

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI ĐỘNG MẠCH PHẾ QUẢN VỚI NỒNG ĐỘ VEGF HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHẾ QUẢN

TẠ BÁ THẮNG - Bệnh viện 103
NGUYỄN SĨ TÙNG - Học viện Quân y

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định đặc điểm hình thái động mạch phế quản và mối liên quan với nồng độ VEGF huyết thanh ở bệnh nhân ung thư phế quản.

Đối tượng và phương pháp: 39 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư phế quản (tuổi trung bình 62,08 ± 1,65; nam: 30, nữ: 09) điều trị tại khoa Lao và bệnh phổi - Bệnh viện 103 từ 8/2010 - 5/2011. Chụp động mạch phế quản bằng máy chụp mạch kỹ thuật số xóa nền. 16 bệnh nhân được xét nghiệm nồng độ VEGF huyết thanh.

Kết quả: Tăng sinh mạch ngoại vi quanh khối u gặp tỷ lệ cao. Nồng độ trung bình VEGF huyết thanh là 132,50 ± 11,04pg/ml, tăng cao so với người bình thường. Có mối liên quan giữa mức tăng VEGF huyết thanh và các thay đổi hình thái động mạch phế quản.

***Từ khóa:** Động mạch phế quản; Ung thư phế quản; Yếu tố tăng trưởng nội mạch*

SUMMARY

Objectives: To determine deformities morphological characteristics of bronchial artery and relationship with

serum VEGF concentrations in patients with lung cancer.

Subjects and method: 39 patients with lung cancer (30 mens, 09 women; mean age: 62,08 ± 1,65 years) were treated at Department of Tuberculosis and Lung disease -103 Hospital from August 2010 to May 2011. Bronchial artery angiography performed based on Seldinger's technique by digital angiography machine. 16 patients were examined serum VEGF levels.

Results: The peripheral angiogenesis of bronchial artery has high rate. Mean serum concentration of VEGF was 132.50 ± 11.04pg/ml, higher than normal group. There are relationship between morphological characteristics of bronchial artery and serum VEGF concentrations in patients with lung cancer

Keywords: Bronchial artery; Lung cancer; Vascular endothelial growth factor (VEGF)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phế quản (UTPQ) là bệnh có tỉ lệ mắc cao và đang gia tăng trên thế giới. Kết quả điều trị của UTPQ còn hạn chế và tiên lượng của bệnh còn xấu [1]. Quá trình tạo mạch của khối u là một trong những yếu tố quan trọng quyết định sự phát triển, xâm lấn và di căn của UTPQ. Quá trình này liên quan chặt chẽ đến các yếu tố kích thích quá trình tạo mạch như yếu tố tăng trưởng nội mạch (Vascular epithelial growth factor-VEGF), sự đột biến của gen ức chế khối u như P53.v.v. [1, 5, 6]. Các nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa biến đổi hình thái động mạch phế quản (ĐMPQ) với các yếu tố kích thích tạo mạch và khả năng di căn xa, tiên lượng xấu ở bệnh nhân UTPQ. Xác định đặc điểm tạo mạch còn có vai trò rất quan trọng trong việc áp dụng điều trị kháng tạo mạch. Đây cũng là phương pháp điều trị hiện tại có hiệu quả tốt và tiềm năng đối với UTPQ [2, 3, 5, 6]. Do vậy mục tiêu nghiên cứu của đề tài là: *Xác định đặc điểm hình thái động mạch phế quản và mối liên quan giữa chúng với nồng độ VEGF huyết thanh ở bệnh nhân ung thư phế quản*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 2 nhóm:

- Nhóm bệnh nhân: 39 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTPQ, điều trị nội trú tại khoa Lao và bệnh phổi - Bệnh viện 103, thời gian từ tháng 8/2010 - 5/2011. Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTPQ dựa vào chẩn đoán mô bệnh. Loại trừ những bệnh nhân có chống chỉ định với nội soi phế quản, sinh thiết.

- Nhóm người bình thường: Gồm 15 là cán bộ, học viên của Học viện Quân y, trong tiền sử và hiện tại không mắc các bệnh lý ung thư và các bệnh lý khác. Nhóm này được lấy máu xét nghiệm nồng độ VEGF lấy kết quả để so sánh với nhóm bệnh nhân

2. Phương pháp nghiên cứu:

Các bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm thường quy (công thức máu, sinh hóa máu.v.v.), chụp Xquang phổi chuẩn và cắt lớp vi tính, nội soi phế quản-sinh thiết hoặc sinh thiết phổi qua thành ngực lấy bệnh phẩm chẩn đoán mô bệnh.

Chụp ĐMPQ bằng kỹ thuật chụp mạch qua da (Kỹ thuật Seldinger) tại buồng chụp mạch, Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện 103. Đánh giá thay đổi hình thái ĐMPQ theo tiêu chuẩn của Remy J. và cs (1986) [9]: Giãn cứng, thân xoắn vặn, tăng sinh mao mạch ngoại vi. Xét nghiệm mô bệnh tại khoa giải phẫu bệnh, Bệnh viện K trung ương. Phân loại mô bệnh theo phân loại của WHO (1986). Phân loại giai đoạn bệnh theo TNM theo tiêu chuẩn của WHO (1997).

Lấy máu tĩnh mạch của nhóm bệnh nhân và nhóm chứng xét nghiệm nồng độ VEGF huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch gắn men (ELISA) tại labo miễn dịch-Trung tâm công nghệ cao, Học viện Quân y. Đánh giá sự thay đổi nồng độ VEGF huyết thanh ở bệnh nhân theo 2 mức: tăng thấp (nồng độ trung bình VEGF huyết thanh < 165ng/ml), tăng cao (nồng độ trung bình VEGF huyết thanh ≥ 165ng/ml) [5]. Xử lý số liệu theo chương trình SPSS 11.5

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1. Thay đổi hình thái ĐMPQ

Thay đổi hình thái ĐMPQ	Số lượng (n=39)	Tỷ lệ (%)
Giãn cứng	24	61,5
Thân xoắn vặn	28	71,8
Tăng sinh mạch ngoại vi	37	94,9
Chảy máu	23	59,0

Hình ảnh tăng sinh mạch ngoại vi gặp tỉ lệ cao nhất (94,7%); Thân động mạch xoắn vặn gặp 71,8% và giãn cứng ĐMPQ gặp 61,5%. Hình ảnh chảy máu của ĐMPQ gặp 59%. Như vậy hầu hết bệnh nhân UTPQ đều có thay đổi hình thái ĐMPQ. Theo Witt C. (2000) hiện tượng tăng sinh mạch ngoại vi của ĐMPQ gặp 100% ở UTPQ có ho máu [10]. Tạ Bá Thắng và cs (2009) thấy 100% UTPQ có ho máu gặp tăng sinh mạch ngoại vi. Điều này chứng tỏ hiện tượng tăng sinh mạch gặp phổ biến trong UTPQ.

Theo Kerbel R.S. (2008) cơ chế tăng sinh mạch máu trong UTPQ liên quan đến yếu tố tăng trưởng nội mạch (Vascular endothelial growth factor -VEGF) và đây cũng là cơ sở cho việc phát triển các thuốc kháng quá trình tạo mạch [7].

Bảng 2. Nồng độ trung bình VEGF huyết thanh

Nồng độ trung bình VEGF (pg/ml)	Nhóm UTPQ (n=16)	Nhóm người bình thường (n=15)	P
X ± SD	132,50 ± 11,04	54,7 ± 5,96	<0,001

Nồng độ trung bình VEGF ở nhóm bệnh nhân là 132,50 ± 11,04 pg/ml, cao hơn rõ rệt so với nhóm người bình thường (p < 0,01).

Bảng 3. Mức tăng nồng độ VEGF huyết thanh ở nhóm UTPQ

Mức tăng nồng độ VEGF	Số lượng (n=16)	Tỷ lệ (%)
Tăng thấp	10	62,5
Tăng cao	06	37,5

Tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ VEGF huyết thanh ở mức thấp gặp chủ yếu (62,5%).

Kaya A. và cs (2003) nghiên cứu sự thay đổi nồng độ VEGF huyết thanh ở bệnh nhân UTPQ không tế bào nhỏ, các tác giả nhận thấy nồng độ trung bình VEGF là 119 pg/ml, cao hơn nhóm người bình thường rõ rệt [6]. Chúng tôi có sự gia tăng quá trình tạo mạch ở

bệnh nhân UTPQ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nhận xét của các tác giả. Brock CS và cs (2002) nhận thấy nồng độ VEGF huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân UTPQ có dấu hiệu tiến triển và tái phát. Do đó nồng độ VEGF huyết thanh còn được coi như là một dấu ấn đánh giá sự tiến triển và tiên lượng ở bệnh nhân UTPQ không tế bào nhỏ.

Bảng 4. Liên quan giữa thay đổi hình thái ĐMPQ và nồng độ VEGF

Thay đổi hình thái ĐMPQ	Nồng độ trung bình VEGF huyết thanh (n=39)
	X ± SD
Giãn cứng	71,67 ± 39,48
Thân xoắn vặn	162,5 ± 14,81
Tăng sinh ngoại vi	128,67 ± 62,59
Chảy máu	148,89 ± 79,25

Nồng độ VEGF trung bình cao nhất ở nhóm có thân ĐMPQ xoắn vặn (162,5 ± 14,81), tiếp đến nhóm có dấu hiệu chảy máu, tăng sinh mạch ngoại vi và thấp nhất ở nhóm có giãn cứng ĐMPQ (71,67 ± 39,48). Như vậy sự tăng sinh ĐMPQ song song với nồng độ VEGF huyết thanh. Ferrara N. và các cs (2004) nghiên cứu 407 bệnh nhân UTPQ giai đoạn I-III thấy rằng hiện tăng tăng tạo mạch khối u liên quan đến nồng độ cao VEGF và tiên lượng thời gian sống thêm ngắn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét của các tác giả.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu hình thái động mạch phế quản và nồng độ VEGF ở 39 bệnh nhân UTPQ, bước đầu chúng tôi nhận thấy một số kết quả sau:

- Hình ảnh tăng sinh mạch ngoại vi gặp tỉ lệ cao nhất (94,7%), thân động mạch xoắn vặn gặp 71,8% và giãn cứng ĐMPQ gặp 61,5%.
- Nồng độ trung bình VEGF huyết thanh ở nhóm bệnh nhân là 132,50 ± 11,04 pg/ml, cao hơn nhóm người bình thường rõ rệt (P<0,001)

- Có mối liên quan giữa thay đổi hình thái ĐMPQ và nồng độ trung bình VEGF huyết thanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chấn (2008), "Bệnh ung thư phế quản". *NXB y học*, tr:7-71, 286-317.
2. Dư Đức Thiện (2001), "Nghiên cứu hình ảnh động mạch phế quản trong một số bệnh phổi mạn tính và khả năng gây tắc mạch điều trị ho ra máu". Luận án tiến sỹ y khoa. *Đại học Y Hà Nội*.
3. Alfred P. Fishman (2008), "The Pulmonary Circulation". *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 4th Edition*.
4. Armand Daliri, Nikolaus H.P et al (2010), "Bronchial artery embolization in patients with hemoptysis including follow-up". *Radiology, University Hospital Bern, Switzerland*.
5. Demirkazik A, Akbulut H et al (2004), "Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with non-small cell lung cancer". *Ann Saudi Med* 24(5):03 □ 321.
6. Kaya A., Ciledaga A., Gulbaya B.E. et al (2004), "The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients". *Respiratory Medicine*, 98: p632□636.
7. Kerbel R.S. (2008), "Molecular Origins of Cancer: Tumor Angiogenesis". *N. Engl. J. Med.*; 358: p2039-49.
8. Meert A.P, Paesmans M et al (2002), "The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis". *British Journal of cancer* 87:694-701.
9. Remy J, Smith M, Lemaitre L et al (1980), "Treatment of massive haemoptysis by occlusion of a rasmussen aneurysm". *Ann. J. Roentgenol* 135:605-606.
10. Witt C, Schmidt B, Geisler A, et al. (2000), "Value of bronchial artery embolization with platinum coil in timorous pulmonary bleeding". *Eur. J. Cancer*. 2000, 34: 45-78