

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA NLR, PLR TRONG TIÊN LƯỢNG
ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN
VỚI PHƯƠNG PHÁP TACE

Hồ Thị Thanh Dung^{1*}, Nghiêm Thị Minh Châu¹, Hà Văn Trí¹
Nguyễn Châu Phong¹, Đặng Quang Vinh¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu vai trò của NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio: Tỷ số bạch cầu trung tính trên lympho) và PLR (Platelet to lymphocyte ratio: Tỷ số tiểu cầu trên lympho) trong đánh giá đáp ứng điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular Carcinoma - HCC) với phương pháp TACE (Transarterial Chemoembolization). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 157 bệnh nhân (BN) HCC giai đoạn trung gian điều trị với phương pháp TACE từ tháng 01/2017 - 8/2023 tại Bệnh viện Quân y 103. **Kết quả:** Ngưỡng giá trị tối ưu của NLR, PLR để phân biệt đáp ứng và không đáp ứng điều trị: NLR = 2,375 và PLR = 93,37. Nhóm BN có NLR \geq 2,375 có đáp ứng điều trị kém hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có NLR $<$ 2,375 với $p < 0,0001$. Nhóm BN có PLR \geq 93,37 đáp ứng điều trị kém hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có PLR $<$ 93,37 với $p < 0,0001$. **Kết luận:** Chỉ số NLR, PLR trước điều trị có thể tiên lượng đáp ứng điều trị HCC với phương pháp TACE.

Từ khóa: NLR, PLR; Ung thư gan.

STUDY ON THE VALUE OF NLR AND PLR INDEXES
IN PREDICTING TREATMENT RESPONSE IN HEPATOCELLULAR
CARCINOMA PATIENTS WITH TACE THERAPY

Abstract

Objectives: To study the role of NLR (Neutrophil to lymphocyte ratio) and PLR (Platelet to lymphocyte ratio) in assessing the response to TACE therapy in

¹Khoa Hóa trị, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103

*Tác giả liên hệ: Hồ Thị Thanh Dung (thanhdung180695@gmail.com)

Ngày nhận bài: 04/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 25/01/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i2.660>

HCC patients. **Methods:** A descriptive study on 157 patients with intermediate-stage HCC undergoing TACE therapy at Military Hospital 103 from January 2017 to August 2023. **Results:** The optimal threshold values of NLR and PLR to distinguish response and non-response in the study group were $NLR = 2.375$ and $PLR = 93.37$. Patients with $NLR \geq 2.375$ had a worse treatment response than those with $NLR < 2.375$, with $p < 0.0001$. Patients with $PLR \geq 93.37$ had a worse treatment response significantly than those with $PLR < 93.37$, with $p < 0.0001$. **Conclusion:** Pretreatment NLR and PLR indexes can predict response to TACE therapy in HCC patients.

Keywords: NLR, PLR index; Hepatocellular carcinoma.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan là ung thư có tỷ lệ mới mắc hàng đầu tại Việt Nam và là nguyên nhân gây tử vong phổ biến. Theo GLOBOCAN 2020, HCC được ghi nhận là ung thư đứng thứ 7 về số ca mắc mới và đứng thứ 3 về tỷ lệ tử vong. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng tiên lượng HCC tương đối xấu, tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với mọi giai đoạn của HCC chỉ đạt 21,5% theo thống kê SEER17 [1]. Đây là một thách thức lớn, là vấn đề sức khỏe đang cần quan tâm trên thế giới và tại Việt Nam. Nhiều phương pháp điều trị HCC như phẫu thuật, can thiệp qua đường động mạch (TACE, DEB-TACE), can thiệp khối u tại chỗ, xạ trị, điều trị nhắm trúng đích, chăm sóc giảm nhẹ... Mỗi phương pháp điều trị chỉ định riêng cá thể hóa trên từng người bệnh, việc tìm

ra được một yếu tố có khả năng tiên đoán BN có đáp ứng với phương pháp điều trị đó hay không là một vấn đề rất quan trọng được đặt ra trong thực tế điều trị lâm sàng. Những năm gần đây, các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam đã xác định viêm đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh ung thư và được coi là một trong 10 dấu hiệu của ung thư [2]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỷ số NLR và tỷ số PLR có ý nghĩa tiên lượng đáp ứng điều trị, thời gian sống không bệnh tiến triển, cũng như thời gian sống thêm toàn bộ của nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản... [3, 4]. Các chỉ số này dễ dàng tính được bằng xét nghiệm máu thường quy mà tất cả các BN được chỉ định trước khi điều trị. Tuy nhiên, tại Việt Nam vấn đề này còn chưa được nghiên cứu trên HCC.

Vì vậy, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: *Xác định vai trò của NLR, PLR trong đánh giá đáp ứng điều trị HCC với phương pháp TACE.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 157 BN được chẩn đoán HCC giai đoạn trung gian theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế, được điều trị lần đầu với phương pháp TACE tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2017 - 8/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN lần đầu được chẩn đoán xác định là HCC giai đoạn trung gian, được điều trị bằng phương pháp TACE.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN mắc thêm bệnh lý ung thư khác, hoặc bệnh máu bẩm sinh di truyền, bệnh lý ung thư của hệ tạo máu; BN đang có các bệnh lý viêm cấp tính hoặc mới được điều trị khỏi trong 7 ngày hoặc có mắc bệnh lý viêm mạn tính khác; BN truyền các chế phẩm máu trong 30 ngày trước khi xét nghiệm; BN dùng thuốc kích thích dòng bạch cầu, tiểu cầu, thuốc có ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của tủy xương trước thời điểm xét nghiệm; BN

không đầy đủ thông tin chỉ tiêu nghiên cứu, không chấp thuận tham gia nghiên cứu, hoặc mất theo dõi trong quá trình nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu:* Toàn bộ.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu:* Tuổi, giới tính, PS, BMI, tình trạng viêm gan, chỉ số AFP, điểm Child-pugh, số lượng khối u, kích thước u lớn nhất, mức độ lan tỏa của u, giá trị NLR và PLR trước điều trị, đáp ứng điều trị.

* *Tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:* Chẩn đoán xác định và giai đoạn theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế. Đánh giá đáp ứng điều trị sau TACE 1 tháng.

* *Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:* mRECIST.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ mọi quy định về vấn đề đạo đức trong nghiên cứu khoa học. Kết quả trong bài báo là hoàn toàn chính xác, trung thực, khách quan, chưa được công bố trước đây và không gặp vấn đề khác về xung đột lợi ích.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu (n = 157).

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	Trung bình	63,81 ± 2,82
Giới tính	Nam	127 80,89
BMI	< 18,5	21 13,38
	18,5 - 25	8 72,61
	> 25	114 14,01
PS	0	3 1,91
	1	133 84,72
	2	21 13,37
Tình trạng viêm gan	Viêm gan virus B	120 76,43
	Viêm gan virus C	15 9,55
	Khác	22 14,02
AFP	AFP < 20 ng/mL	5 3,2
	AFP 20 - 400 ng/mL	110 70
	AFP ≥ 400 ng/mL	42 26,8
Điểm Child- pugh	Child-pugh A	110 70,06
	Child-pugh B	47 29,94
Kích thước khối u lớn nhất	1 - 3cm	26 16,56
	> 3 - 6cm	102 64,97
	> 6cm	29 18,47
Số lượng khối u	1 - 3 u	100 63,7
	4 - 6 u	57 36,3
	> 7 u	0 0
NLR trước điều trị	$\bar{X} \pm SD$	2,88 ± 1,26
PLR trước điều trị	$\bar{X} \pm SD$	119,08 ± 55,58
Đáp ứng điều trị	Có đáp ứng	127 80,89
	Không đáp ứng	30 19,11

Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 63,81 ± 2,82; 80,89% là nam. Đa số có PS 1 (84,72%). 72,61% BN có BMI trung bình; 70% BN có AFP từ 20 - 400 ng/mL. Child-pugh A là chủ yếu (70,06%). Số lượng khối u chủ yếu là 1 - 3 u (63,7%), kích thước u lớn nhất chủ yếu < 6cm (81,53%). Tỷ lệ đáp ứng điều trị khách quan là 80,89%. NLR trung bình trước điều trị là 2,88 ± 1,26; PLR trung bình trước điều trị là 119,08 ± 55,58.

2. Giá trị NLR, PLR trong tiên lượng đáp ứng điều trị

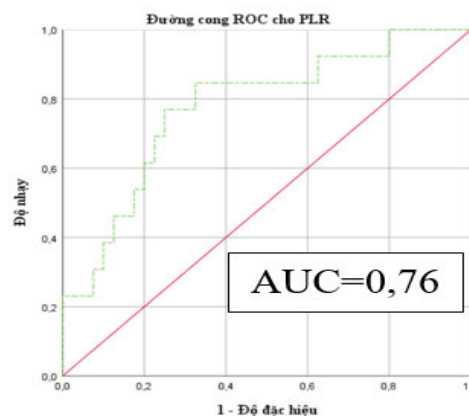
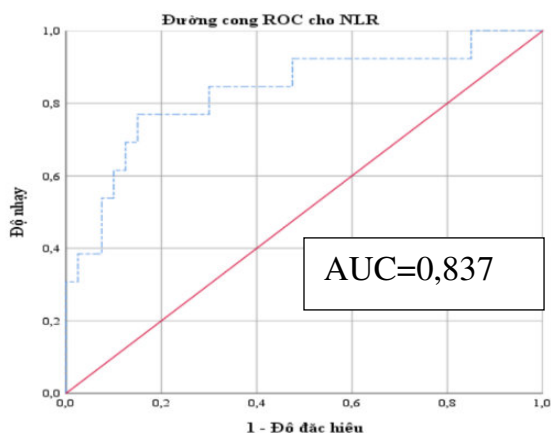
Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo đáp ứng điều trị.

Đặc điểm	Đáp ứng điều trị	Số lượng (n = 157)	Không đáp ứng n (%)	Có đáp ứng n (%)	P
Tuổi	< 60	25	7 (28)	18 (72)	0,923
	≥ 60	122	23 (18,85)	99 (81,85)	
Giới tính	Nam	127	25 (19,68)	102 (80,32)	0,299
	Nữ	30	5 (16,67)	25 (83,33)	
PS	0 - 1	136	15 (11,03)	121 (88,97)	0,02
	2	21	15 (71,42)	6 (28,58)	
BMI	Thiếu cân	22	10 (45,45)	12 (54,55)	0,256
	Bình thường	114	15 (13,15)	99 (86,85)	
	Thừa cân	21	5 (23,8)	16 (76,2)	
Tình trạng viêm gan	Viêm gan virus B	120	19 (15,83)	101(84,16)	0,952
	Viêm gan virus C	15	8 (53,34)	7 (46,66)	
	Khác (rượu...)	22	3 (13,63)	29 (86,37)	
Chỉ số AFP (ng/mL)	AFP < 20	5	0 (0)	5 (100)	0,0428
	AFP 20 - 400	110	4 (3,63)	106(96,37)	
	AFP ≥ 400	40	26 (65)	14 (35)	
Điểm Child-pugh	Child-pugh A	110	15 (13,63)	95 (86,37)	0,201
	Child-pugh B	47	15 (31,91)	32 (68,09)	
Kích thước khối u	1 - 3cm	26	2 (7,7)	24 (92,3)	< 0,0001
	> 3 - 6cm	102	10 (9,8)	92 (90,2)	
	> 6cm	29	18 (62)	11 (38)	
Số lượng u	1 - 3 khối	100	6 (6)	94 (94)	0,0029
	4 - 6 khối	57	24 (42,1)	33 (57,9)	
NLR trước điều trị	Trung bình		4,44 ± 1,1 (3,1 - 6,66)	2,09 ± 0,22 (1,58 - 2,65)	0,015
PLR trước điều trị	Trung bình		215,78 ± 74,41 (120 - 374,16)	81,66 ± 12,58 (16,75 - 112,94)	0,045

Đáp ứng điều trị có liên quan đến PS, chỉ số AFP, kích thước khối u, số lượng khối u, mức độ lan tỏa của khối u, chỉ số NLR, PLR trước điều trị.

CHÀO MỪNG 75 NĂM NGÀY TRUYỀN THỐNG HỌC VIỆN QUÂN Y

Xác định điểm cắt của chỉ số NLR, PLR trước điều trị:



Hình 1. Đường cong ROC cho NLR.

Hình 2. Đường cong ROC cho PLR.

Diện tích dưới đường cong ROC đối với NLR là 0,837 (95%, KTC: 0,735 - 0,940), giá trị điểm cắt của NLR là 2,375 có độ nhạy là 70% và độ đặc hiệu là 96% với $p < 0,0001$. Diện tích dưới đường cong ROC đối với PLR là 0,766 (95%, KTC: 0,649 - 0,882), giá trị điểm cắt của PLR là 93,37 có độ nhạy là 73% và độ đặc hiệu là 96% với $p < 0,0001$.

Bảng 3. Mối liên hệ giữa giá trị NLR, PLR và đáp ứng điều trị.

Giá trị	Đáp ứng điều trị		p	
	Có n (%)	Không n (%)		
NLR	< 2,375	109 (89,35)	13 (10,65)	< 0,0001
	≥ 2,375	10 (28,57)	25 (71,43)	
PLR	< 93,37	117 (97,5)	3 (2,5)	< 0,0001
	≥ 93,37	10 (27)	27 (73)	

NLR $\geq 2,375$ có tỷ lệ bệnh không đáp ứng là 71,43% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm NLR < 2,375 (10,65%). PLR $\geq 93,37$ có tỷ lệ bệnh không đáp ứng là 73% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm PLR < 93,37 (2,5%).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy, độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $63,81 \pm 2,82$; đa số BN là nam, chiếm 80,89% (Bảng 1). Kết quả này có sự tương đồng với các nghiên cứu về HCC ở các nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo Heping Zhao và CS (2019), nghiên cứu trên 1.180 BN HCC $63,03 \pm 9,11$; tỷ lệ nam là 81,33% [5]. Đa số BN có chỉ số toàn trạng tốt với PS 1 chiếm đa số (84,72%), và BMI trung bình (72,61%) đủ điều kiện thực hiện TACE. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có nhiễm virus viêm gan B, virus viêm gan C lần lượt là 76,43% và 9,55%. Ngoài ra, có khoảng 14,02% BN có tình trạng viêm gan mạn tính không do virus. Trong nghiên cứu của Hee Ho Chu và CS (2021) trên 931 BN tại Trung tâm y tế ASAN, Bệnh viện Đại học Y Ulsan, Hàn Quốc, tỷ lệ BN nhiễm virus viêm gan B là 75,2%, tỷ lệ nhiễm virus viêm gan C là 10,8% [6]. Kết quả này tương đồng nhau và phù hợp với tình trạng nhiễm virus viêm gan tại châu Á.

Các đặc điểm về khối u: Tỷ lệ BN có số lượng khối u 1 - 3 u, 4 - 6 u, 7 u lần lượt là 63,7% và 36,3%, 0%. BN có kích thước u từ 3 - 6cm chiếm 64,97%, u > 6cm chiếm 18,47% và u < 3cm là 16,56%. Khối u nằm trong 1 thùy là 59,87%, 2 thùy là 40,13%.

Trong nghiên cứu của Hee Ho Chu và CS (2021): BN có 1 - 3 u (45,2%), tỷ lệ BN có ≥ 4 khối u là 55,8% [6] khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể liên quan đến việc các BN trong nghiên cứu của Hee Ho Chu được phát hiện muộn hơn. Theo Hee Ho Chu (2021), BN có kích thước khối u lớn nhất ≤ 5 cm và > 5 cm là 45,5% và 54,5% [6]. Sự khác biệt này do tiêu chí phân nhóm kích thước tổn thương. Trong nghiên cứu của Hee Ho Chu (2021) tỷ lệ BN có khối u nằm trong 1 thùy là 59,9%, tỷ lệ lan tỏa 2 thùy là 40,1%, kết quả này là tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi [6]. 100% BN được điều trị bằng phương pháp TACE.

Kết quả phân tích đường cong ROC cho NLR cho thấy, diện tích dưới đường cong ROC đối với NLR là 0,837 (95%CI, 0,735 - 0,940); điểm cắt phân biệt đáp ứng với không đáp ứng điều trị là 2,375. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Chengguo Wang và CS (2020) tiến hành trên 380 BN HCC giai đoạn trung gian được điều trị bước một bằng phương pháp TACE nhằm mục tiêu xây dựng mô hình tiên lượng để dự đoán khả năng sống còn, theo nhóm tác giả, ngưỡng giá trị tối ưu của chỉ số NLR là 2,4 [7]. Theo Chengguo Wang, NLR $\geq 2,4$ là ngưỡng giá trị của NLR để phân biệt giữa BN có OS tốt và xấu. Đối với đáp

ứng với điều trị bước một, nhóm BN có NLR $\geq 2,4$ cũng có tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn so với nhóm có NLR $< 2,4$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$ [7]. Trong nghiên cứu của Hee Ho Chu và CS (2021), giá trị điểm cắt NLR = 3 có cao hơn một chút, đây là nghiên cứu có cỡ mẫu lớn với 938 BN HCC. Theo đó BN có NLR < 3 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 30,6% cao hơn so với nhóm NLR ≥ 3 (17,1%, $p = 0,007$) [6].

Kết quả phân tích đường cong ROC cho PLR, diện tích dưới đường cong là 0,766 (95%CI, 0,649 - 0,882), giá trị điểm cắt tìm được là 93,37. Giá trị này của chúng tôi khác so với một số giá trị PLR tìm được trong một số nghiên cứu khác về HCC trên thế giới. Trong phân tích gộp của Roberto Micnici và CS (2022), các tác giả đưa ra giới hạn ngưỡng cho PLR dao động từ 72 - 150 [8]. Điều này có thể giải thích bởi sự khác nhau trong đối tượng BN nghiên cứu cũng như mục tiêu nghiên cứu, phương pháp điều trị khác nhau được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau.

Kết quả tại bảng 3 cho thấy, những BN có NLR cao $\geq 2,375$ có đáp ứng điều trị kém hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có NLR thấp $< 2,375$ với $p < 0,0001$. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Chengguo Wang, Hee Ho Chu và CS (2021) [6].

Những BN có chỉ số PLR cao $\geq 93,37$ có đáp ứng điều trị kém hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có PLR thấp $< 93,37$. Trong nghiên cứu của Tian và CS (2016), cũng không có mối liên quan nào giữa tuổi, giới tính, BMI và đáp ứng điều trị. Bên cạnh đáp ứng điều trị, giai đoạn bệnh cũng liên quan đến giai đoạn T của khối u. Cụ thể, tỷ lệ T3 - T4 ở nhóm PLR $\geq 96,13$ là 64%, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm PLR $< 96,13$ (31%, $p = 0,006$) [9], điều này không được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi, vì Tian và CS sử dụng phân loại giai đoạn theo AJCC (khối u T3 định nghĩa là có nhiều u, với kích thước u lớn nhất $> 5\text{cm}$, u T4 là khối u có xâm lấn nhánh tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch trên gan hoặc xâm lấn tạng lân cận); trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phân loại theo Barcelona. Bên cạnh đó, một đặc điểm khiến cho giá trị ngưỡng của PLR khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác được thực hiện trên thế giới là đặc điểm tình trạng viêm gan giữa các đối tượng nghiên cứu khác nhau. Tình trạng viêm gan, xơ gan làm ảnh hưởng tới số lượng tiểu cầu, cụ thể là làm giảm tiểu cầu do cường lách và do gan giảm chức năng sản xuất TPO (thrombopoietin: Chất kích thích tủy xương tạo dòng tiểu cầu), do đó, làm ảnh hưởng tới chỉ số

PLR. Vì vậy, kết quả tìm được giữa các nghiên cứu giá trị tiên lượng của PLR trên BN HCC vẫn chưa có sự đồng nhất và ngưỡng PLR vẫn dao động trong phạm vi tương đối lớn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 157 BN được chẩn đoán HCC giai đoạn trung gian, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau: Chỉ số NLR, PLR có giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị HCC bằng phương pháp TACE. Ngưỡng giá trị tối ưu của NLR, PLR để tiên lượng đáp ứng điều trị là: $NLR = 2,375$ và $PLR = 93,37$. Những BN có chỉ số $NLR \geq 2,375$ có đáp ứng điều trị kém hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có $NLR < 2,375$. Những BN có chỉ số $PLR \geq 93,37$ có đáp ứng điều trị kém hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có $PLR < 93,37$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. SEER. <https://seer.cancer.gov/registries/terms.html>. 2017.
2. YS Huang FL. HCC: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asia Surg*. 2018; 41:210-215.
3. SARDH a R Vincent Y DeVita TSL. *Cancer principles and Practise of Oncology*. 2019; 43-61.
4. DDTASPAE Ethier JL. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio

in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2017.

5. H Zhao. Phân tích đặc điểm lâm sàng của 1180 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan thứ phát sau viêm gan B, viêm gan C và bệnh gan do rượu. *JCLA - Journal of Clinal Libratory Analysis*. 2019.

6. HH Chu. Tỷ lệ bạch cầu trung tính và tế bào lympho như một dấu ấn sinh học dự đoán tỷ lệ sống sót chung sau tắc mạch hóa chất cho ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian. *Pubmed*. 2021.

7. C Wang. Tỷ lệ bạch cầu trung tính trên tế bào lympho là yếu tố tiên lượng khả năng sống sót của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan thuyên tắc hóa chất qua đường động mạch. *Annals of Translational Medicine*. 2020.

8. R Mincnici. Prognostic Role of NLR, LMR, PLR, LCR in patients with HCC undergoing TACE. *Cancers*. 2023.

9. T V CS. Tỷ lệ tiểu cầu trên tế bào lympho đóng vai trò là yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến virus viêm gan B đã được điều trị bằng phương pháp thuyên tắc hóa học qua đường động mạch. *Pubmed*. 2016.