

ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ TẾ BÀO MIỄN DỊCH MÁU NGOẠI VI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

Nguyễn Thanh Bình^{1,✉}, Hoàng Thị Thúy², Nguyễn Văn Đô¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 44 bệnh nhân UTMH được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học và 46 người bình thường tương đồng về tuổi, giới nhằm mục tiêu: Mô tả sự thay đổi số lượng tế bào lympho T và dưới nhóm, tế bào lympho B, tế bào NK máu ngoại vi ở bệnh nhân UTMH tại Bệnh viện K. Kết quả cho thấy: tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ là 2:1, tuổi trung bình là 51,52 ± 1,78 tuổi. 65,9% bệnh được phát hiện ở giai đoạn muộn III - IV. Số lượng tế bào lympho T, lympho TCD4, lympho TCD8 và lympho B lần lượt là 1188,91 ± 277,76 tế bào/μl; 629,05 ± 195,74 tế bào/μl; 488,73 ± 165,02 tế bào/μl và 213,23 ± 98,05 tế bào/μl thấp hơn so với nhóm chứng là 1479,30 ± 425,24 tế bào/μl; 735,01 ± 237,70 tế bào/μl; 634,15 ± 243,35 tế bào/μl và 283,88 ± 131,95 tế bào/μl có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chỉ số TCD4/TCD8 của nhóm bệnh là 1,42 ± 0,59 không khác biệt so với nhóm chứng 1,27 ± 0,54 với $p = 0,224$. Số lượng tế bào NK có xu hướng tăng ở nhóm bệnh 556,05 ± 256,28 tế bào/μl so với nhóm chứng 511,25 ± 264,86 tế bào/μl, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,417$. Số lượng các tế bào lympho T, lympho TCD4, lympho TCD8, lympho B và tế bào NK không khác nhau có ý nghĩa giữa giai đoạn sớm (I + II) và giai đoạn muộn (III + IV) của bệnh.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng, Lympho T, Lympho B, Tế bào NK.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là bệnh lý ác tính đứng hàng đầu trong các loại ung thư vùng đầu, cổ hiện nay. Bệnh có tỷ lệ mắc rất khác nhau ở các quần thể dân cư và khu vực trên thế giới. Trong đó, miền nam Trung Quốc là nơi có tỷ lệ mắc UTVMH cao nhất và Việt Nam là nước có tỷ lệ mắc ở mức trung bình.¹

Khối u thường phát triển từ nóc vòm họng và ít khi xuất hiện ở các thành phía trước và dưới của vòm họng. Do vị trí giải phẫu như vậy, nên UTVMH là một trong những bệnh khó được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, khi mà các triệu chứng lâm sàng của UTVMH còn nghèo nàn. Khoảng 70% bệnh nhân mới được chẩn đoán

UTVMH đều ở giai đoạn bệnh đang tiến triển và có tiên lượng xấu.²

Các tế bào ung thư biểu lộ các protein mà tế bào bình thường không có hoặc có rất ít. Các protein mới đó là các kháng nguyên ung thư và " lạ" đối với cơ thể. Đây là những đích của các tế bào hiệu ứng như tế bào T gây độc, tế bào NK (Natural Killer Cell) đồng thời kích hoạt hóa các tế bào lympho B thành tương bào sản xuất và các kháng thể đặc hiệu chống kháng nguyên ung thư.³ Các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam về đáp ứng miễn dịch trong UTVMH chủ yếu tập trung vào sự thâm nhiễm các tế bào miễn dịch tại mô ung thư, kháng nguyên EBV, kháng thể chống EBV trong máu (IgA/VCA, IgG/VCA).^{4,5} Chưa có nhiều nghiên cứu về thay đổi các tế bào miễn dịch ở máu ngoại vi trên bệnh nhân UTVMH.

Vi vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Khảo sát sự thay đổi số lượng*

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhbinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/01/2023

Ngày được chấp nhận: 30/01/2023

tế bào lympho T và dưới nhóm, tế bào lympho B, tế bào NK máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nhóm bệnh nhân

- Gồm 44 bệnh nhân UTMH khám và điều trị tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân mới, được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTMH thể biểu mô không biệt hóa (Undifferentiated Carcinoma Nasopharyngeal Type - UCNT).

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Mắc các bệnh lý huyết học, miễn dịch, ung thư khác.

+ Đang có tình trạng nhiễm khuẩn hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.

*** Nhóm chứng**

- Gồm 46 người khoẻ mạnh (được khám lâm sàng và làm các xét cơ bản sàng lọc), tương đồng về tuổi, giới với nhóm bệnh.

- Không mắc các bệnh truyền nhiễm khác, không điều trị các thuốc ức chế hoặc tăng cường hệ miễn dịch, không mắc bệnh ung thư khác, hoặc không có tiền sử điều trị các bệnh lý tự miễn khác.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh bệnh - chứng.

Biến số và chỉ số nghiên cứu

- Thông tin chung: Tuổi, giới, giai đoạn bệnh.

- Số lượng các loại tế bào miễn dịch: Lympho T (CD3+); TCD4 (CD3+CD4+); TCD8 (CD3+CD8+); lympho B (CD19+) và tế bào NK (CD16+56+).

Kỹ thuật nghiên cứu

- Xác định tế bào lympho T, B, NK bằng

phương pháp đếm tế bào dòng chảy sử dụng bộ KIT BD Multitest 6 color TBNK trên máy FACS Canto-II.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2019.

- Nhóm bệnh nhân được thu thập tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều, nhóm chứng được lấy từ những người đến khám sức khỏe tại Bệnh viện Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương.

Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Các biến số định lượng (số lượng tế bào, tuổi) trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (\pm SD), các biến số khác (giai đoạn bệnh) được trình bày theo tần suất (%). So sánh thống kê sử dụng các thuật T test, Mann – Witney test.

3. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y học, Bệnh viện K theo quyết định 2512/BVK-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành trên 44 bệnh nhân UTMH trong đó có 33 nam và 11 nữ, nhóm chứng gồm 46 người với 33 nam và 13 nữ. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $51,52 \pm 1,78$ tuổi và của nhóm chứng là $53,46 \pm 2,30$ tuổi.

Bệnh nhân UTMH ở giai đoạn III chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 31,8%, tiếp đến là giai đoạn IVa (29,5 %) và giai đoạn II (22,7%). Bệnh nhân UTMH giai đoạn I (giai đoạn sớm) chiếm 5%, giai đoạn IVb (giai đoạn có di căn xa) chiếm tỷ lệ thấp nhất là 4,5% (Bảng 1).

Bảng 1. Phân bố UTMH theo giai đoạn bệnh (AJCC 2018)

Giai đoạn bệnh		n	Tỷ lệ (%)
Sớm	I	5	11,4
	II	10	22,7
Muộn	III	14	31,8
	IVa	13	29,5
	IVb	2	4,5
Tổng		44	100

2. Sự thay đổi số lượng một số tế bào miễn dịch trong máu ngoại vi**Bảng 2. Số lượng tế bào lympho T và dưới nhóm, lympho B và tế bào NK giữa 2 nhóm**

Chỉ số	Nhóm bệnh $\bar{x} \pm SD$	Nhóm chứng $\bar{x} \pm SD$	p
Lympho T (tế bào/ μ l)	1188,91 \pm 277,76	1479,30 \pm 425,24	0,000
Lympho TCD4 (tế bào/ μ l)	629,05 \pm 195,74	735,01 \pm 237,70	0,024
Lympho TCD8 (tế bào/ μ l)	488,73 \pm 165,02	634,15 \pm 243,35	0,001
Chỉ số TCD4/TCD8	1,42 \pm 0,59	1,27 \pm 0,54	0,224*
Lympho B (tế bào/ μ l)	213,23 \pm 98,05	283,88 \pm 131,95	0,005
Tế bào NK (tế bào/ μ l)	556,05 \pm 256,28	511,25 \pm 264,86	0,417

*(Independent Sameple T-test, * Mann Whitney)*

Số lượng tế bào lympho T, lympho TCD8, lympho B và lympho TCD4 ở bệnh nhân UTMH giảm so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $p < 0,05$. Chỉ số TCD4/

TCD8 không khác nhau giữa 2 nhóm với $p = 0,224$.

Số lượng tế bào NK không thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3. Số lượng tế bào lympho T và dưới nhóm, tế bào lympho B và tế bào NK ở các giai đoạn bệnh

Chỉ số	Nhóm bệnh		Nhóm chứng (n = 46) $\bar{x} \pm SD$	p1	p2	p3
	GĐ sớm (n = 15) $\bar{x} \pm SD$	GĐ muộn (n = 29) $\bar{x} \pm SD$				
Lympho T (tế bào/ μ l)	1191,71 \pm 317,27	1187,47 \pm 261,05	1479,30 \pm 425,24	0,962	0,009	0,001
Lympho TCD4 (tế bào/ μ l)	613,65 \pm 192,85	637,02 \pm 200,11	735,01 \pm 237,70	0,712	0,066	0,063

Chỉ số	Nhóm bệnh		Nhóm chứng (n = 46) $\bar{x} \pm SD$	p1	p2	p3
	GĐ sớm (n = 15) $\bar{x} \pm SD$	GĐ muộn (n = 29) $\bar{x} \pm SD$				
Lympho TCD8 (tế bào/ μ l)	506,52 \pm 185,12	479,52 \pm 156,29	634,15 \pm 243,35	0,613	0,044	0,003
Lympho B (tế bào/ μ l)	203,98 \pm 78,91	218,02 \pm 107,61	283,88 \pm 131,95	0,658	0,024	0,020
Tế bào NK (tế bào/ μ l)	552,66 \pm 320,64	557,81 \pm 222,37	511,25 \pm 264,86	0,956	0,597	0,456

(One-way ANOVA test, * Kruskal – Wallis H test; p1: giai đoạn sớm (I+II) so với giai đoạn muộn (III+IV); p2: giai đoạn sớm so với chứng; p3: giai đoạn muộn so với chứng)

- Số lượng tế bào lympho T, lympho TCD4, lympho TCD8 và tỷ lệ tế bào TCD4/TCD8 giữa giai đoạn sớm và giai đoạn muộn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Số lượng tế bào lympho T, lympho TCD8 giảm ở cả giai đoạn sớm và giai đoạn muộn so với nhóm chứng với p lần lượt $< 0,01$ và $< 0,05$.

- Số lượng tế bào lympho TCD4 và tỷ lệ tế bào lympho TCD4/TCD8 không có sự khác biệt giữa giai đoạn sớm và giai đoạn muộn so với nhóm chứng với $p > 0,05$.

- Số lượng tế bào lympho B không có sự khác biệt giữa giai đoạn sớm và giai đoạn muộn nhưng giảm có ý nghĩa của cả 2 giai đoạn so với nhóm chứng với $p < 0,05$.

- Tế bào NK giữa giai đoạn sớm và giai đoạn muộn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 44 bệnh nhân UTMH, chủ yếu gặp ở nam giới chiếm 75 %. Tỷ lệ nam/nữ là 3/1. Kết quả này khá tương đồng với một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam và trên thế giới, tỷ lệ nam giới mắc bệnh chiếm khoảng 74 – 75 %.^{6,7} Về phân bố giai đoạn bệnh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 65,9 % bệnh nhân thuộc giai đoạn III – IV và 34,1 % bệnh nhân thuộc giai đoạn I – II theo chẩn đoán TNM

(AJCC 2018).⁸ Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của một số tác giả khác trên thế giới.⁷ Có thể thấy, đa số các trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lần đầu đều đã ở giai đoạn muộn.

Tế bào lympho T được coi là tế bào có vai trò quan trọng bậc nhất trong đáp ứng miễn dịch nói chung và miễn dịch chống ung thư nói riêng. Một số nghiên cứu thấy rằng, suy giảm tế bào lympho T tương quan với mức tiên lượng xấu ở những bệnh nhân có khối u đặc.⁹ Kết quả ở Bảng 2 cho thấy, số lượng trung bình tế bào lympho T, lympho TCD4 và lympho TCD8 ở nhóm bệnh nhân UTMH giảm so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Tình trạng giảm các tế bào lympho T và dưới nhóm cũng đã được công bố trong các nghiên cứu của nhiều tác giả như Cheng (1989) nghiên cứu 333 bệnh nhân UTMH tại Hồng Kông.¹² Các báo cáo trước đây chỉ ra rằng tỷ lệ tế bào TCD4/TCD8 phản ánh tình trạng thay đổi của đáp ứng miễn dịch có liên quan đến mức độ nặng của bệnh, tuy nhiên còn có nhiều quan điểm khác nhau về chỉ số này. Tao và cộng sự (2016) chỉ ra rằng tỷ lệ TCD4/TCD8 thấp là yếu tố tiên lượng xấu đến tỷ lệ sống trong UTMH.¹³ Hay Cheng (1989) cũng nhận thấy tỷ lệ tế bào TCD4/TCD8 giảm trong nhóm bệnh nhân UTMH có sự khác biệt rõ rệt với nhóm

chứng khỏe mạnh với $p < 0,01$.¹² Trong nghiên cứu chúng tôi, tỷ lệ tế bào TCD4/TCD8 trong nhóm bệnh nhân UTMH cao hơn so với nhóm chứng tuy chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cùng kết quả này với chúng tôi, Hu và cộng sự (2012) nhận thấy số tỷ lệ tế bào TCD4/TCD8 ở bệnh nhân UTMH là cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.¹² Các tế bào lympho B tham gia vào đáp ứng miễn dịch chống ung thư thông qua việc hình thành các kháng thể chống lại các kháng nguyên ung thư và cần tới sự hỗ trợ của các tế bào lympho T.¹³ Theo tác giả Tao (2016), có sự tương quan giữa các tế bào lympho B với các giai đoạn trong UTMH, cụ thể giai đoạn càng muộn thì CD19 càng giảm.¹⁰ Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy số lượng tế bào lympho B của những bệnh nhân UTMH thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Ngược lại với lympho B, trong nhóm bệnh nhân UTMH số lượng tế bào NK ở nhóm bệnh nhân cao hơn so với nhóm chứng nhưng chưa sự khác biệt có ý nghĩa. Các tế bào NK đóng vai trò không thể thiếu trong đáp ứng miễn dịch tự nhiên để chống lại nhiễm trùng và ung thư nhờ hoạt động gây độc tế bào của chúng. Xu (2018) nghiên cứu trên 64 bệnh nhân UTMH thấy không có sự khác biệt về tế bào NK so với nhóm chứng ($p > 0,05$).¹⁴

Khi khảo sát kỹ hơn theo các giai đoạn bệnh, nhìn chung không có khác biệt có ý nghĩa số lượng tế bào lympho T, lympho TCD8. Riêng lympho TCD4 khi chia làm 2 giai đoạn sớm và muộn thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, giảm về số lượng so với nhóm chứng nhưng có ý nghĩa với $p = 0,066$ và $p = 0,063$. Có thể khi chia nhóm nhỏ với số lượng bệnh nhân nghiên cứu mỗi nhóm còn thấp nên ảnh hưởng đến kết quả phân tích thống kê. Lympho B giữa giai đoạn sớm (I + II) và giai đoạn muộn (III + IV) nhưng đều giảm hơn so với nhóm chứng. Tế bào NK không thay đổi có ý nghĩa giữa 2 nhóm và so với nhóm chứng. Tuy nhiên, số lượng

trung bình giai đoạn muộn tăng cao hơn so với giai đoạn sớm. Kết quả này cũng phù hợp với nhận định trong nghiên cứu của Tao (2016), số lượng tế bào NK tương quan thuận với kích thước khối u.¹⁰

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 44 bệnh nhân UTMH thể không biệt hóa, chúng tôi thấy rằng số lượng các tế bào lympho T, lympho TCD4, lympho TCD8, lympho B máu ngoại vi của nhóm bệnh nhân giảm so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Số lượng tế bào NK có xu hướng tăng ở nhóm bệnh so với nhóm chứng nhưng chưa có ý nghĩa thống kê. Sự giảm số lượng các tế bào này không khác nhau khi ở bệnh ở giai đoạn sớm hay giai đoạn muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ellen T Chang, Weimin Ye, Yi-Xin Zeng, et al. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021. PMID: 33849968.
2. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Văn Hiếu, Phạm Duy Hiền. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2000.
3. Zhang Z, Chen F, et al. Epigenetics of Nasopharyngeal Carcinoma. In Chen S-S (ed). *Carcinogenesis, Diagnosis, and Molecular Targeted Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma.* InTech. 2012;1-28.
4. Nguyen-Van Do. EBV gene variation and epigenetic alterations in Asian nasopharyngeal carcinoma and potential clinical applications. Stockholm. 2007.
5. Egger G, Liang G, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 2004;429(6990):457-463.
6. Nguyễn Đình Phúc. Nghiên cứu chẩn đoán lâm sàng và gen Virus Epstein - Barr trong ung thư vòm họng. Luận án tiến sĩ y học,

Trường Đại học Y Hà Nội. 2006.

7. Zhao F-P, Liu X, Chen X-M, et al. Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncol. Lett.* 2015;10(5):2888-2894.

8. Guo Q, Lu T, Hui Huang S, et al. Depicting distant metastatic risk by refined subgroups derived from the 8th edition nasopharyngeal carcinoma TNM. *Oral Oncol.* 2019;91:113-120.

9. Janikashvili N, Chikovani T, Audia S, et al. T Lymphocyte Plasticity in Autoimmunity and Cancer. *BioMed Res. Int.* 2015;2015:1-2.

10. Cheng PNM, Shiu WCT, Tsao SY, O SK. Lymphopenia and deranged lymphocyte subsets in nasopharyngeal carcinoma. *Clin. Otolaryngol.* 1989;14(1):53-59.

11. Tao C-J, Chen Y-Y, Jiang F, et al. A prognostic model combining CD4/CD8 ratio and

N stage predicts the risk of distant metastasis for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by intensity modulated radiotherapy. *Oncotarget.* 2016;7(29):46653-46661.

12. Hu F-J, Ge M-H, Li P, et al. Unfavorable clinical implications of circulating CD44+ lymphocytes in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing radiochemotherapy. *Clin. Chim. Acta.* 2012;413(1-2):213-218.

13. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, et al. The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *J. Immunol. Res.* 2016;1-13.

14. Xu Y, Zhou R, Huang C, et al. Analysis of the Expression of Surface Receptors on NK Cells and NKG2D on Immunocytes in Peripheral Blood of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018;19(3):661-665.

Summary

IMMUNE CELL CHARACTERISTICS OF PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

A cross-sectional study on 44 patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) diagnosed by histopathology and 46 healthy people of same-sex and age to evaluate the cell count of T lymphocyte and subset, B lymphocyte and NK cell of peripheral blood in patients with nasopharyngeal carcinoma. The result showed that, the ratio between males and females is 2:1, the average age of NPC patient is 51.52 ± 1.78 year-old and 65.9% of the patients are diagnosed in late stages III - IV. Cell count of T lymphocyte, TCD4 lymphocyte, TCD8 lymphocyte and B lymphocyte 1188.91 ± 277.76 cells/ μ l; 629.05 ± 195.74 cells/ μ l; 488.73 ± 165.02 cells/ μ l and 213.23 ± 98.05 are significant lower than those of healthy control people 1479.30 ± 425.24 cells/ μ l; 735.01 ± 237.70 cells/ μ l; 634.15 ± 243.35 cells/ μ l and 283.88 ± 131.95 , respectively with $p < 0.05$. The ratio of TCD4/TCD8 is no significant difference between NPC patients and healthy control people with $p = 0,224$. NK cell count of NPC patients is increase compare to that in healthy control people, however is not significant difference with $p = 0.417$. Cell count of T, TCD4, TCD8, B lymphocytes and NK cell are no significant difference between early (I + II) and late (III + IV) stages of NPC patients.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, T Lymphocyte, B lymphocyte, NK cell.