

Đặc điểm kiểu gen của vi rút viêm gan C ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và một số yếu tố liên quan

Genotypic characteristics of hepatitis c virus in patients with hepatocellular carcinoma and associated factors

NGUYỄN HẢI HÀ, HOÀNG NGHĨA QUỐC, ĐÌNH TRƯỜNG GIANG, NGUYỄN VĂN MẠNH
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Abstract

Objective: To describe the genotypic characteristics of Hepatitis C Virus (HCV) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and to evaluate several associated factors. **Subject and method:** A cross-sectional comparative study was conducted on 54 patients diagnosed with HCC by histopathology and 52 patients diagnosed with chronic hepatitis C without hepatic masses, from January 2021 to January 2024. **Result:** Most patients were over 60 years old (70.4%) and predominantly male (81.5%), significantly higher than the control group ($p < 0.001$). Common symptoms included fatigue (77.8%), right upper quadrant pain (66.7%), anorexia (51.9%), and hepatomegaly (81.5%), with statistically significant differences compared to the control group. The most prevalent HCV genotype was genotype 1 (48.1%), followed by genotype 6 (37.0%) and genotype 2 (14.8%), with subtype 1b being dominant. No statistically significant differences in clinical or epidemiological characteristics were found among HCV genotype groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** HCV genotype 1, advanced age, and male sex may be important factors associated with clinical manifestations and the risk of liver disease progression in patients with chronic HCV infection.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Hepatitis C virus, Genotype.

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm kiểu gen của vi rút viêm gan C ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và đánh giá một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh có nhóm chứng thực hiện trên 54 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG bằng giải phẫu bệnh và 52 bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan C mạn tính, không có khối bất thường ở gan trong khoảng thời gian từ 1/2021 đến 1/2024. **Kết quả:** Đa số bệnh nhân trên 60 tuổi (70,4%) và nam giới chiếm ưu thế (81,5%), cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Các triệu chứng thường gặp gồm mệt mỏi (77,8%), đau hạ sườn phải (66,7%), chán ăn (51,9%), gan to (81,5%), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Kiểu gen HCV phổ biến nhất là kiểu gen 1 (48,1%), tiếp theo là kiểu gen 6 (37,0%) và kiểu gen 2 (14,8%), trong đó phân nhóm 1b chiếm ưu thế. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm lâm sàng và dịch tễ giữa các nhóm kiểu gen ($p > 0,05$). **Kết luận:** Kiểu gen HCV-1, tuổi cao và giới nam có thể là những yếu tố quan trọng liên quan đến biểu hiện lâm sàng và nguy cơ tiến triển bệnh gan ở bệnh nhân nhiễm HCV mạn tính.

Ngày nhận bài: 04/01/2025, ngày chấp nhận đăng: 14/3/2025

Người phản hồi: manhnguyenqy@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, vi rút viêm gan C, kiểu gen

I. Đặt vấn đề

Viêm gan vi rút C (HCV) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh gan mạn tính, xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) trên toàn cầu. Việc xác định kiểu gen của HCV không chỉ có ý nghĩa trong việc hiểu rõ dịch tễ học, lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu mà còn giúp đánh giá nguy cơ tiến triển đến HCC. Các kiểu gen HCV khác nhau mang những đặc điểm sinh học riêng, ảnh hưởng đến mức độ tổn thương gan, tải lượng vi rút cũng như khả năng đáp ứng điều trị kháng vi rút [1], [2]. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã ghi nhận rằng HCV mạn tính có thể dẫn đến xơ gan ở khoảng 20% bệnh nhân, trong đó tỷ lệ tiến triển thành HCC hàng năm có thể lên tới 4–5% [3]. Quá trình chuyển tiếp từ viêm gan mạn tính sang HCC là kết quả của nhiều cơ chế phức tạp, bao gồm stress oxy hóa, kháng insulin, xơ hóa và viêm mạn tính do HCV gây ra, trong đó kiểu gen vi rút đóng vai trò quan trọng [4]. Đặc biệt, sự phân bố khác nhau của các kiểu gen HCV giữa các vùng địa lý cũng gợi mở các đặc điểm dịch tễ học và chiến lược can thiệp phù hợp với từng khu vực [5]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu bước đầu đã ghi nhận kiểu gen 1b là kiểu gen chiếm ưu thế ở bệnh nhân HCC và có liên quan đến các chỉ số sinh hóa như ALT, AST, bilirubin và AFP. Đồng thời, kiểu gen này cũng thường có tải lượng vi rút cao hơn, từ đó góp phần làm tăng mức độ tổn thương gan và nguy cơ tiến triển đến HCC. Tuy nhiên, dữ liệu trong nước về đặc điểm phân bố kiểu gen HCV ở bệnh nhân HCC vẫn còn hạn chế. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đặc điểm kiểu gen của vi rút viêm gan C ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và một số yếu tố liên quan” nhằm mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm kiểu gen của vi rút viêm gan C ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan và (2) Phân tích mối liên quan với kiểu gen của virus viêm gan C ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

II. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nhóm bệnh: 54 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG bằng giải phẫu bệnh, điều trị tại khoa U gan trong khoảng thời gian từ 01/2021 đến 1/2024.

Nhóm chứng: 52 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 tháng 1 năm 2021 đến tháng 1 năm 2024.

Nhóm bệnh:

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG lần đầu bằng giải phẫu bệnh, có Anti HCV (+) và HBsAg (-), được xác định kiểu gen HCV.
- BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- 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.
- BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng:

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.

Tiêu chuẩn loại trừ

- 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

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

Cỡ mẫu: Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện cho cả 2 nhóm, nhóm nghiên cứu 54 bệnh nhân UTBMTBG và nhóm chứng 52 bệnh nhân viêm gan C mạn, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm tuổi, giới, chỉ tiêu lâm sàng (triệu chứng cơ năng, thực thể).

- Đặc điểm kiểu gen HCV ở nhóm bệnh và nhóm chứng

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

Xử lý số liệu:

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định lượng được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Các biến định tính được thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm. Kiểm định T-test được sử dụng để tìm sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình $p < 0,05$ được xác định là có ý nghĩa thống kê. Tiến hành phân tích hồi quy phân tích hồi quy đa biến logistic đánh giá mối liên quan.

III. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n=54)		Nhóm chứng (n=52)		p
	SL	Tỷ lệ (%)	SL	Tỷ lệ (%)	
Nhóm tuổi					
≤ 40 tuổi	0	0,0	6	11,5	
41 - 60 tuổi	16	29,6	25	48,1	
> 60 tuổi	38	70,4	21	40,4	<0,001
Tuổi TB ± SD	64,5 ± 8,1		52,2 ± 9,3		<0,001
Giới tính					
Nam	44	81,5	28	53,8	<0,001
Nữ	10	18,5	24	46,2	

Nhận xét: Trong nhóm bệnh, bệnh nhân chủ yếu ở độ tuổi trên 60 (70,4%), trong khi nhóm chứng có tỷ lệ lớn hơn ở nhóm tuổi 41-60 (48,1%). Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $64,5 \pm 8,1$, cao hơn so với nhóm chứng là $52,2 \pm 9,3$. Về giới tính, nhóm bệnh có tỷ lệ nam giới chiếm 81,5%, cao hơn so với nhóm chứng (53,8%). Sự khác biệt về phân bố độ tuổi và giới tính giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 2. Một số triệu chứng cơ năng và triệu chứng thực thể của bệnh nhân

Triệu chứng	Nhóm bệnh (n=54)		Nhóm chứng (n=52)		p
	SL	Tỷ lệ (%)	SL	Tỷ lệ (%)	
Triệu chứng cơ năng					
Mệt mỏi	42	77,8	27	51,9	0,002
Đau hạ sườn phải	36	66,7	14	26,9	<0,001
Sút cân	30	55,6	12	23,1	<0,001
Rối loạn tiêu hóa	12	22,2	8	15,4	0,35

Triệu chứng	Nhóm bệnh (n=54)		Nhóm chứng (n=52)		p
	SL	Tỷ lệ (%)	SL	Tỷ lệ (%)	
Chán ăn	28	51,9	10	19,2	<0,001
Triệu chứng thực thể					
Gan dưới bờ sườn phải	44	81,5	14	26,9	<0,001
Vàng da	8	14,8	3	5,8	0,13
Tuần hoàn bàng hệ	10	18,5	0	0,0	0,003
Phù chân	12	22,2	2	3,8	0,005

Nhận xét: Ở nhóm bệnh, các triệu chứng cơ năng nổi bật gồm mệt mỏi (77,8%), đau hạ sườn phải (66,7%) và chán ăn (51,9%), đều cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng, đặc biệt đau hạ sườn phải có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Về triệu chứng thực thể, gan to dưới bờ sườn phải gặp nhiều ở nhóm bệnh (81,5% so với 26,9%), kèm theo tuần hoàn bàng hệ và phù chân với tỷ lệ cao hơn nhóm chứng, các khác biệt đều có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Đặc điểm kiểu gen HCV

Kiểu gen HCV	Nhóm bệnh (n = 54)		Nhóm chứng (n = 52)		p*
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
Kiểu gen 1	25	46,3	10	19,2	0,031
Kiểu gen 2	7	13,0	11	21,2	
Kiểu gen 6	22	40,7	31	59,6	
<i>Tổng</i>	<i>54</i>	<i>100,0</i>	<i>52</i>	<i>100,0</i>	

Ghi chú: p đã hiệu chỉnh theo tuổi và giới.

Nhận xét: Trong nhóm bệnh, kiểu gen 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%), tiếp đến là kiểu gen 6 (40,7%) và thấp nhất là kiểu gen 2 (13,0%). Ngược lại, ở nhóm chứng, kiểu gen 6 chiếm ưu thế (59,6%), trong khi kiểu gen 1 chỉ chiếm 19,2%. Sự khác biệt phân bố kiểu gen HCV giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Bảng 4. Xét nghiệm kiểu gen HCV của bệnh nhân UTBMTBG (n= 54)

Kiểu gen HCV		Số lượng (n = 54)	Tỷ lệ %
Kiểu gen 1	1a	6	11,1
	1b	20	37,0
	<i>Cộng</i>	<i>26</i>	<i>48,1</i>
Kiểu gen 2	2a	3	5,6
	2j	2	3,7
	2m	3	5,6
	<i>Cộng</i>	<i>8</i>	<i>14,9</i>
Kiểu gen 6	6a	7	13,0
	6b	1	1,9
	6c	8	14,8

Kiểu gen HCV		Số lượng (n = 54)	Tỷ lệ %
	6l	2	3,7
	6s	1	1,9
	6u	1	1,9
	Cộng	20	37,0
Tổng cộng		54	100,0

Nhận xét: Trong nhóm bệnh (n=54), kiểu gen 1 của HCV chiếm ưu thế với tỷ lệ 48,1%, trong đó phân nhóm 1b (37,0%) cao hơn rõ rệt so với 1a (11,1%). Kiểu gen 6 đứng thứ hai với 37,0%, chủ yếu do các phân nhóm 6c (14,8%) và 6a (13,0%), trong khi các phân nhóm 6l, 6b, 6s và 6u đóng góp tỷ lệ nhỏ (1,9-3,7%). Kiểu gen 2 ít gặp nhất (14,8%), phân bố tương đối đồng đều giữa 2a, 2m (5,6% mỗi loại) và 2j (3,7%).

Bảng 5. Phân tích mối liên quan giữa kiểu gen HCV và đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân (n = 54)

Đặc điểm	Kiểu gen 1 (n=26)		Kiểu gen 2 (n=8)		Kiểu gen 6 (n=20)		p
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	
Đặc điểm chung							
Tuổi ≤ 40	0	0,0	0	0,0	0	0,0	—
Tuổi 41-60	8	30,8	2	25,0	6	30,0	> 0,05
Tuổi > 60	18	69,2	6	75,0	14	70,0	> 0,05
Nam	21	80,8	7	87,5	16	80,0	> 0,05
Nữ	5	19,2	1	12,5	4	20,0	> 0,05
Triệu chứng cơ năng							
Mệt mỏi	20	76,9	6	75,0	16	80,0	> 0,05
Đau hạ sườn phải	17	65,4	5	62,5	13	65,0	> 0,05
Sút cân	14	53,8	4	50,0	11	55,0	> 0,05
Chán ăn	14	53,8	4	50,0	10	50,0	> 0,05
Triệu chứng thực thể							
Gan dưới bờ sườn phải	21	80,8	7	87,5	16	80,0	> 0,05
Tuần hoàn bàng hệ	5	19,2	2	25,0	4	20,0	> 0,05
Phù chân	6	23,1	2	25,0	4	20,0	> 0,05

Nhận xét: Các đặc điểm chung (tuổi, giới) và đặc điểm lâm sàng (triệu chứng cơ năng và thực thể) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kiểu gen HCV ($p>0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân nam giới chiếm ưu thế ở cả ba nhóm. Các triệu chứng thường gặp gồm mệt mỏi, đau hạ sườn phải, gan to dưới bờ sườn, phù chân và tuần

hoàn bàng hệ, xuất hiện tương đối đồng đều giữa các kiểu gen.

IV. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, về đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng quan sát được ở hai nhóm bệnh và nhóm chứng cho thấy những xu hướng

đáng chú ý về tỷ lệ hiện mắc và triệu chứng lâm sàng của nhiễm viêm gan vi rút C (HCV) mạn tính. Một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân thuộc nhóm trên 60 tuổi (70,4%), trong khi nhóm chứng có tỷ lệ cao hơn (48,1%) ở độ tuổi 41-60. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $64,5 \pm 8,1$, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($52,2 \pm 9,3$). Xu hướng này phù hợp với các nghiên cứu trước đó, cho thấy gánh nặng của HCV có xu hướng tăng theo tuổi, đặc biệt khi xơ gan và các biến chứng xuất hiện, nhấn mạnh vai trò của việc sàng lọc có trọng điểm ở nhóm dân số lớn tuổi [6].

Về phân bố giới tính, có sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm. Nam giới chiếm 81,5% trong nhóm bệnh, so với 53,8% ở nhóm chứng, gợi ý rằng HCV mạn tính có thể ảnh hưởng không tương xứng đến nam giới lớn tuổi. Nhiều nghiên cứu khác cũng xác nhận điều này, cho thấy sự khác biệt giới có thể ảnh hưởng đến tiến triển bệnh và đáp ứng điều trị, trong đó nam giới thường có tỷ lệ bệnh gan và các biến chứng liên quan cao hơn do yếu tố lối sống và sinh học đặc thù [7].

Các triệu chứng lâm sàng nổi bật ở nhóm bệnh gồm mệt mỏi (77,8%), đau hạ sườn phải (66,7%) và chán ăn (51,9%). Đặc biệt, đau hạ sườn phải có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), phù hợp với các tài liệu trước đây cho thấy đây là biểu hiện phổ biến ở bệnh nhân HCV [8]. Ngoài ra, các dấu hiệu thực thể như gan to được ghi nhận ở 81,5% bệnh nhân, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (26,9%). Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khám lâm sàng kỹ lưỡng nhằm phát hiện biểu hiện của HCV mạn, vốn có thể bị bỏ sót ở những trường hợp không có triệu chứng.

Xét về phân bố kiểu gen HCV, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu gen 1 chiếm ưu thế ở nhóm bệnh (46,3%), trong khi kiểu gen 6 chiếm ưu thế ở nhóm chứng (59,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cụ thể, trong nhóm bệnh, phân nhóm 1b (37,0%) phổ biến hơn rõ rệt

so với 1a (11,1%), điều này phản ánh tính đa dạng kiểu gen có liên quan đến đáp ứng điều trị và tiến triển bệnh. Mặc dù một số nghiên cứu cho thấy sự khác biệt kiểu gen có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, nhưng đặc điểm chung như nam giới chiếm ưu thế và các triệu chứng như mệt mỏi, gan to vẫn phân bố đồng đều giữa các kiểu gen [9].

V. Kết luận

Kết quả nghiên cứu bước đầu gợi ý vai trò của các yếu tố sinh học và lâm sàng trong cơ chế bệnh sinh và tiến triển của viêm gan C mạn tính. Các nghiên cứu trong tương lai cần mở rộng đánh giá các yếu tố liên quan khác như đáp ứng điều trị, biến chứng gan và chỉ dấu sinh học. Việc hiểu rõ hơn mối liên quan giữa kiểu gen HCV, biểu hiện lâm sàng và tiến triển bệnh sẽ góp phần định hướng chiến lược chẩn đoán, theo dõi và can thiệp phù hợp cho nhóm bệnh nhân này.

Tài liệu tham khảo

1. Ali S., Ahmad A., Khan R.S. et al (2014). Genotyping of HCV RNA Reveals That 3a Is the Most Prevalent Genotype in Mardan, Pakistan. *Advances in Virology*, 2014(1), 606201.
2. Derbala M., Amer A. (2009). Hepatocellular carcinoma in Hepatitis C genotype 4 after viral clearance and in absence of cirrhosis: two case reports. *Cases Journal*, 2(1), 1-4.
3. Li H.-C., Lo S.-Y. (2015). Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World Journal of Hepatology*, 7(10), 1377-1389.
4. Jahan S., Ashfaq U.A., Qasim M. et al (2012). Hepatitis C virus to hepatocellular carcinoma. *Infectious Agents and Cancer*, 7(1), 2.
5. Suhail M., Sohrab S.S., Kamal M.A. et al (2022). Role of hepatitis c virus in hepatocellular carcinoma and neurological disorders: an overview. *Front Oncol*, 12.
6. Yehia B.R., Schranz A.J., Umscheid C.A. et al (2014). The Treatment Cascade for Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 9(7), e101554.
7. Benjamin J. Morasco Ph.D., Marilyn Huckans Ph.D., Jennifer M. Loftis Ph.D. et. al (2010). Predictors of pain intensity and pain functioning in patients with the hepatitis C virus - ScienceDirect. *General Hospital Psychiatry*. 32(4). 413-418.
 8. Rosa K., Fu M., Gilles L. et al (2014). Validation of the Fatigue Severity Scale in chronic hepatitis C. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12(1), 90.
 9. Chao-Hung Hung; Chien-Hung Chen; Chuan-Mo Lee; Tsung-Hui Hu; Sheng-Nan Lu; Jing-Houng Wang; Chao-Min Huang. (2013). Role of Viral Genotypes and Hepatitis B Viral Mutants in the Risk of Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis B and C Dual Infection *Intervirology* (2013) 56 (5): 316-324.