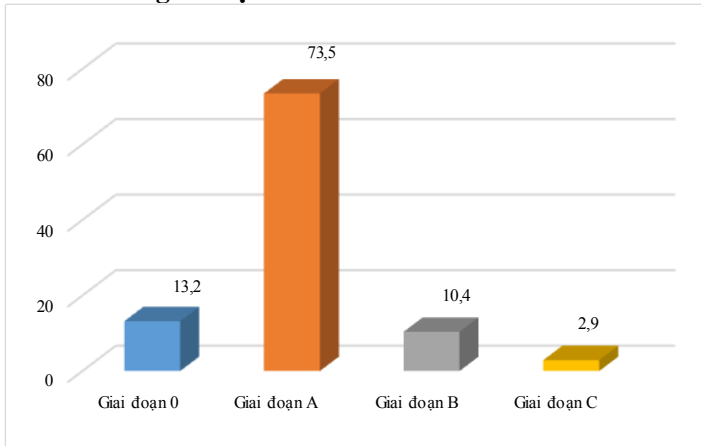
Bảng 3.12. Một số đặc điểm khối u trên siêu âm bụng

Đặc điểm trên siêu âm		Số trường hợp	Tỷ lệ %
Kích thước gan (n=68)	To	6	8,8
	Bình thường	61	89,7
	Nhỏ	1	1,5
Độ echo (n=68)	Dày	5	7,4
	Bình thường	3	4,4
	Kém	60	88,2
Bờ gan (n=68)	Đều	45	66,2
	Không đều	23	33,8
HKTMC (n=68)	Không	66	97,1
	Có	2	2,9

* HKTMC: Huyết khối tĩnh mạch cửa

Trên siêu âm nhóm nghiên cứu có kích thước gan bình thường, bờ gan đều, không HKTMC, nhưng đa số gan có độ phản âm kém.

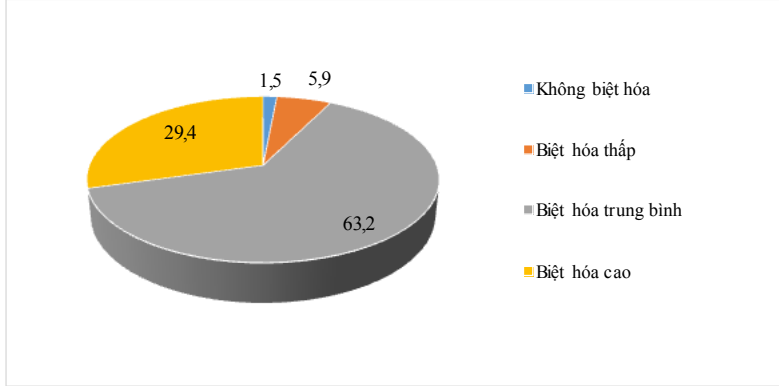
3.2.4. Phân chia giai đoạn nhóm UTBMTBG theo BCLC



Biểu đồ 3.10. Phân chia giai đoạn nhóm UTBMTBG theo BCLC

Nhận xét: Chủ yếu bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu ở giai đoạn sớm và rất sớm (chiếm 86,7%).

3.2.5. Đặc điểm độ biệt hóa khối u



Biểu đồ 3.11. Mức độ biệt hóa khối u

Nhận xét: đa số bệnh nhân UTBMTBG biệt hóa mức độ trung bình chiếm 63,2%; số biệt hóa cao chiếm 29,4%.

3.2.4. Xét nghiệm HCV-RNA và kiểu gen HCV

Bảng 3.14. Đặc điểm xét nghiệm định lượng HCV-RNA

Xét nghiệm định lượng HCV-RNA	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
< 400000 UI/ml	49	72,1	13	20,6	<0,001
400000 – 800000 UI/ml	3	4,4	7	11,1	
> 800000 UI/ml	16	23,5	43	68,3	
Tổng	68	100,0	63	100,0	

Phần lớn nhóm nghiên cứu có tải lượng HCV ở mức thấp.

Bảng 3.15. Đặc điểm kiểu gen HCV

Kiểu gen HCV	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p*
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
Kiểu gen 1	33	48,6	14	22,2	0,034
Kiểu gen 2	9	13,2	13	20,6	
Kiểu gen 6	26	38,2	36	57,2	
Tổng	68	100,0	63	100,0	

p* : đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới

Đa phần nhóm nghiên cứu là kiểu gen 1, cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa. Nhóm chứng đa phần là kiểu gen 6.

Bảng 3.16. Xét nghiệm kiểu gen của bệnh nhân UTBMTBG

Kiểu gen HCV		Số trường hợp (n=68)	Tỷ lệ %
Kiểu gen 1	1a	8	11,8
	1b	25	36,8
	<i>Cộng</i>	33	48,6
Kiểu gen 2	2a	3	4,4
	2j	2	2,9
	2m	4	5,9
	<i>Cộng</i>	9	13,2
Kiểu gen 6	6a	9	13,2
	6b	1	1,5
	6e	10	14,7
	6l	2	2,9
	6s	3	4,4
	6u	1	1,5
	<i>Cộng</i>	26	38,2
Tổng cộng		68	100

Bốn nhóm kiểu gen chiếm tỉ lệ cao ở nhóm nghiên cứu là 1b, 6e, 6a và 1a với tỉ lệ lần lượt là 36,8%; 14,7%; 13,2% và 11,8%.

Bảng 3.17. Vai trò của kiểu gen HCV1b với UTBMTBG

Kiểu gen HCV	Nhóm nghiên cứu (n=68)		Nhóm chứng (n=63)		p*	OR (95%CI)
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %		
Không kiểu gen 1b	43	63,2	54	85,7	0,008	4,92 (1,52-15,96)
Kiểu gen 1b	25	36,8	9	14,3		
Tổng	68	100,0	63	100,0		

p*: đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới

Tỉ lệ nhóm nghiên cứu có kiểu gen 1b cao hơn nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa. Nguy cơ UTBMTBG của nhóm HCV 1b cao gấp 4,92 lần so với nhóm HCV không 1b.

3.3. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của UTBMTBG với kiểu gen HCV

3.3.1. Mối liên quan giữa một số triệu chứng lâm sàng với kiểu gen HCV: Không có sự liên quan giữa kiểu gen HCV và triệu chứng lâm sàng.

3.3.2. Mối liên quan giữa một số đặc điểm cận lâm sàng với kiểu gen

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa kiểu gen 1b với ALT

HCV kiểu gen ALT	Không kiểu 1b		Kiểu 1b		Cộng		p
	SL	TL (%)	SL	TL(%)	SL	TL(%)	
< 2 lần GTBT	33	76,7	15	60	48	70,6	0,14
≥ 2 lần GTBT	10	23,3	10	40	20	29,4	
Cộng	43	100,0	25	100,0	68	100,0	
Trung bình	60,23 ± 44,4		85,61 ± 66,71		69,56 ± 54,61		0,06

Nhận xét: 40% bệnh nhân kiểu gen 1b có giá trị ALT ≥ 2 lần GTBT, trong khi ở nhóm không phải kiểu gen 1b tỷ lệ này chỉ có 23,3%; trung bình của ALT ở nhóm nhiễm kiểu gen 1b có xu hướng cao hơn so với nhóm không nhiễm kiểu gen 1b, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa.

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa kiểu gen HCV 1b với AST

HCV kiểu gen AST	Không kiểu gen 1b		Kiểu gen 1b		Cộng		p
	SL	TL (%)	SL	TL(%)	SL	TL(%)	
< 2 lần GTBT	28	65,1	7	28	35	51,5	0,003
≥ 2 lần GTBT	15	34,9	18	72	33	48,5	
Cộng	43	100,0	25	100,0	68	100,0	
Trung bình	76,85 ± 32,98		101,09 ± 50,5		85,76 ± 41,64		0,02

72% bệnh nhân có kiểu gen 1b tăng AST trên 2 lần GTBT, so với nhóm không kiểu gen 1b là 34,9%. Sự khác biệt là có ý nghĩa ($p = 0,003$). Giá trị AST trung bình ở nhóm nhiễm kiểu gen 1b là $101,09 \pm 50,5$ U/L cao hơn so với nhóm còn lại là $76,85 \pm 32,98$ U/L, sự khác biệt là có ý nghĩa ($p=0,02$).

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa kiểu gen HCV-1b với bilirubin toàn phần

HCV kiểu gen	Không kiểu gen 1b		Kiểu gen 1b		Cộng		p
	SL	TL (%)	SL	TL(%)	SL	TL(%)	
Bình thường	24	55,8	8	32	32	47,1	0,06
Tăng	19	44,2	17	68	36	52,9	
Cộng	43	100,0	25	100,0	68	100,0	
Trung bình	16,69 \pm 7,31		21,56 \pm 10,85		18,48 \pm 9,01		0,03

Trị số trung bình của bilirubin của nhóm 1b cao hơn nhóm còn lại.

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa kiểu gen HCV 1b với chỉ số APRI

HCV kiểu gen Chỉ số APRI	Không kiểu gen 1b		Kiểu gen 1b		Cộng		p
	SL	TL (%)	SL	TL(%)	SL	TL(%)	
≤ 2	23	53,5	10	40	33	48,5	0,28
> 2	20	46,5	15	60	35	51,5	
Cộng	43	100,0	25	100,0	68	100,0	
Trung bình	2,42 \pm 2,07		3,35 \pm 2,94		2,76 \pm 2,44		0,13

Nhóm kiểu gen 1b có khuynh hướng giảm tiêu cầu kèm tăng trị số APRI so với nhóm không 1b.

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa kiểu gen HCV1b với tiểu cầu

HCV kiểu gen 1b	Không kiểu gen 1b		Kiểu gen 1b		Cộng		P
	SL	TL (%)	SL	TL(%)	SL	TL(%)	
Tiểu cầu							
Giảm (< 150000)	23	53,5	12	48	35	51,5	0,66
Bình thường	20	46,5	13	52	33	48,5	
Cộng	43	100,0	25	100,0	68	100,0	
Trung bình	161,7 ± 86,8		151,5 ± 72,2		157,97 ± 81,3		0,62

Nhóm kiểu gen 1b có khuynh hướng giảm tiểu cầu so với nhóm còn lại.

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa kiểu gen HCV1b với tải lượng HCV

HCV kiểu gen HCV-RNA	Không kiểu gen 1b		Kiểu gen 1b		Cộng		P
	SL	TL (%)	SL	TL(%)	SL	TL(%)	
< 400000	35	81,4	14	56	49	72,1	0,024
≥ 400000	8	18,6	11	44	19	17,9	
Cộng	43	100,0	25	100,0	68	100,0	

44% bệnh nhân UTBMTBG nhiễm HCV kiểu gen 1b có tải lượng vi rút ≥ 400000 UI/ml, trong khi ở nhóm không phải kiểu gen 1b chỉ có 18,6%. Sự khác biệt là có ý nghĩa với p=0,024.

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa các kiểu gen HCV với tải lượng HCV

Tải lượng Kiểu gen	< 400000		≥ 400000		P
	SL	TL (%)	SL	TL(%)	
1a	8	16,3	0	0	0,02
1b	14	28,6	11	57,9	
6a	7	14,3	2	10,5	
6e	5	10,2	5	26,3	
Khác	15	30,6	1	5,3	
Cộng	49	100	19	100	

Nhóm HCV kiểu gen 1b có tải lượng HCV cao hơn các nhóm khác, sự khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 3.38. Mối liên quan giữa kiểu gen HCV1b với độ biệt hóa khối u

HCV kiểu gen Mức độ biệt hóa	Không kiểu gen 1b		Kiểu gen 1b		Tổng		P
	SL	TL (%)	SL	TL (%)	SL	TL (%)	
Không biệt hóa	1	100	0	0,0	1	100	0,05
Kém biệt hóa	0	0,0	4	100	4	100	
Biệt hóa trung bình	29	67,4	14	32,6	43	100	
Biệt hóa cao	13	65	7	35	20	100	
Cộng	43	63,2	25	36,8	68	100	

Nhóm HCV-1b có xu hướng UTBMTBG biệt hóa kém, cao hơn so với nhiễm các kiểu gen còn lại ($p=0,05$).

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân UTBMTBG

4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Trong nhóm nghiên cứu, độ tuổi hay gặp nhất là > 60 tuổi, tuổi trung bình $64,81 \pm 8,82$ cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt là có ý nghĩa ($p < 0,001$).

4.1.2. Đặc điểm về giới tính

Trong nghiên cứu, bệnh nhân nam chiếm 80,9%, tỷ lệ nam/nữ = 4,24. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận tỉ lệ nam giới bị UTBMTBG cao hơn nữ giới (tỉ lệ dao động từ 2-10 lần).

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kiểu gen HCV ở bệnh nhân UTBMTBG

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Các triệu chứng cơ năng: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những triệu chứng cơ năng hay gặp bao gồm mệt mỏi (72,1%), đau HSP (70,6%), sút cân (48,5%), rối loạn tiêu hóa (47,1%), chán ăn (30,9%). Hầu hết các triệu chứng gặp ở nhóm UTBMTBG đều cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Mệt mỏi là triệu chứng cơ năng không đặc hiệu phụ thuộc cảm giác chủ quan của bệnh nhân và giai đoạn bệnh. Đau HSP là triệu chứng cơ năng tương đối đặc hiệu và thường gặp nhất của UTBMTBG. Tác giả Đào Văn Long (2007) ghi nhận 73,7% bệnh nhân UTBMTBG có đau HSP. Tác giả Thái Doãn Kỳ (2015) khi khảo sát bệnh nhân UTBMTBG ghi nhận tỉ lệ đau HSP là 79%. Ngoài mệt mỏi và đau HSP, nhóm nghiên cứu ghi nhận các triệu chứng sút cân, rối loạn tiêu hóa, chán ăn với tỉ lệ ít gặp hơn, tương đồng một số nghiên cứu trong nước như Dương Minh Thắng (2007), Thái Thị Phương Liên (2011). Tuy nhiên đây là những triệu chứng không điển hình có thể gặp trong nhiều bệnh cảnh khác nhau.

Các triệu chứng thực thể: Theo y văn, gan to là triệu chứng thường gặp của UTBMTBG, có khi gan to gồ lên dưới HSP nhưng cũng có trường hợp chỉ có gan trái to. Triệu chứng gan to ở thời điểm được chẩn đoán gặp ở gần 90% các bệnh nhân UTBMTBG châu Phi và châu Á, so với 50-75% ở châu Mỹ và châu Âu. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 55,9% có gan to dưới HSP. Các triệu chứng

khác ít gặp hơn bao gồm THBH (17,6%), vàng da vàng niêm mạc (11,8%), phù chân (13,2%).

4.2.2. Đặc điểm Enzym gan: Trên lâm sàng, men AST và ALT được sử dụng để đánh giá mức độ hoại tử nhu mô gan và theo dõi tiến triển bệnh gan. Nghiên cứu của Trần Văn Huy (2003) ghi nhận bệnh nhân UTBMTBG có giá trị trung bình của AST = 102 ± 43 U/L và ALT = 79 ± 32 U/L. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của AST = $84,76 \pm 41,61$ U/L và ALT = $69,56 \pm 54,61$ U/L. Nhóm nghiên cứu có tỉ lệ tăng men gan ≥ 2 giá trị trên bình thường (GTBT) cũng như giá trị trung bình của men gan đều cao hơn so với nhóm chứng. Điều này chứng tỏ sự tổn thương gan của nhóm nghiên cứu nhiều hơn nhóm chứng.

4.2.3 Chỉ số APRI và giá trị tiêu cầu:

Cơ chế gây UTBMTBG của HCV chủ yếu là cơ chế gián tiếp thông qua xơ gan. Sinh thiết gan được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán mức độ xơ gan. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, các mảnh sinh thiết được lấy trực tiếp ở khối u chứ không phải ở nhu mô gan quanh u nên khả năng đánh giá chính xác mức độ xơ gan còn hạn chế. Do vậy, chúng tôi tiến hành so sánh chỉ số APRI giữa hai nhóm để đánh giá mức độ xơ gan của hai nhóm. Kết quả cho thấy có tới 51,5% nhóm nghiên cứu có APRI > 2 (tương đương xơ gan F4), sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng. Trị số trung bình của trị số APRI của nhóm nghiên cứu cũng cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa. Điều này chứng tỏ đa phần nhóm nghiên cứu phát triển UTBMTBG trên nền xơ gan.

Để củng cố thêm kết quả này, chúng tôi tiến hành so sánh giá trị tiêu cầu của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Kết quả cho thấy có tới 33,8% nhóm nghiên cứu có TC < 100 G/L và 51,5% có TC < 150 G/L. Sự khác biệt về tỉ lệ giảm tiêu cầu giữa hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng cho thấy đa phần nhóm nghiên cứu có tình trạng xơ gan. Sờ dĩ có hiện tượng giảm tiêu cầu theo chúng tôi là do phần lớn các bệnh nhân UTBMTBG do nhiễm HBV hoặc HCV đều phát triển trên nền xơ gan. Tiêu cầu thường giảm trong các trường hợp xơ gan, nhưng cơ chế nền chưa được hiểu rõ. Kajihara và cộng sự cho rằng chứng giảm tiêu cầu trong trường hợp này có nhiều yếu tố góp phần, trong đó có sự gia tăng tốc độ thay thế tiêu cầu và sự sinh tiêu cầu bị tổn thương. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mihai Olariu

năm 2010 nhận thấy phần lớn bệnh nhân nhiễm HCV một thời gian dài đều có giảm TC do HCV ức chế tủy xương và giảm sản xuất thrombopoietin của gan.

4.2.4. Đặc điểm xét nghiệm AFP: AFP là một chất chỉ điểm ung thư rất thường được sử dụng. Theo một số tác giả UTBMTBG loại biệt hóa cao, giai đoạn sớm thường không tăng AFP và mức tăng AFP có liên quan tới kích thước khối u. Nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long năm 2007 tại BV Bạch Mai ghi nhận 32,5% bệnh nhân UTBMTBG có AFP ở mức bình thường. Tương tự, tác giả Lê Văn Thành (2010) và tác giả Thái Doãn Kỳ (2015) cùng ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân UTBMTBG có AFP < 20ng/mL lần lượt là 31,8% và 43,8%. Ở nghiên cứu của chúng tôi phần lớn bệnh nhân có kích thước khối u < 5cm, độ biệt hóa trung bình. Khi khảo sát giá trị AFP của nhóm nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có tới 55,9% có AFP < 20ng/mL. Điều này cho thấy tầm quan trọng của siêu âm bụng trong việc kết hợp AFP để tầm soát UTBMTBG.

4.2.5. Đặc điểm khối u trên siêu âm: Nhóm nghiên cứu ghi nhận vị trí tổn thương chủ yếu ở gan phải, đa số 1 u và u nhỏ < 5cm. Hình ảnh siêu âm gan cho thấy phần lớn kích thước gan bình thường, bờ gan còn đều, chưa có huyết khối tĩnh mạch cửa, nhưng có tới 88,2% cấu trúc gan có độ phân âm kém chứng tỏ sự phát triển của UTBMTBG trên nền gan xơ. Điều này cũng phù hợp với ghi nhận của một số tác giả trong và ngoài nước.

4.2.6. Đặc điểm tải lượng HCV-RNA: Cho tới nay các nhà khoa học vẫn chưa xác định chính xác cơ chế HCV phá hủy tế bào gan. Vi rút nhân lên ở mức độ cao không phải là nguyên nhân trực tiếp gây tổn thương tế bào gan do tải lượng vi rút cao cũng được ghi nhận ở những người có tổn thương gan ở mức tối thiểu hoặc không có tổn thương gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy 72,1% nhóm UTBMTBG có tải lượng vi rút ở mức thấp trong khi đa phần nhóm chứng lại có tải lượng vi rút ở mức cao. Điều này cho thấy ngoài tải lượng HCV thì kiểu gen HCV cũng đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành và phát triển UTBMTBG.

4.2.7. Đặc điểm kiểu gen HCV: Hiện tại các nhà khoa học đã xác định 6 kiểu gen HCV trên toàn cầu và thống nhất đánh số thứ tự từ 1 đến 6. Theo nhiều nghiên cứu về kiểu gen HCV trên bệnh nhân viêm gan C mạn tại Việt Nam thì đa phần là kiểu gen 6 rồi tới kiểu gen 1

và kiểu gen 2. Kiểu gen 3 gần như chưa được công bố ở hầu hết các nghiên cứu về kiểu gen HCV tại Việt Nam, chỉ ghi nhận khi khảo sát một số đối tượng đặc biệt như nghiện hút ma túy, người nước ngoài. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở nhóm chứng chủ yếu là kiểu gen 6 (57,2%) còn ở nhóm UTBMTBG đa phân là kiểu gen 1 (48,5%). Tỷ lệ kiểu gen 1 ở nhóm UTBMTBG cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa (48,5% so với 22,2%; $p = 0,034$).

Phân tích sâu hơn trên nhóm UTBMTBG chúng tôi ghi nhận có 4 kiểu gen thường gặp là 1b, 6e, 6a và 1a, trong đó kiểu gen 1b chiếm tới 36,8%. Tiến hành so sánh với nhóm chứng chúng tôi ghi nhận kiểu gen 1b của nhóm UTBMTBG (36,8%) cao hơn hẳn so với nhóm chứng (14,3%). Sau khi phân tích đa biến (đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới) cho thấy nguy cơ bị UTBMTBG của nhóm HCV-1b cao gấp 4,92 lần so với nhóm không phải 1b. Tại Nhật, Ishiguro và cộng sự (2011) sau khi tiến hành theo dõi 20.797 bệnh nhân nhiễm HCV trong 11,8 năm đã đưa ra kết luận về nguy cơ UTBMTBG ở bệnh nhân mang kiểu gen 1 cao gấp 3,86 lần so với kiểu gen 2 (95% CI: 1,73 - 8,62). Tại Ý, tác giả Bruno S (2007) ghi nhận nhiễm HCV kiểu gen 1b liên quan độc lập với nguy cơ phát triển thành UTBMTBG (OR = 3,02). Tác giả Lee MH (2014) tại Đài Loan cũng ghi nhận nguy cơ mắc UTBMTBG của nhóm kiểu gen 1b cao gấp 1,43 lần so với nhóm kiểu gen khác. Sau khi tiến hành phân tích gộp 21 nghiên cứu về kiểu gen của HCV trên bệnh nhân UTBMTBG tác giả Raimondi S (2009) cũng đưa ra kết luận bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1B có nguy cơ phát triển UTBMTBG cao gấp đôi so với nhiễm các kiểu gen khác (RR = 1,78, 95% CI: 1,36-2,32).

4.3. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với kiểu gen

4.3.1. Triệu chứng lâm sàng và kiểu gen: Nhóm nghiên cứu không ghi nhận có mối liên quan giữa các triệu chứng cơ năng và thực thể với kiểu gen HCV.

4.3.2. Mối liên quan giữa kiểu gen HCV với một số xét nghiệm đánh giá chức năng gan:

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm UTBMTBG kiểu gen 1b có tỉ lệ AST ≥ 2 GTBT, trung bình AST và trung bình bilirubin đều cao hơn nhóm kiểu gen còn lại gợi ý tổn thương gan của nhóm 1b nhiều hơn các nhóm khác.

Tương tự như vậy, khi khảo sát giá trị APRI và trị số tiêu cầu chúng tôi ghi nhận nhóm 1b có tỉ lệ APRI > 2 (tương đương xơ gan F4) cao hơn so với các nhóm kiểu gen khác. Nhóm UTBMTBG kiểu gen 1b cũng có trị số trung bình tiêu cầu thấp so với nhóm còn lại. Tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê nhưng cũng phần nào gợi ý tình trạng xơ gan của nhóm 1b nhiều hơn so với các nhóm kiểu gen khác.

4.3.3. *Mối liên quan giữa kiểu gen HCV với tải lượng HCV-RNA:*

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu ghi nhận vai trò của HCV kiểu gen 1b tới sự tiến triển thành UTBMTBG. Tác giả Lee MH (2014) ghi nhận nhóm UTBMTBG người Đài Loan kiểu gen HCV 1b có tải lượng HCV cao, nhiều hơn các nhóm kiểu gen khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi tiến hành khảo sát tải lượng HCV-RNA chúng tôi nhận thấy ở nhóm UTBMTBG có tải lượng HCV-RNA cao, đa phần là của nhóm kiểu gen 1b.

4.3.4. *Mối liên quan giữa kiểu gen HCV và mức độ biệt hóa*

Hình ảnh giải phẫu bệnh cho thấy các bệnh nhân nhiễm kiểu gen 1b có xu hướng mắc UTBMTBG biệt hóa kém cao hơn so với nhiễm các kiểu gen còn lại tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa ($p = 0,05$).

Tóm lại qua các phân tích trên chúng tôi nhận thấy các bệnh nhân UTBMTBG nhiễm HCV kiểu gen 1b có khả năng tiến triển thành ung thư gan cao hơn các nhóm còn lại. Khi đã phát triển thành UTBMTBG thì bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1b cũng tổn thương gan nhiều hơn, khối u có độ ác tính cao hơn so với các nhóm còn lại. Điều này gợi ý các bác sĩ lâm sàng vẫn cần xác định kiểu gen HCV trước điều trị viêm gan do vi rút C, mặc dù với sự tiến bộ của y học đã có những loại thuốc điều trị được HCV với tất cả các kiểu gen khác nhau. Ngoài ra bệnh nhân nhiễm vi rút HCV kiểu gen 1b khi đã bị ung thư gan thì dù khối u nhỏ cũng cần theo dõi sát hơn, tầm soát di căn do khả năng ác tính cao của vi rút HCV kiểu gen 1b so với các kiểu gen khác.

Ưu điểm, hạn chế của nghiên cứu

Ưu điểm: Nghiên cứu cho thấy bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1b có nguy cơ bị UTBMTBG cao hơn so với các kiểu gen khác, xu hướng mắc nhiều hơn thể biệt hóa kém.

Hạn chế: Mẫu nghiên cứu với số lượng chưa đủ lớn, đa số bệnh nhân có khối u nhỏ, chức năng gan còn tốt do đó cần có nghiên cứu

với qui mô rộng hơn và lớn hơn để đưa ra những kết luận khách quan có tính thuyết phục hơn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kiểu gen vi rút viêm gan C ở 68 bệnh nhân UTBMTBG điều trị tại khoa U gan bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ: 10/2012 đến 12/2015 và 63 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan C mạn tính, không có khối bất thường ở gan, điều trị tại khoa Viêm gan bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ 10/2012 đến 12/2015 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định kiểu gen của vi rút viêm gan C ở bệnh nhân UTBMTBG

- Tuổi hay gặp > 60 tuổi chiếm 61,8%, trung bình $64,81 \pm 8,82$ tuổi, 81,9% là nam; tỷ lệ nam/ nữ = 4,24. Nhóm bệnh nhân bị UTBMTBG có tuổi trung bình cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$).

- Lâm sàng: triệu chứng hay gặp bao gồm mệt mỏi (72,1%), đau HSP (70,6%), sút cân (48,5%), rối loạn tiêu hóa (47,1%), chán ăn (30,9%), gan to mập mé HSP (55,9%). Hầu hết các triệu chứng gặp ở nhóm UTBMTBG đều cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

- Mô tả đặc điểm cận lâm sàng

+ Enzym gan: 29,4% bệnh nhân có $ALT \geq 2$ lần GTBT; 48,5% có $AST \geq 2$ lần GTBT chứng tỏ tổn thương gan nhiều hơn nhóm chứng.

+ Chỉ số APRI đánh giá mức độ xơ hóa gan: 51,5% bệnh nhân nhóm nghiên cứu có chỉ số APRI > 2 cho thấy đa phần nhóm nghiên cứu phát triển UTBMTBG trên nền gan xơ, cao hơn 14,3% ở nhóm chứng, sự khác biệt là có ý nghĩa ($p < 0,001$).

+ Xét nghiệm huyết học: 51,5% bệnh nhân có giảm tiểu cầu (< 150 G/l) và 76,5% bệnh nhân có thời gian PT ≥ 13 giây. Tỷ lệ cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$) chứng tỏ sự suy giảm chức năng gan của nhóm UTBMTBG.

+ Xét nghiệm AFP: 44,1% bệnh nhân có tăng AFP, tỷ lệ cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$).

- Đặc điểm hình ảnh siêu âm: 88,2% khối u ở thùy phải, 97% có 1 khối u, 88,2% khối u ≤ 5 cm; Kích thước trung bình $3,41 \pm 2,06$ cm.

- Đặc điểm mô bệnh học: 63,2% biệt hóa trung bình; số biệt hóa cao chiếm 29,4%.

- Đặc điểm tải lượng HCV: 72,1% bệnh nhân có tải lượng HCV – RNA < 400000 UI/ml, tỷ lệ cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$).

- Đặc điểm kiểu gene: 36,8% bệnh nhân UTBMTBG có kiểu gene 1b cao hơn ở nhóm chứng là 14,3% ($p=0,008$) sau khi đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới. Nguy cơ bị UTBMTBG ở bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gene 1b cao gấp 4,92 lần so với bệnh nhân nhiễm HCV không phải 1b ($p = 0,008$; OR = 4,92, 95% CI: 1,52 – 15,96).

2. Đánh giá mối liên quan giữa kiểu gene của vi rút viêm gan C với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân UTBMTBG

- 72% bệnh nhân có kiểu gene 1b tăng AST ≥ 2 GTBT, trong khi tỷ lệ này ở nhóm không phải kiểu gene 1b là 34,9%. Sự khác biệt là có ý nghĩa ($p = 0,003$).

- 44% bệnh nhân UTBMTBG nhiễm HCV kiểu gene 1b có tải lượng vi rút ≥ 400000 UI/ml, trong khi ở nhóm không phải kiểu gene 1b chỉ có 18,6%. Sự khác biệt là có ý nghĩa với $p=0,024$.

- Các bệnh nhân nhiễm kiểu gene 1b có xu hướng mắc UTBMTBG biệt hóa kém cao hơn so với nhiễm các kiểu gene còn lại, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa ($p=0,05$).

- Không có sự liên quan giữa HCV kiểu gene 1b với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác.

KIẾN NGHỊ**1. Đối với nghiên cứu**

Cần mở rộng phạm vi và số lượng nghiên cứu về UTBMTBG để đưa ra những nhận xét chi tiết hơn.

2. Đối với cơ sở điều trị

Đưa xét nghiệm kiểu gen HCV vào thường quy trước điều trị viêm gan C, đặc biệt các trường hợp đã phát hiện HCV kiểu gen 1b cần theo dõi điều trị tích cực, theo dõi sát, phát hiện sớm biến chứng UTBMTBG. Nếu bệnh nhân nhiễm HCV kiểu gen 1b đã tiến triển thành UTBMTBG, cần điều trị triệt để, tầm soát di căn ngay cả khi khối u còn nhỏ

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Nguyễn Thị Thanh Thủy, Mai Hồng Bằng (2017), “Mối liên quan giữa kiểu gen virút viêm gan C 1b với một số xét nghiệm sinh hóa máu ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan”, Tạp chí Y dược lâm sàng 108, (12), tr. 186-191.
2. Nguyễn Thị Thanh Thủy, Nguyễn Thanh Xuân, Cao Minh Nga (2017), “Nghiên cứu tải lượng kiểu và kiểu gen virút viêm gan C ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan”, Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108, (12), tr. 205-210.